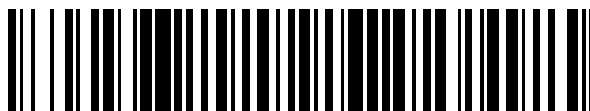


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 426 245**

51 Int. Cl.:

A61K 48/00 (2006.01)

C12N 15/864 (2006.01)

A61K 35/76 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 10179347 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2013 EP 2357010**

54 Título: **Método para incrementar la funcionalidad de un vector de AAV**

30 Prioridad:

07.04.2005 US 669083 P

04.11.2005 US 733497 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.10.2013

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 Chestnut Street, Suite 200
Philadelphia, Pennsylvania 19104-6283, US**

72 Inventor/es:

**GAO, GUANGPING;
WILSON, JAMES M. y
VANDENBERGHE, LUK**

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Julio

ES 2 426 245 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para incrementar la funcionalidad de un vector de AAV.

Antecedentes de la invención

5 Un virus adeno-asociado (AAV), un miembro de la familia Parvovirus, es un pequeño virus icosaédrico, sin envoltura, con genomas de ADN lineales de cadena simple de 4,7 kilobases (kb) a 6 kb. El AAV está asignado al género, *Dependovirus*, debido a que el virus fue descubierto como contaminante en poblaciones de adenovirus purificadas. El ciclo vital del AAV incluye una fase latente en la que los genomas de AAV, tras la infección, están integrados específicamente en el sitio en cromosomas anfitrión y una fase infecciosa en la que, a continuación de una infección
10 cualquiera por adenovirus o virus simplex del herpes, los genomas integrados son posteriormente rescatados, replicados y empaquetados en virus infecciosos. Las propiedades de no patogenicidad, amplia gama de infectividad de anfitrión, incluyendo células no divisoras, e integración cromosómica potencial específica del sitio, hacen que el AAV sea una herramienta atractiva para transferencia de gen.

15 Los vectores de AAV han sido descritos en cuanto a su uso como vehículos de suministro tanto para moléculas terapéuticas como inmunogénicas. Hasta la fecha, han existido varios AAVs diferentes bien caracterizados, aislados a partir de humanos o de primates no humanos (NHP).

Recientemente, los investigadores han descrito una gran número de AAVs de secuencias diferentes [G. Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 100(10): 6081-6086 (13 de Mayo de 2003); US-2003-0138772-A1 (24 de Julio de 2003)] y caracterizados estos AAVs en diferentes serotipos y clados [G. Gao, et al., J. Virol., 78(12): 6381-6388 (Junio 2004); Publicación de Patente Internacional núm. WO 2005/033321]. Se ha informado que diferentes AAVs
20 presentan diferentes eficacias de transfección, y también muestran tropismo para diferentes células o tejidos.

Lo que resulta deseable son construcciones basadas en AAV para el suministro de moléculas heterólogas a diferentes tipos de células.

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona, según un aspecto, un vector de virus adeno-asociado (AAV) que tiene una cápside de AAVhu48 seleccionada en el grupo consistente en: (a) cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es una glicina de forma nativa, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico, y para que contenga una asparagina en la posición 552 de residuo de aminoácido,
30 y (b) una cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para contener una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es una glicina de forma nativa, y para contener una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico.

En realizaciones particulares de la invención, el vector viral porta un transgén que codifica un producto de gen bajo el control de secuencias reguladoras que dirigen expresión del producto en una célula anfitrión.

35 La invención se extiende también a composiciones que comprenden vectores de AAV conforme a la invención, en combinación con portadores fisiológicamente compatibles.

Un uso particular de vectores y de composiciones de acuerdo con la invención consiste en suministrar un producto de gen a un sujeto.

Según otro aspecto, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de
40 ácido nucleico que codifica una cápside de AAVhu.48 modificada, seleccionada en el grupo consistente en: (a) cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para contener una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es una glicina de forma nativa, y para contener una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico, y para contener una asparagina en la posición 552 de residuo de aminoácido, y (b) cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que
45 contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa una glicina y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico.

En una realización particular, la molécula de ácido nucleico es un plásmido.

Otros aspectos y ventajas de la invención resultarán fácilmente evidentes a partir de la descripción detallada que sigue de la invención.

50 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que ilustra transducción 293 *in vitro* de vectores de AAV corregidos en singletón. Las correcciones de singletón están indicadas a continuación del nombre del vector, cuando están presentes, con un

número que indica el número de mutaciones realizadas;

Las Figuras 2A-2C son gráficos lineales que ilustran la titulación de vectores de AAV sobre células 293 en multiplicidades de infección comprendidas en la gama de 10^1 a 10^4 , con una comparación entre rh.8 dominante y rh.8 corregido en singletón (rh.8R) en la Figura 2A, rh.37 dominante y rh.37 modificado (Figura 2B), y AAV2 y AAV8 en la Figura 2C. Como control, una titulación similar de eGFP de AAV2 y de AAV2/8 que expresa que el vector está presente. El porcentaje (%) de células positivas de eGFP se ha representado sobre el eje Y, y fue ensayado mediante citometría de flujo.

La Figura 3 es un árbol filogenético de secuencias de AAV, que indica su relación filogenética y clados.

Las Figuras 4A-4K son un alineamiento de secuencias de ácido nucleico de la proteína de cápside (vp1) de AAV2 [SEQ ID Núm. 7], cy. 5 [SEQ ID Núm. 8], rh.10 [SEQ ID Núm. 9], rh.13 [SEQ ID Núm. 10], AAV1 [SEQ ID Núm. 11], AAV3 [SEQ ID Núm. 12], AAV6 [SEQ ID Núm. 13], AAV7 [SEQ ID Núm. 14], AAV8 [SEQ ID Núm. 15], hu. 13 [SEQ ID Núm. 16], hu. 26 [SEQ ID Núm. 17], hu. 37 [SEQ ID Núm. 18], hu. 53 [SEQ ID Núm. 19], rh.39 [SEQ ID Núm. 20], rh.43 [SEQ ID Núm. 21] y rh.46 [SEQ ID Núm. 22];

Las Figuras 5A-5D son un alineamiento de las secuencias de aminoácido de la proteína de cápside (vp1) de AAV2 [SEQ ID Núm. 23], cy.5 [SEQ ID Núm. 24], rh.10 [SEQ ID Núm. 25], rh.13 [SEQ ID Núm. 26], AAV1 [SEQ ID Núm. 27], AAV3 [SEQ ID Núm. 28], AAV6 [SEQ ID Núm. 29], AAV7 [SEQ ID Núm. 30], AAV8 [SEQ ID Núm. 31], hu.13 [SEQ ID Núm. 32], hu.26 [SEQ ID Núm. 33], hu.37 [SEQ ID Núm. 34], hu.53 [SEQ ID Núm. 35], rh.39 [SEQ ID Núm. 36], rh.43 [SEQ ID Núm. 37] y rh.46 [SEQ ID Núm. 38];

Las Figuras 6A-6B son un alineamiento de las secuencias de aminoácido de la proteína de cápside (vp1) de rh.13 [SEQ ID Núm. 26], rh.2 [SEQ ID Núm. 39], rh.8 [SEQ ID Núm. 41], hu.29 [SEQ ID Núm. 42], y rh.64 [SEQ ID Núm. 43].

Descripción detallada de la invención

La presente invención ha sido concebida usando el “método de singletón” de la solicitante, la cual tiene como objetivo mejorar el rendimiento de empaquetamiento, la eficacia de transducción y/o la eficiencia de transferencia de gen de un vector de AAV que tiene una cápside de un AAV que contiene uno o más singletons. Este método se describe con mayor detalle en lo que sigue y es también objeto de la solicitud de Patente Europea núm. 06749685.1 (de la cual deriva la presente solicitud por división).

Según se utiliza a través de la presente memoria y de las reivindicaciones, los términos “comprendiendo” e “incluyendo” incluyen otros componentes, elementos, integrantes, etapas y similares. A la inversa, el término “consistiendo” y sus variantes son excluyentes de otros componentes, elementos, integrantes, etapas y similares.

Método de singletón

Según se utiliza en la presente memoria, el término “singletón” se refiere a un aminoácido variable en una posición dada de una secuencia de cápside de AAV seleccionada (es decir, parental). La presencia de un aminoácido variable se determina mediante alineamiento de la secuencia de la cápside de AAV parental con una librería de secuencias funcionales de cápside de AAV. Las secuencias son analizadas a continuación para determinar la presencia de cualesquiera secuencias variables de aminoácido en la cápside de AAV parental donde las secuencias del AAV en la librería de AAVs funcionales tienen una conservación completa. La secuencia de AAV parental es alterada a continuación para cambiar el singletón al aminoácido conservado identificado en esa posición en las secuencias de cápside de AAV funcionales. Una secuencia de AAV parental puede tener de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, ó 2 singletons. Una secuencia de AAV parental puede tener más de 6 singletons.

Una vez modificada, la cápside de AAV modificada puede ser usada para construir un vector de AAV que tenga la cápside modificada. Este vector puede ser construido usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

El AAV seleccionado para su modificación de acuerdo con el método, es uno para el que resulta deseable incrementar una cualquiera o más de las tres propiedades funcionales siguientes de AAV, es decir, empaquetamiento en la partícula viral que tiene la cápside de la secuencia de AAV seleccionada, incremento de la eficacia de transducción, o incremento de eficacia de transferencia de gen en comparación con el AAV parental. Por ejemplo, el AAV parental puede estar caracterizado por tener una eficacia de empaquetamiento mas baja que otro AAV relacionado de forma cercana. En otro ejemplo, el AAV parental puede tener una eficacia de transducción más baja en comparación con AAVs relacionados de forma cercana. En otro ejemplo, el AAV parental puede tener una eficacia de transferencia de gen más baja (es decir, una capacidad más baja para suministrar una molécula objetivo *in vivo*) en comparación con AAVs relacionados de forma cercana. En otros ejemplos, el AAV parental está caracterizado por una función adecuada en cada una de esas categorías, pero se desea una o más funciones incrementadas de esas áreas.

Así, el método proporciona una librería de AAVs funcionales, cuyas secuencias van a ser comparadas con el AAV seleccionado (parental). De manera adecuada, la librería contiene AAVs que tienen una función deseada que está

objetivada para la mejora del AAV parental seleccionado. En otras palabras, cada una de las secuencias de la librería de AAVs funcionales está caracterizada por un nivel deseado de capacidad de empaquetamiento, un nivel deseado de eficacia de transducción *in vitro*, o un nivel deseado de eficacia de transferencia de gen *in vivo* (es decir, la capacidad para el suministro a un tejido objetivo seleccionado o una célula en un sujeto). Los AAVs funcionales que componen la librería pueden tener individualmente una, dos o todas esas características funcionales. Otras funciones deseadas para la librería pueden ser determinadas fácilmente por un experto en la materia.

En un ejemplo, un AAV funcional es un AAV caracterizado por la capacidad para producir partículas virales con una eficacia de empaquetamiento y transducción equivalente o mayor que la de uno cualquiera de entre AAV1, AAV2, AAV7, AAV8 o AAV9. La función puede ser evaluada en un entorno seudotipado con ITRs de AAV2 y de AAV2 rep. De ese modo, se puede construir un AAV parental alterado usando técnicas convencionales y el vector de AAV se considera funcional si se produce el virus a partir del AAV parental en títulos de al menos un 50% en comparación con la producción de AAV2. Además, la capacidad del AAV para transducir células puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, un AAV parental puede ser construido de tal modo que contenga un gen marcador que permita una fácil detección del virus. Por ejemplo, el AAV contiene eGFP u otro gen que permita detección fluorescente. En donde el AAV contiene CMV-eGFP, cuando el virus producido a partir de la cápside de AAV parental alterado es transducido en células 293 a razón de una multiplicidad de infección de 10^4 , se demuestra función donde la eficacia de transducción es mayor de un 5% de fluorescencia de GFP de la totalidad de las células en un contexto en el que las células fueron tratadas previamente con adenovirus humano de tipo natural, tipo 5 en una multiplicidad de infección de 20 durante 2 horas.

De forma adecuada, una librería está compuesta por al menos tres o al menos cuatro secuencias funcionales de cápside de AAV que representan al menos dos clados diferentes. Con preferencia, al menos dos secuencias de cada uno de los clados representados están incluidas en la librería. En determinados ejemplos, se han representado tres, cuatro, cinco, seis o más clados.

Un "clado" es un grupo de AAVs que están filogenéticamente relacionados entre sí según se determina usando un algoritmo de Neighbor-Joining ("Reunión por Vecindad") mediante un valor de arranque de al menos el 75% (de al menos 1000 replicas) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más de 0,05, en base a alineamiento de la secuencia de aminoácido vp1 de AAV.

El algoritmo Neighbor-Joining ha sido descrito ampliamente en la literatura. Véase, por ejemplo, M. Nei y S. Kumar, Evolución Molecular y Filogenética (Oxford University Press, Nueva York (2000)). Se encuentran disponibles programas de ordenador que pueden ser usados para implementar este algoritmo. Por ejemplo, el programa MEGA v2.1 implementa el método de Nei-Gojobori modificado. Utilizando estas técnicas y programas de ordenador, y la secuencia de una proteína de cápside vp1 de AAV, un experto en la materia puede determinar fácilmente si un AAV seleccionado está contenido en uno de los clados identificados en la presente memoria, o en otro clado, o si está fuera de estos clados.

Mientras que los clados de AAV están basados principalmente en cápsides de vp1 de AAVs que se producen de forma natural, los clados no se limitan a AAVs que se producen de forma natural. Los clados pueden abarcar AAV que no se produce de forma natural incluyendo, sin limitación, AAVs recombinantes, modificados o alterados, quiméricos, híbridos, sintéticos, artificiales, etc., que están filogenéticamente relacionados según se determina usando un algoritmo de Neighbor-Joining al menos en un 75% (de al menos 1000 réplicas) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más de 0,05, en base a alineamiento de la secuencia de aminoácido de vp1 de AAV.

Los clados de AAV que han sido descritos incluyen el Clado A (representado por AAV1 y AAV6), Clado B (representado por AAV2) y el Clado C (representado por el híbrido de AAV2-AAV3), el Clado D (representado por AAV7), el Clado E (representado por AAV8) y el Clado F (representado por AAV9 humano). Estos clados están representados por un miembro del clado que es un serotipo de AAV descrito con anterioridad. El AAV1 y el AAV6 previamente descritos son miembros de un único clado (el Clado A) en el que se recuperaron 4 cepas procedentes de 3 humanos. Los serotipos de AAV3 y AAV5 descritos con anterioridad son claramente distintos entre sí, pero no fueron detectados en la trama descrita en la presente memoria, y no han sido incluidos en ninguno de estos clados.

Una discusión adicional de clados de AAV ha sido proporcionada por G. Gao et al., en J. Virol., 78(13): 6381-6388 (Junio de 2004) y en la publicación de las Patentes Internacionales núms. WO 2004/028817 y WO 2005/033321. Este último documento proporciona también nuevas secuencias de AAV humano.

En un ejemplo, las librerías usadas en el método de la invención excluyen el AAV5. En otro ejemplo, las librerías usadas en el método excluyen el AAV4. Sin embargo, en algunos ejemplos, por ejemplo cuando el AAV parental es similar al AAV5, puede resultar deseable incluir esta secuencia en el alineamiento.

Aunque se puede construir una librería que contenga el mínimo número de secuencias, se puede optimizar la eficacia en la identificación de singletons utilizando una librería que contenga un número mayor de secuencias. Adecuadamente, la librería contiene un mínimo de cuatro secuencias, con al menos dos clados representados. Con preferencia, la librería contiene al menos dos secuencias procedentes de cada uno de los clados representados. En

un ejemplo, la librería contiene más de 100 secuencias de AAV. En otro ejemplo, la librería contiene al menos de tres a 100 secuencias de AAV. En otro ejemplo más, la librería contiene al menos de seis a 50 secuencias de AAV.

Los AAVs adecuados para su uso en las librerías funcionales incluyen, por ejemplo, secuencias de AAV1, AAV2, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9 y otras secuencias que ya han sido descritas [G. Gao, et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 100(10): 6081-6086 (13 de Mayo de 2003); publicación de Patentes Internacionales núms. WO 2004/042397 y WO 2005/033321]. Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente otros AAVs, por ejemplo los aislados utilizando los métodos descritos en la publicación de Patente Internacional núm. WO 03/093460 A1 (13 de Noviembre de 2003) y la publicación de solicitud de Patente US núm. 2003-0138772 A1 (24 de Julio de 2003).

Las al menos tres secuencias del interior de la librería son al menos idénticas en un 85% de la longitud total de sus secuencias de cápside alineadas.

El término "porcentaje (%) de identidad" puede ser determinado fácilmente para secuencias de aminoácido, sobre la longitud completa de una proteína, o de un fragmento de la misma. Adecuadamente, un fragmento tiene al menos alrededor de 8 aminoácidos de longitud, y puede ser de hasta alrededor de 700 aminoácidos. En general, cuando se hace referencia a "identidad", "homología" o "similitud" entre dos virus adeno-asociados diferentes, la "identidad", "homología" o "similitud" se determina con referencia a secuencias "alineadas". Secuencias "alineadas" o "alineamientos" se refieren a múltiples secuencias de ácido nucleico o secuencias de proteína (aminoácidos), que con frecuencia contienen correcciones para bases o aminoácidos faltantes o adicionales en comparación con una secuencia de referencia.

Los alineamientos se realizan usando cualquiera de una diversidad de Programas de Alineamiento de Secuencia Múltiple disponibles comercialmente o públicamente. Los programas de alineamiento de secuencia están disponibles para secuencias de aminoácidos, por ejemplo los programas "Clustal X", "MAP", "PIMA", "MSA", "BLOCKMAKER", "MEME" y "Match-Box". En general, se utiliza cualquiera de esos programas en configuraciones por defecto, aunque un experto en la materia puede alterar esas configuraciones según lo necesite. Alternativamente, un experto en la materia puede utilizar otro algoritmo o programa de ordenador que proporcione al menos un nivel de identidad o alineamiento como el proporcionado por los algoritmos y programas de referencia. Véase, por ejemplo, J.D. Thomson et al., Nucl. Acids. Res., "Una comparación exhaustiva de múltiples alineamientos de secuencia", 27(13): 2682-2690 (1999).

También están disponibles múltiples programas de alineamiento de secuencia para secuencias de ácido nucleico. Ejemplos de tales programas incluyen "Clustal W", "Conjunto de Secuencia CAP", "MAP" y "MEME", que son accesibles a través de Servidores Web por internet. Los expertos en la materia conocen otras fuentes para tales programas. Alternativamente, se usan también utilidades de Vector NTI. Existe también un número de algoritmos conocidos en la técnica que pueden ser usados para medir identidad de secuencia de nucleótido, incluyendo los contenidos en los programas descritos en lo que antecede. Según otro ejemplo, las secuencias de polinucleótido pueden ser comparadas usando Fasta™, un programa en Versión 6.1 Fasta™ de GCG que proporciona alineamientos y porcentaje de identidad de secuencia de las regiones de mejor superposición entre las secuencias de consulta y de búsqueda. Por ejemplo, el porcentaje de identidad de secuencia entre secuencias de ácido nucleico puede ser determinado usando Fasta™ con sus parámetros por defecto (un tamaño de palabra de 6 y el factor NOPAM para la matriz de puntuación) según se proporciona mediante GCG Versión 6.1, incorporada en la presente memoria por referencia.

Las secuencias de la cápside de AAV objetivo o parental que se sospecha que contienen un singletón, se comparan con las secuencias de las cápsides de AAV dentro de la librería. Esta comparación se realiza usando un alineamiento de la proteína vp1 de longitud completa de la cápside de AAV.

Un singletón se identifica donde, para una posición de aminoácido seleccionada cuando las secuencias de AAV están alineadas, todos los AAVs de la librería tienen el mismo residuo de aminoácido (es decir, se conservan totalmente), pero el AAV parental tiene un residuo de aminoácido diferente.

Típicamente, cuando el alineamiento se prepara en base a la proteína vp1 de cápside de AAV, el alineamiento contiene inserciones y supresiones que están identificadas de ese modo con respecto a una secuencia de AAV de referencia (por ejemplo, el AAV2) y la numeración de los residuos de aminoácido se basa en una escala de referencia proporcionada para el alineamiento. Sin embargo, cualquier secuencia de AAV dada puede tener menos residuos de aminoácido que la escala de referencia. En la presente descripción, cuando se discute el AAV parental y las secuencias de la librería de referencia, los términos "la misma posición" o la "posición correspondiente" se refieren al aminoácido localizado en el mismo número de residuo en cada una de las secuencias, con respecto a la escala de referencia para las secuencias alineadas. Sin embargo, cuando se consideran fuera del alineamiento, cada una de las proteínas vp1 de AAV puede tener esos aminoácidos localizados en números de residuos diferentes.

Opcionalmente, el método puede ser llevado a cabo usando un alineamiento de ácido nucleico e identificando como singletón un codón que codifique un aminoácido diferente (es decir, un codón no sinónimo). Cuando las secuencias de ácido nucleico de un codón dado no son idénticas en el AAV parental en comparación con las secuencias de ese

codón en la librería, pero codifican el mismo aminoácido, éstas se consideran sinónimas y no son un singletón.

De acuerdo con el método, un AAV parental que contiene un singletón se altera de tal modo que el residuo de singletón es sustituido por el residuo de aminoácido conservado de los AAVs de la librería.

De forma conveniente, esta sustitución puede ser llevada a cabo usando técnicas convencionales de mutagénesis dirigida al sitio sobre el codón para el aminoácido variable. Típicamente, la mutagénesis dirigida al sitio se lleva a cabo usando tan pocas etapas como las que se requieren para obtener el codón deseado para el residuo de aminoácido conservado. Tales métodos son bien conocidos por los expertos en la materia y pueden ser realizados usando métodos publicados y/o kits disponibles comercialmente [por ejemplo, disponibles en Stratagene and Promega]. La mutagénesis dirigida al sitio puede ser llevada a cabo sobre la secuencia genómica de AAV. La secuencia de AAV puede ser portada por un vector (por ejemplo, un esqueleto de plásmido) por motivos de conveniencia.

Alternativamente, un experto en la materia puede alterar el AAV parental usando otras técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Un AAV parental puede tener más de un singletón, por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco, seis o más. Sin embargo, se puede observar una mejora en la funcionalidad tras la corrección de un singletón. En el ejemplo en el que un AAV parental porta múltiples singletones, se puede alterar cada vez un singletón, seguido de una evaluación del AAV modificado para la potenciación de la función deseada. Alternativamente, se pueden alterar múltiples singletones con anterioridad a la evaluación del AAV modificado en cuanto a potenciación de la función deseada.

Incluso cuando un AAV parental contiene múltiples singletones y mejora funcional se observa alterado en un primer singletón, puede resultar deseable optimizar la función alterando el (los) singletón(es) restante(s).

Típicamente, un AAV parental que haya tenido uno o más singletón(es) alterado(s) de acuerdo con el método, es evaluado en cuanto a funcionalidad empaquetando el AAV en una partícula de AAV. Estos métodos son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, por ejemplo, G. Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci., citado anteriormente; Sambrook et al., Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor NY.

Estos AAVs alterados tienen nuevas cápsides producidas de acuerdo con el método de singletón, y son evaluados en cuanto a su función. Métodos adecuados para evaluar la función del AAV han sido descritos en la presente memoria e incluyen, por ejemplo, la capacidad de producir partículas protegidas de ADNasa, eficacia de transducción celular *in vitro*, y/o transferencia de gen *in vivo*. De manera adecuada, los AAVs alterados tienen un número suficiente de singletones alterados para incrementar la función en una o todas esas características, en comparación con la función del AAV dominante.

II. Nuevo AAV

Es posible predecir si un nuevo AAV será funcional usando el método de singletón e identificando la ausencia de un singletón en la secuencia del AAV seleccionado, es decir, un AAV que carezca de un singletón.

De ese modo, en un ejemplo, el método permite la selección de un AAV para su uso en la producción de un vector. Este método incluye seleccionar una secuencia de cápside de AAV parental para su análisis, e identificar la ausencia de cualquier singletón en la cápside de AAV parental en un alineamiento que comprenda la secuencia de cápside de AAV parental y una librería de secuencias de cápside de AAV funcional. Una vez que se determina la ausencia de un singletón en una cápside de AAV seleccionada, el AAV puede ser usado para generar un vector de acuerdo con técnicas conocidas.

La expresión "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se refieren a un ácido nucleico, o a un fragmento del mismo, indica que, cuando están óptimamente alineadas inserciones o supresiones de nucleótido apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria) existe identidad de secuencia de nucleótido en al menos alrededor de un 95 a un 99% de las secuencias alineadas. Con preferencia, la homología se refiere a la secuencia de longitud completa, o a una pauta de lectura abierta de la misma, o a otro fragmento adecuado que sea al menos de 15 nucleótidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen en la presente memoria.

Los términos "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad de secuencia" o "idéntico porcentaje", en el contexto de secuencias de ácido nucleico, se refieren a los residuos en las dos secuencias que sean iguales cuando se alinean para una correspondencia máxima. La longitud de la comparación de identidad de secuencia puede ser sobre la longitud completa del genoma, la longitud completa de una secuencia de codificación de un gen, o un fragmento de al menos alrededor de 500 a 5000 nucleótidos, si se desea. Sin embargo, la identidad entre fragmentos más pequeños, por ejemplo de al menos alrededor de nueve nucleótidos, normalmente de al menos alrededor de 20 a 24 nucleótidos, al menos alrededor de 28 a 32 nucleótidos, al menos alrededor de 36 o más nucleótidos, puede ser también deseable.

El término "homología sustancial" o "similitud sustancial" cuando se refiere a aminoácidos o a fragmentos de los

5 mismos, indica que cuando se alinean óptimamente inserciones o supresiones de aminoácido apropiadas con otro aminoácido (o su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de aminoácido en al menos alrededor del 95 a alrededor del 99% de las secuencias alineadas y en ciertas realizaciones, alrededor del 97% de las secuencias alineadas. Con preferencia, la homología es sobre una secuencia de longitud completa, o una proteína de la misma, por ejemplo una proteína cap, una proteína rep, o un fragmento de la misma que sea al menos de 8 aminoácidos, o más deseablemente, de al menos 15 aminoácidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen en la presente memoria.

10 Mediante el término "altamente conservado" se pretende indicar al menos un 80% de identidad, con preferencia al menos un 90% de identidad, y más preferiblemente, sobre el 97% de identidad. La identidad puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia recurriendo a algoritmos y programas de ordenador conocidos por los expertos en la materia.

15 El término "serotipo" es una distinción con respecto a un AAV que tiene una cápside que es serológicamente distinta de otros serotipos de AAV. La distintividad serológica se determina en base a la falta de reactividad cruzada entre anticuerpos respecto al AAV en comparación con otro AAV. La reactividad cruzada se mide típicamente en un ensayo de anticuerpo neutralizante. Para este ensayo, se genera suero policlonal contra un AAV específico en un conejo u otro modelo animal adecuado usando los virus adeno-asociados. En este ensayo, el suero generado contra un AAV específico es comprobado a continuación en cuanto a su capacidad para neutralizar ya sea el mismo AAV (homólogo) o ya sea un AAV heterólogo. La dilución que consigue una neutralización del 50% se considera el título de anticuerpo neutralizante. Si para dos AAVs el cociente del título heterólogo dividido por el título homólogo es inferior a 16 de una manera recíproca, esos dos vectores se consideran como serotipos iguales. A la inversa, si la relación del título heterólogo sobre el título homólogo es de 16 o más de una manera recíproca los dos AAVs se consideran como serotipos distintos.

25 En un ejemplo adicional, esto puede ser usado para proporcionar AAVs que tengan nuevas cápsides, incluyendo rh.20, rh.32/33, rh.39, rh.46, rh.73 y rh.74. Las secuencias de rh.20 tienen la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 1, o una secuencia del 95 al 99% idéntica sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 1. La cápside de rh.32/33 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 2, o secuencias de un 95% a un 99% idénticas con el mismo sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 2. La cápside de rh.39 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 3, o secuencias de un 95% a un 99% idénticas al mismo sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 3. La cápside de rh.46 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 4, o secuencias del 95% al 99% idénticas con el mismo sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 4. La cápside de rh.73 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 5, o secuencias del 95% al 99% idénticas con el mismo sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 5. La cápside de rh.74 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 6, o secuencias del 95% al 99% idénticas con el mismo sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 6. Con preferencia, la identidad de secuencia de estos nuevos cápsides de AAV es tal que carecen de cualquier singletón. Las secuencias del nuevo AAV se proporcionan en el Listado de Secuencias.

40 En otro ejemplo más, que abarca los AAVs de la invención, las nuevas secuencias de AAV incluyen las proteínas de cápside de AAV corregidas en singletón y las secuencias que codifican estas proteínas de cápside. Ejemplos de secuencias de AAV corregidas en singletón incluyen AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, rh.8R, rh.48.1, rh.48.2, rh.48.1.2, hu.44R1, hu.44R2, hu.44R3, hu.29R, ch.5R1, rh.67, rh.54, hu.48R1, hu.48R2, y hu.48R3. Por ejemplo, el AAV6 corregido en singletón, que incluye el AAV6.1, AAV6.2 y AAV6.1.2, ha mostrado una mejora funcional significativa sobre la secuencia de AAV6 parental.

45 Las proteínas particularmente deseables incluyen las proteínas de cápside de AAV, las cuales son codificadas por las secuencias de nucleótido identificadas en lo que antecede. La cápside de AAV está compuesta por tres proteínas, a saber vp1, vp2 y vp3, las cuales son variantes de empalme alternativas. Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside incluyen las regiones constantes y variables, situadas entre regiones hipervariables (HVR). Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside incluyen las propias HVR.

50 Un algoritmo desarrollado para determinar áreas de divergencia de secuencia en AAV2, ha producido 12 regiones hipervariables (HVR) de las que 5 se superponen o forman parte de las cuatro regiones variables descritas con anterioridad. [Chioni et al., J. Virol., 73: 1309-19 (1999); Rutledge et al., J. Virol., 72: 309-319]. Usando este algoritmo y/o las técnicas de alineamiento descritas en la presente memoria, se determinan las HVR de los nuevos serotipos de AAV. Por ejemplo, las HVR se localizan como sigue: HVR1, aa 146-152; HVR2, aa 182-186; HVR3, aa 262-264; HVR4, aa 381-383; HVR5, aa 450-474; HVR6, aa 490-495; HVR7, aa 500-504; HVR8, aa 514-522; HVR9, aa 534-555; HVR10, aa 581-594; HVR11, aa 658-667; y HVR12, aa 705-719 [el sistema de numeración está basado en un alineamiento que usa la vp1 de AAV2 como punto de referencia]. Usando el alineamiento proporcionado en la presente memoria realizado usando el programa Clustal X con configuraciones por defecto, o usando otros programas de alineamiento disponibles comercial o públicamente con configuraciones por defecto tales como las que se describen en la presente memoria, un experto en la materia puede determinar fácilmente los fragmentos correspondientes de las nuevas cápsides de AAV de la invención.

60 De manera adecuada, los fragmentos son de al menos 8 aminoácidos de longitud. Sin embargo, se pueden utilizar fácilmente fragmentos de otras longitudes deseadas. Tales fragmentos pueden ser producidos recombinantemente o

mediante otros medios adecuados, por ejemplo mediante síntesis química.

El método de singletón puede ser usado también para proporcionar otras secuencias de AAV que son identificadas usando la información de secuencia proporcionada en la presente memoria. Por ejemplo, dadas las secuencias proporcionadas en la presente memoria, la infecciosa puede ser aislada usando tecnología de genoma andante (Siebert et al., 1995, Búsqueda de Ácido Nucleico, 23: 1087-1088, Friezner-Degen et al., 1986, JU. Biol. Chem. 261: 6972-6985, BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). El genoma andante es particularmente adecuado para identificar y aislar las secuencias adyacentes a las nuevas secuencias identificadas de acuerdo con el método. Esta técnica se usa también para aislar repeticiones terminales invertidas (ITRs) del nuevo AAV, en base a la nueva cápside de AAV y a las secuencias rep proporcionadas en la presente memoria.

Las nuevas secuencias de aminoácidos, péptidos y proteínas del nuevo AAV pueden ser expresadas a partir de secuencias de ácido nucleico de AAV según la invención. Adicionalmente, estas secuencias, péptidos y proteínas de aminoácido pueden ser generadas por medio de otros métodos conocidos en el estado de la técnica, que incluyen, por ejemplo, la síntesis química, mediante otras técnicas sintéticas o mediante otros métodos. La secuencia de cualquiera de las cápsides de AAV proporcionadas en la presente memoria puede ser generada fácilmente usando una diversidad de técnicas.

Las técnicas de producción adecuadas son bien conocidas por el experto en la materia. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio, Cold Spring Harbor Press (Cold Spring Harbor, NY). Alternativamente, los péptidos pueden también ser sintetizados con métodos bien conocidos de síntesis de péptidos de fase sólida (Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85: 2149 (1962); Stewart and Young, Síntesis de Péptidos de Fase Sólida (Freeman, San Francisco, 1969), pp. 27-62). Estos y otros métodos de producción adecuados están dentro del conocimiento de los expertos en la materia y no constituyen limitación alguna de la presente invención.

Las secuencias y proteínas de la invención pueden ser producidas mediante cualquier medio adecuado, incluyendo producción recombinante, síntesis química u otros medios sintéticos. Tales métodos de producción están dentro del conocimiento de los expertos en la materia y no son una limitación de la presente invención.

III. Producción de rAAV con las Nuevas Cápsides de AAV

La invención abarca nuevas secuencias de cápside de AAV generadas por mutación siguiendo el uso del método de singletón descrito en la presente memoria.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas que utilizan las nuevas secuencias de AAV de la invención, para la producción de vectores virales útiles en el suministro de secuencias de gen heterólogas u otras secuencias de ácido nucleico a una célula objetivo.

Las moléculas de la invención que contienen secuencias de AAV incluyen cualquier elemento genético (vector) que pueda ser suministrado a una célula anfitrión, por ejemplo ADN desnudo, un plásmido, fago, transposón, cósmido episoma, una proteína en un vehículo de suministro no viral (por ejemplo, una portadora a base de lípido), un virus, etc., que transfiera las secuencias transportadas en las mismas.

El vector seleccionado puede ser suministrado mediante cualquier método adecuado, incluyendo transfección, electroporación, suministro de liposoma, técnicas de fusión de membrana, gránulos recubiertos de ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplasto. Los métodos usados para construir cualquier realización de la presente invención son conocidos por los expertos en manipulación de ácido nucleico e incluyen técnicas de ingeniería genética, ingeniería recombinante y técnicas sintéticas. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY.

En una realización, los vectores de la invención contienen, *inter alia*, secuencias que codifican una cápside de AAV de la invención. En otra realización, los vectores de la invención contienen, como mínimo, secuencias que codifican una proteína rep de AAV o un fragmento de la misma. Opcionalmente, vectores de la invención pueden contener ambas proteínas cap y rep de AAV. En vectores en los que se proporcionan ambas rep y cap de AAV, las secuencias rep de AAV y cap de AAV pueden originarse a partir de un AAV del mismo clado. Alternativamente, la presente invención proporciona vectores en los que las secuencias rep proceden de una fuente de AAV que difiere de la que está proporcionando las secuencias cap. En una realización, las secuencias rep y cap son expresadas a partir de fuentes separadas (por ejemplo, vectores separados, o una célula anfitrión y un vector). En otra realización, estas secuencias rep se fusionan en trama con secuencias cap de una fuente de AAV diferente para formar un vector de AAV quimérico. Opcionalmente, los vectores de la invención son vectores empaquetados en una cápside de AAV de la invención. Estos vectores, y otros vectores descritos en la presente memoria, pueden contener además un minigén que comprende un transgén seleccionado que esté flanqueado por la ITR 5' de AAV y por la ITR 3' de AAV.

Los vectores descritos en la presente memoria, por ejemplo un plásmido, son útiles para una diversidad de propósitos, pero son particularmente adecuados para su uso en la producción de un rAAV que contiene una cápside que comprende secuencias de AAV o un fragmento de las mismas. Estos vectores, incluyendo el rAAV, sus elementos, construcción y usos, se describen con detalle en la presente memoria.

La invención permite la generación de un virus adeno-asociado recombinante (AAV) que tiene la nueva cápside de AAV de la invención. Dicho método incluye cultivar una célula anfitrión que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína de una nueva cápside de AAV de la invención; un gen *rep* funcional; un minigén compuesto por, como mínimo, repeticiones terminales invertidas (ITRs) de AAV y un transgén; y suficientes funciones auxiliares para permitir el empaquetamiento del minigén en la proteína de cápside de AAV.

Los componentes requeridos para ser cultivados en la célula anfitrión para empaquetar un minigén de AAV en una cápside de AAV, pueden ser proporcionados a la célula anfitrión en *trans*. Alternativamente, uno o más de los componentes requeridos (por ejemplo, minigén, secuencias *rep*, secuencias *cap* y/o funciones auxiliares), pueden ser proporcionados por una célula anfitrión estable que haya sido diseñada para contener uno o más de los componentes requeridos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. De manera más adecuada, dicha célula anfitrión estable podrá contener el (los) componente(s) requerido(s) bajo el control de un promotor inducible. Sin embargo, el (los) componente(s) requerido(s) puede(n) estar bajo el control de un promotor constitutivo. Ejemplos de promotores inducibles y constitutivos adecuados, se proporcionan en la presente memoria, en la discusión de los elementos reguladores adecuados para su uso con el transgén. En otra alternativa más, una célula anfitrión estable seleccionada puede contener el (los) componente(s) seleccionado(s) bajo el control de un promotor constitutivo y otro(s) componente(s) seleccionado(s) bajo el control de uno o más promotores inducibles. Por ejemplo, se puede generar una célula anfitrión estable que se derive de células 293 (que contenga funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contenga las proteínas *rep* y/o *cap* bajo el control de promotores inducibles. Aún más, otras células anfitrión estables pueden ser generadas por un experto en la materia.

El minigén, las secuencias *rep*, las secuencias *cap* y las funciones auxiliares que se requieren para la producción del rAAV de la invención, pueden ser suministradas a la célula anfitrión de empaquetamiento en forma de cualquier elemento genético que transfiera las secuencia portadas por el mismo. El elemento genético seleccionado puede ser suministrado mediante cualquier método adecuado, incluyendo los que se describen en la presente memoria. Los métodos usados para la construcción de cualquier realización de la presente invención, son conocidos por los expertos en la manipulación de ácido nucleico e incluyen técnicas de ingeniería genética, ingeniería recombinante, y técnicas sintéticas. Véase por ejemplo Sambrook et al., *Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio*, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY. De forma similar, los métodos de generación de viriones de rAAV son bien conocidos y la selección de un método adecuado no constituye una limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, K. Fischer et al., *J. Virol.*, 70: 520-532 (1993) y la Patente US núm. 5.478.745.

A menos que se especifique otra cosa, las ITRs de AAV y otros componentes de AAV seleccionados descritos en la presente memoria, pueden ser fácilmente seleccionados a partir de entre cualquier AAV incluyendo, aunque sin limitación, el AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV9 y una de las otras nuevas secuencias de AAV de la invención. Estas ITRs u otros componentes de AAV pueden ser aislados fácilmente usando técnicas disponibles para los expertos en la materia a partir de una secuencia de AAV. Tal AAV puede ser aislado u obtenido a partir de fuentes académicas, comerciales o públicas (por ejemplo, la American Type Culture Collection, Manassas, VA). Alternativamente, las secuencias de AAV pueden ser obtenidas a través de medios sintéticos o de otros medios adecuados por referencia a secuencias publicadas tales como las que están disponibles en la literatura o en bases de datos tales como, por ejemplo, GenBank®, PubMed®, o similares.

A. El minigén

El minigén está compuesto, como mínimo, de un transgén y de sus secuencias reguladoras, y de repeticiones terminales invertidas (ITRs) 5' y 3' de AAV. En una realización deseable se usan las ITRs del serotipo 2 de AAV. Sin embargo, se pueden seleccionar ITRs de otras fuentes adecuadas. Este minigén es el que está empaquetado en una proteína de cápside y es suministrado a una célula anfitrión seleccionada.

1. El transgén

El transgén es una secuencia de ácido nucleico, heteróloga respecto a las secuencias de vector que flanquean el transgén, que codifica un polipéptido, una proteína u otro producto de interés. La secuencia de codificación de ácido nucleico está enlazada operativamente a componentes reguladores de una manera que permite la transcripción, la traducción y/o la expresión de transgén en una célula anfitrión.

La composición de la secuencia de transgén dependerá del uso al que se destine el vector resultante. Por ejemplo, un tipo de secuencia de transgén incluye una secuencia informadora, que tras la expresión produce una señal detectable. Tales secuencias informadoras incluyen, sin limitación, secuencias de ADN que codifican β -lactamasa, β -galactosidasa (LacZ), fosfatasa alcalina, quinasa timidina, proteína fluorescente verde (GFP), GFP potenciada (EGFP), cloranfenicol acetiltransferasa (CAT), luciferasa, proteínas de enlace de membrana que incluyen, por ejemplo, CD2, CD4, CD8, la proteína de hemaglutinina de influenza, y otras bien conocidas en el estado de la técnica, a las que se dirigen los anticuerpos de alta afinidad existentes o que puedan ser producidos mediante medios convencionales, y proteínas de fusión que comprenden una proteína de enlace de membrana fusionada apropiadamente con un dominio de etiqueta de antígeno de la, entre otros, hemaglutinina o Myc.

Estas secuencias de codificación, cuando se asocian a elementos reguladores que activan su expresión, proporcionan señales detectables con medios convencionales, incluyendo los ensayos enzimáticos, radiográficos, colorimétricos, de fluorescencia u otros ensayos espectrográficos, ensayos de clasificación de célula activadora fluorescente y ensayos inmunológicos, incluyendo el ensayo inmunoenzimático (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) e inmunohistoquímica. Por ejemplo, cuando la secuencia marcadora es el gen LacZ, la presencia del vector portador de la señal es detectada mediante ensayos respecto a actividad de beta-galactosidasa. Cuando el transgén es proteína fluorescente verde o luciferasa, el vector portador de la señal puede ser medido visualmente por el color o la producción de luz en un luminómetro.

Sin embargo, deseablemente, el transgén es una secuencia no marcadora que codifica un producto que es útil en biología y medicina, tal como proteínas, péptidos, ARN, enzimas, mutantes negativos dominantes, o ARNs catalíticos. Las moléculas de ARN deseables incluyen tARN, dsARN, ARN ribosómico, ARNs catalíticos, siARN, ARN de horquilla pequeña, ARN de empalme trans, y ARNs antisentido. Un ejemplo de una secuencia útil de ARN es una secuencia que inhiba o extinga la expresión de una secuencia de ácido nucleico objetivada en el animal tratado. Típicamente, las secuencias objetivo adecuadas incluyen objetivos oncológicos y enfermedades virales. Véase, como ejemplos de tales objetivos los objetivos oncológicos y los virus identificados en lo que sigue, en la sección relativa a inmunógenos.

El transgén puede ser usado para corregir o mejorar deficiencias de gen, las cuales pueden incluir deficiencias en las que los genes normales se expresan a niveles menores de lo normal o deficiencias en las que el producto de gen funcional no está expresado. Alternativamente, el transgén puede proporcionar un producto a una célula que no esté expresada de forma natural en el tipo de célula o en el anfitrión. Un tipo preferido de secuencia de transgén codifica una proteína terapéutica o un polipéptido que está expresado en una célula anfitrión. La invención incluye además el uso de múltiples transgenes. En determinadas situaciones, se puede usar un transgén diferente para codificar cada subunidad de una proteína, o para codificar diferentes péptidos o proteínas. Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica la subunidad de proteína es grande, por ejemplo para una inmunoglobulina, el factor de crecimiento derivado de plaqueta, o una proteína de distrofina. Con el fin de que la célula produzca la proteína multi-subunidad, se infecta una célula con el virus recombinante que contiene cada una de las diferentes subunidades. Alternativamente, diferentes subunidades de una proteína pueden ser codificadas por el mismo transgén. En este caso, un transgén simple incluye el ADN que codifica cada una de las subunidades, estando el ADN para cada subunidad separado por un sitio de entrada de ribozima interno (IRES). Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica cada una de las subunidades es pequeño, por ejemplo el tamaño total del ADN que codifica las subunidades y los IRES es menor de cinco kilobases. Como alternativa a un IRES, el ADN puede estar separado por secuencias que codifican un péptido 2A, que se somete a autoclave en un evento post-traslacional. Véase, por ejemplo, M.L. Donnelly, et al., J. Gen. Virol., 78 (Pt 1): 13-21 (Enero de 1997); Furler, S., et al., Gene Ther., 8(111): 864-873 (Junio de 2001); Klump H., et al., Gene Ther., 8(10): 811-817 (Mayo de 2001). Este péptido 2A es significativamente más pequeño que un IRES, lo que lo hace muy adecuado para su uso cuando el espacio es un factor limitativo. Con más frecuencia, cuando el transgén es grande, consiste en multi-subunidades, o se co-administran dos transgenes, el rAAV portador del (de los) transgén(es) o subunidad(es) deseado(s) o se co-administran subunidades para permitirles concatamerizar *in vivo* para formar un único genoma vector. En una realización de ese tipo, un primer AAV puede portar una casete de expresión que exprese un solo transgén y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que exprese un transgén diferente para la co-expresión en la célula anfitrión. Sin embargo, el transgén seleccionado puede codificar cualquier producto biológicamente activo u otro producto, por ejemplo, un producto deseable para su estudio.

Un experto en la materia puede seleccionar fácilmente transgenes adecuados. La selección del transgén no se considera una limitación de la presente invención.

2. Elementos reguladores

Adicionalmente a los elementos principales identificados anteriormente para el minigén, el vector incluye también elementos de control convencionales que están enlazados operativamente al transgén de una manera que permite su transcripción, traducción y/o expresión en una célula transfectada con el vector de plásmido o infectada con el virus producido por medio de la invención. Según se utiliza en la presente memoria, las secuencias "operativamente enlazadas" incluyen tanto secuencias de control de expresión que son contiguas con el gen de interés como secuencias de control de expresión que actúan en *trans* o a una distancia para controlar el gen de interés.

Las secuencias de control de expresión incluyen secuencias de iniciación, terminación, promotoras y potenciadoras de transcripción apropiadas; señales de procesamiento eficiente de ARN tal como señales de empalme y poliadenilación (poliA); secuencias que estabilizan mRNA citoplásmico; secuencias que potencian la eficacia de traducción (es decir, secuencia de consenso de Kozak); secuencias que potencian la estabilidad de la proteína; y cuando se desee, secuencias que potencian la secreción del producto codificado. Un gran número de secuencias de control de expresión, incluyendo promotores que son naturales, constitutivos, inducibles y/o específicos del tejido, son conocidos en el estado de la técnica y pueden ser utilizados.

Ejemplos de promotores constitutivos incluyen, aunque sin limitación, el promotor LTR del virus de sarcoma de Rous retroviral (RSV) (opcionalmente con el potenciador de RSV), el promotor de citomegalovirus (CMV) (opcionalmente

con el potenciador de CMV) [véase, por ejemplo, Boshart et al., *Célula*, 41: 521-530 (1985)], el promotor SV40, el promotor de dihidrofolato reductasa, el promotor de β -actina, el promotor de fosfoglicerol quinasa (PGK), y el promotor de EF1 [Invitrogen]. Los promotores inducibles permiten la regulación de expresión de gen y pueden ser regulados por compuestos suministrados exógenamente, factores medioambientales tales como la temperatura, o la presencia de un estado fisiológico específico por ejemplo fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células replicantes solamente. Los promotores inducibles y los sistemas inducibles están disponibles en una amplia diversidad de fuentes comerciales que incluyen aunque sin limitación, Invitrogen, Clontech y Ariad. Se han descrito muchos otros sistemas y pueden ser fácilmente seleccionados por un experto en la materia. Ejemplos de promotores inducibles regulados por compuestos suministrados exógenamente incluyen el promotor de metalotionina (MT) de oveja inducible por zinc, el promotor del virus de tumor mamario del ratón (MMTV) inducible por dexametasona (Dex), el sistema promotor de T7 polimerasa [publicación de Patente Internacional núm. WO 98/10088]; el promotor de insecto de ecdisoma [No et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 93: 3346-3351 (1996)], el sistema reprimible por tetraciclina [Gossen et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 5547-5551 (1992)], el sistema inducible por tetraciclina [Gossen et al., *Science*, 268: 1766-1769 (1995), véase también Harvey et al., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2: 512-518 (1998)], el sistema inducible por RU486 [Wang et al., *Nat. Biotech.*, 15: 239-243 (1997) y Wang et al., *Gene Ther.*, 4: 432-441 (1997)] y el sistema inducible pro rapamicina [Magari et al., *J. Clin. Invest.*, 100: 2865-2872 (1997)]. Otros tipos de promotores inducibles que pueden ser útiles en este contexto son aquellos regulados por un estado fisiológico específico, por ejemplo, temperatura, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células replicantes solamente.

En otra realización, se puede usar el promotor natural para el transgén. El promotor natural puede ser preferido cuando se desee que la expresión del transgén mimetice la expresión natural. El promotor natural puede ser usado cuando la expresión del transgén debe ser regulada temporalmente o mediante desarrollo, o de una manera específica del tejido, o en respuesta a estímulos transcripcionales específicos. En una realización adicional, se pueden usar otros elementos naturales de control de expresión, tal como elementos potenciadores, sitios de poliadenilación o secuencias de consenso de Kozak, para mimetizar la expresión natural.

Otra realización del transgén incluye un gen enlazado operativamente a un promotor específico del tejido. Por ejemplo, si se desea expresión en el músculo esquelético, se debe usar un promotor que sea activo en el músculo. Éstos incluyen los promotores procedentes de genes que codifican la β -actina esquelética, la cadena 2A ligera de miosina, la distrofina, la creatina quinasa muscular, así como los promotores musculares sintéticos con actividades mayores que los promotores que se producen de forma natural (véase Li, et al., *Nat. Biotech.*, 17: 241-245 (1999)). Se conocen ejemplos de promotores que son específicos del tejido para el hígado (albúmina, Miyatake et al., *J. Virol.* 71: 5124-32 (1997); promotor nuclear del virus de la hepatitis B, Sandig et al., *Gene Ther.*, 3: 1002-9 (1996); alfa-fetoproteína (AFP), Arbuthnot et al., *Hum. Gene Ther.*, 7: 1503-14 (1996)), osteocalcina ósea (Stein et al., *Mol. Biol. Rep.*, 24: 185-96 (1997)); sialoproteína ósea (Chen et al., *J. Bone Miner. Res.*, 11: 654-64 (1996)), linfocitos (CD2, Hansal et al., *J. Immunol.*, 161: 1063-8 (1998); cadena pesada de inmunoglobulina; cadena receptora de células T), promotor neuronal tal como promotor de enolasa específica de la neurona (NSE) (Andersen et al., *Cell. Mol. Neurobiol.*, 13: 503-15 (1993)), gen de cadena ligera de neurofilamento (Piccioli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88: 5611-5 (1991)), y el gen vgf específico de la neurona (Piccioli et al., *Neurona*, 15: 373-84 (1995)), entre otros.

Opcionalmente, los plásmidos portadores de transgenes terapéuticamente útiles pueden incluir también genes marcadores o informadores seleccionables que pueden incluir secuencias que codifican resistencia a la geneticina, higromicina o la purimicina, entre otros. Tales genes informadores o marcadores seleccionables (preferentemente localizados fuera del genoma viral que va a ser rescatado mediante el método de la invención) pueden ser usados para señalar la presencia de los plásmidos en células bacterianas, tal como resistencia a la ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación. La selección de estos y de otros promotores y elementos de vector es convencional y se encuentran disponibles muchas de tales secuencias [véase, por ejemplo, Sambrook et al., y las referencias citadas en la presente memoria].

La combinación del transgén, promotor/potenciador, y las ITRs 3' y 5' de AAV se conoce como un "minigén" por facilidad de referencia. Según las enseñanzas proporcionadas por la presente invención, el diseño de un minigén de ese tipo puede hacerse recurriendo a técnicas convencionales.

3. Suministro del minigén a una célula anfitrión de empaquetamiento

El minigén puede ser transportado sobre cualquier vector adecuado, por ejemplo un plásmido, que se suministra a una célula anfitrión. Los plásmidos útiles en la presente invención pueden estar diseñados de tal modo que los mismos sean adecuados para replicación y, opcionalmente, para integración en células procarióticas, células de mamífero, o ambas. Estos plásmidos (u otros vectores portadores de ITR 5' de AAV – molécula heteróloga – ITR 3' de AAV) contienen secuencias que permiten la replicación del minigén en marcadores de selección eucariotas y/o procariotas y de selección para esos sistemas. Los genes marcadores o informadores seleccionables pueden incluir secuencias que codifican resistencia a la geneticina, higromicina o purimicina, entre otras. Los plásmidos pueden contener también ciertos genes informadores o marcadores seleccionables que pueden ser usados para señalar la presencia del vector en células bacterianas, tal como resistencia a la ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación y un amplicón, tal como el sistema amplicón que emplea el antígeno nuclear del virus Epstein Barr. Este sistema amplicón, u otros componentes de amplicón similares, permiten una alta

replicación episómica por copia en las células. Con preferencia, la molécula portadora del minigén es transfectada en la célula, donde puede existir transitoriamente. Alternativamente, el minigén (portador de la ITR 5' de AAV – molécula heteróloga ITR 3') puede estar integrado de forma estable en el genoma de la célula anfitrión, ya sea cromosómicamente o como episoma. En ciertas realizaciones, el minigén puede estar presente en múltiples copias, opcionalmente en concatámeros de cabeza con cabeza, cabeza con cola o cola con cola. Se conocen técnicas de transfección adecuadas y que pueden ser utilizadas fácilmente para suministrar el minigén a la célula anfitrión.

En general, cuando se suministra el vector que comprende el minigén por transfección, el vector es suministrado en una cantidad de entre alrededor de 5 µg a alrededor de 100 µg de ADN, alrededor de 10 µg a alrededor de 50 µg de ADN en aproximadamente 1×10^4 células a aproximadamente 1×10^{13} células, o en aproximadamente 1×10^5 células. Sin embargo, las cantidades relativas de ADN de vector en las células anfitrión pueden ser ajustadas por un experto en la materia, quién puede tomar en consideración factores tales como el vector seleccionado, el método de suministro y las células anfitrión seleccionadas.

B. Secuencias *rep* y *cap*

Además del minigén, la célula anfitrión contiene las secuencias que activan expresión de una nueva proteína de cápside de AAV de la invención (o una proteína de cápside que comprenda un fragmento del mismo) en la célula anfitrión y secuencias *rep* de la misma fuente que la fuente de las ITRs de AAV encontradas en el minigén, o una fuente de complementación cruzada. Las secuencias *cap* y *rep* de AAV pueden ser obtenidas de manera independiente a partir de una fuente de AAV según se ha descrito en lo que antecede y pueden ser introducidas en la célula anfitrión de cualquier manera conocida por un experto en la materia según se ha descrito con anterioridad. Adicionalmente, cuando se seudotipa un vector de AAV, las secuencias que codifican cada una de las proteínas *rep* esenciales pueden ser suministradas por fuentes de AAV diferentes (por ejemplo, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9). Por ejemplo, las secuencias *rep*78/68 pueden ser de AAV2, mientras que las secuencias *rep*52/40 pueden ser de AAV8.

En una realización, la célula anfitrión contiene establemente la proteína de cápside bajo el control de un promotor adecuado, tal como los que se han descrito anteriormente. De manera más deseable, en esta realización, la proteína de cápside se expresa bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, la proteína de cápside es suministrada a la célula anfitrión en *trans*. Cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, la proteína de cápside puede ser suministrada por medio de un plásmido que contenga las secuencias necesarias para dirigir expresión de la proteína de cápside seleccionada en la célula anfitrión. De forma más deseable, cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, el plásmido que transporte la proteína de cápside transporta también otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo, las secuencias *rep*.

En otra realización, la célula anfitrión contiene establemente las secuencias *rep* bajo el control de un promotor adecuado, tal como los que se han descrito con anterioridad. Más deseablemente, en esta realización, las proteínas *rep* esenciales son expresadas bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, las proteínas *rep* son suministradas a la célula anfitrión en *trans*. Cuando se suministran a la célula anfitrión en *trans*, las proteínas *rep* pueden ser suministradas por medio de un plásmido que contenga las secuencias necesarias para dirigir la expresión de las proteínas *rep* seleccionadas en la célula anfitrión. De manera más deseable, cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, el plásmido portador de la proteína de cápside transporta también otras secuencias requeridas para el empaquetamiento del rAAV, por ejemplo las secuencias *rep* y *cap*.

De ese modo, en una realización, las secuencias *rep* y *cap* pueden ser transfectadas a la célula anfitrión en una sola molécula de ácido nucleico y existir de manera estable en la célula a modo de un episoma. En otra realización, las secuencias *rep* y *cap* están integradas de forma estable en el cromosoma de la célula. Otra realización tiene las secuencias *rep* y *cap* expresadas transitoriamente en la célula anfitrión. Por ejemplo, una molécula útil de ácido nucleico para una transfección de ese tipo comprende, desde 5' a 3', un promotor, un separador opcional interpuesto entre el promotor y el sitio de inicio de la secuencia de gen *rep*, una secuencia de gen *rep* de AAV, y una secuencia de gen *cap* de AAV.

Opcionalmente, las secuencias *rep* y/o *cap* pueden ser suministradas sobre un vector que contenga otras secuencias de ADN que van a ser introducidas en las células anfitrión. Por ejemplo, el vector puede contener la construcción de rAAV que comprenda el minigén. El vector puede comprender uno o más de los genes que codifican las funciones auxiliares, por ejemplo las proteínas adenovirales E1, E2a, y E4 ORF6, y el gen para ARN VAI.

Con preferencia, el promotor usado en esta construcción puede ser cualquiera de los promotores constitutivo, inducible o natural conocidos por los expertos en la materia o discutidos en lo que antecede. En una realización, se emplea una secuencia de promotor P5 de AAV. La selección del AAV para proporcionar cualquiera de esas secuencias no limita la invención.

En otra realización preferida, el promotor para *rep* es un promotor inducible, tal como los que se han discutido en lo que antecede en relación con los elementos reguladores de transgén. Un promotor preferido para expresión *rep* es el promotor T7. El vector que comprende el gen *rep* regulado por el promotor T7 y el gen *cap*, es transfectado o transformado en una célula que expresa ya sea de forma constitutiva o ya sea de forma inducible la polimerasa de

T7. Véase la publicación de Patente Internacional núm. WO 98/10088, publicada el 12 de Marzo de 1998.

El separador es un elemento opcional en el diseño del vector. El separador es una secuencia de ADN intercalada entre el promotor y el sitio de inicio ATG del gen *rep*. El separador puede tener cualquier diseño deseado, es decir, puede ser una secuencia aleatoria de nucleótidos, o alternativamente puede codificar un producto de gen, tal como un gen marcador. El separador puede contener genes que incorporan típicamente sitios de inicio/interrupción y de poliA. El separador puede ser una secuencia de ADN no codificante, procedente de un procariota o un eucariota, una secuencia no codificadora repetitiva, una secuencia codificadora sin controles transcripcionales o una secuencia codificadora con controles transcripcionales. Dos fuentes ejemplares de secuencias separadoras son las secuencias escalera de fago o las secuencias escalera de levadura, las cuales están disponibles comercialmente, por ejemplo en Gibco o Invitrogen, entre otros. El separador puede ser de cualquier tamaño que sea suficiente para reducir la expresión de los productos de gen *rep78* y *rep68*, dejando los productos de gen *rep52*, *rep40* y *cap* expresados a niveles normales. La longitud del separador puede estar por lo tanto comprendida en la gama de entre aproximadamente 10 bp y aproximadamente 10,0 kbp, con preferencia en la gama de aproximadamente 100 bp a aproximadamente 8 kbp. Para reducir la posibilidad de recombinación, el separador es con preferencia de una longitud menor de 2kbp; sin embargo, la invención no se limita con ello.

Aunque la(s) molécula(s) que proporciona(n) *rep* y *cap* pueden existir en la célula anfitrión de forma transitoria (es decir, mediante transfección), se prefiere que una o ambas de las proteínas *rep* y *cap* y el (los) promotor(es) que controla(n) su expresión estén expresados establemente en la célula anfitrión, por ejemplo a modo de episoma o por integración en el cromosoma de la célula anfitrión. Los métodos empleados para la construcción de realizaciones de la presente invención son técnicas convencionales de ingeniería genética o de ingeniería recombinante tales como las descritas en las referencias que anteceden. Mientras que esta descripción proporciona ejemplos ilustrativos de construcciones específicas, usando la información proporcionada en la presente memoria, un experto en la materia puede seleccionar y diseñar otras construcciones adecuadas, usando una opción de entre separadores, promotores P5, y otros elementos, incluyendo al menos una señal de inicio y de interrupción traslacional, y la adición opcional de sitios de poliadenilación.

En otra realización de la presente invención, la proteína *rep* o *cap* puede ser suministrada de forma estable por una célula anfitrión.

C. Funciones auxiliares

La célula anfitrión de empaquetamiento también requiere funciones auxiliares a efectos de empaquetar el rAAV de la invención. Opcionalmente, estas funciones pueden ser suministradas por un herpesvirus. Más deseablemente, las funciones auxiliares necesarias son proporcionadas cada una de ellas por una fuente de adenovirus de primate humano o no humano, tal como las que se han descrito con anterioridad y/o las que están disponibles a partir de una variedad de fuentes, incluyendo la American Type Culture Collection (ATCC), Manassas, VA (US). En una realización actualmente preferida, la célula anfitrión se ha dotado de, y/o contiene, un producto de gen E1a, un producto de gen E1b, un producto de gen E2a, y/o un producto de gen E4 ORF6. La célula anfitrión puede contener otros genes adenovirales tal como el VAI ARN, pero estos genes no se necesitan. En una realización preferida, no están presentes otros genes de adenovirus o funciones de gen en la célula anfitrión.

Mediante "ADN adenoviral que expresa el producto de gen E1a" se indica cualquier secuencia de adenovirus que codifique E1a o cualquier porción funcional de E1a. El ADN adenoviral que expresa el producto de gen E2a y el ADN adenoviral que expresa los productos de gen E4 ORF6 se definen de forma similar. También se incluyen cualesquiera alelos u otras modificaciones del gen adenoviral o de la porción funcional del mismo. Tales modificaciones pueden ser introducidas deliberadamente recurriendo a técnicas convencionales mutagenéticas o de ingeniería genética para potenciar la función adenoviral de alguna manera, así como las variantes alélicas de las mismas que se produzcan de forma natural. Tales modificaciones y métodos para la manipulación de ADN a efectos de conseguir estas funciones de gen de adenovirus, son conocidos en el estado de la técnica.

Los productos de gen E1a, E1b, E2a, y/o E4 ORF6 de adenovirus, así como cualesquiera otras funciones auxiliares deseadas, pueden ser proporcionados usando cualquier medio que permita su expresión en una célula. Cada una de las secuencias que codifican estos productos puede estar sobre un vector separado, o uno o más genes pueden estar sobre el mismo vector. El vector puede ser cualquier vector conocido en el estado de la técnica o divulgado con anterioridad, incluyendo plásmidos, cósmidos y virus. La introducción en la célula anfitrión del vector puede ser lograda con cualquier medio conocido en el estado de la técnica o como se ha divulgado con anterioridad, incluyendo transfección, infección, electroporación, suministro de liposoma, técnicas de fusión de membrana, gránulos recubiertos de ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplasto, entre otros. Uno o más de los genes adenovirales pueden estar integrados de forma estable en el genoma de la célula anfitrión, expresados de forma estable a modo de episomas, o expresados transitoriamente. Los productos de gen pueden ser todos expresados transitoriamente, sobre un episoma o integrados de forma estable, o algunos de los productos de gen pueden ser expresados de forma estable mientras otros son expresados transitoriamente. Además, los promotores para cada uno de los genes adenovirales pueden ser seleccionados de forma independiente a partir de un promotor constitutivo, un promotor inducible o un promotor adenoviral natural. Los promotores pueden ser regulados por medio de un estado fisiológico específico del organismo o la célula (por ejemplo, mediante el estado de

diferenciación o en células replicantes o quiescentes), o por otros medios, por ejemplo mediante factores añadidos exógenamente.

D. Células anfitrión y líneas de células de empaquetamiento

La propia célula anfitrión puede ser seleccionada a partir de cualquier organismo biológico incluyendo las células procarióticas (por ejemplo, las bacterianas), y las células eucarióticas, incluyendo las células de insecto, células de levadura y células de mamífero. Las células anfitrión particularmente deseables se eligen entre especies cualesquiera de mamíferos, incluyendo sin limitación células tales como A549, WEHI, 3T3, 10T1/2, BHK, MDCK, COS 1, COS 7, BSC 1, BSC 40, BMT 10, VERO, WI38, HeLa, células 293 (las cuales expresan E1 adenoviral funcional, Saos, C2C12, células L, HT 1080, HepG2 y fibroblasto primario, hepatocito y células de mioblasto derivadas de mamífero que incluyen las de humanos, mono, ratón, rata, conejo y hámster. La selección de las especies de mamífero que proporcionan las células no es una limitación de la presente invención, ni lo es el tipo de célula de mamífero, es decir fibroblasto, hepatocito, célula tumoral, etc. Los requisitos para la célula utilizada son que no sea portadora de genes de adenovirus que sean distintos de E1, E2a y/o E4 ORF6; no contenga ningún otro gen de virus que pueda dar como resultado una recombinación homóloga de un virus contaminante durante la producción de rAAV; y que sea capaz de provocar infección o transfección de ADN y expresión del ADN transfectado. En una realización preferida, la célula anfitrión es una que tenga *rep* y *cap* transfectadas establemente en la célula.

Una célula anfitrión útil en la presente invención es una célula anfitrión transformada establemente con las secuencias que codifican *rep* y *cap*, y que esté transfectada con el ADN de los adenovirus E1, E2a y E4ORF6, y una construcción portadora del minigén según se ha descrito con anterioridad. Las *rep* y *cap* estables que expresan líneas celulares, tal como la B-50 (publicación de solicitud de Patente Internacional núm. WO 99/15685), o las que se describen en la Patente US núm. 5.658.785, pueden ser también empleadas de forma similar. Otra célula anfitrión deseable contiene el ADN adenoviral mínimo que sea suficiente para expresar E4 ORF6. Incluso otras líneas celulares pueden ser construidas usando las nuevas secuencias *cap* de AAV corregidas en singletón de la invención.

La preparación de una célula anfitrión útil en la presente invención incluye técnicas tales como el ensamblaje de secuencias de ADN seleccionadas. Este ensamblaje puede ser llevado a cabo utilizando técnicas convencionales. Tales técnicas incluyen clonación genómica y de cADN, las cuales son bien conocidas y han sido descritas por Sambrook et al., citado anteriormente, el uso de secuencias solapantes de oligonucleótidos del adenovirus y genomas de AAV, combinadas con reacción de cadena de polimerasa, métodos sintéticos, y cualesquiera otros métodos adecuados que proporcionen la secuencia de nucleótido deseada.

La introducción de las moléculas (como plásmidos o virus) en la célula anfitrión puede ser realizada también usando técnicas conocidas por el experto en la materia y como las discutidas a través de la descripción. En una realización preferida, se usan técnicas de transfección estándar, por ejemplo transfección de CaPO_4 o electroporación, y/o infección por medio de vectores de adenovirus híbridos/AAV en líneas celulares tales como la línea celular HEK 293 de riñón embrionario humano (una línea celular de riñón humano que contiene genes E1 de adenovirus funcional que proporciona proteínas de E1 que actúan en *trans*).

Un experto en la materia podrá comprender fácilmente que las nuevas secuencias de AAV de la invención pueden ser adaptadas fácilmente para su uso en esos y otros sistemas de vector viral para el suministro de gen *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. De forma similar, un experto en la materia puede seleccionar fácilmente otros fragmentos del genoma de AAV de la invención para su uso en una diversidad de sistemas de vector de rAAV y de no rAAV. Tales sistemas de vector pueden incluir, por ejemplo, lentivirus retrovirus, poxvirus, virus de vacunas, y sistemas adenovirales, entre otros. La selección de estos sistemas de vector no es una limitación de la presente invención.

De ese modo, la invención proporciona además vectores generados usando las secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos del nuevo AAV de la invención. Tales vectores son útiles para una diversidad de propósitos, incluyendo el suministro de moléculas terapéuticas y para su uso en regímenes de vacuna. Particularmente deseables para el suministro de moléculas terapéuticas son las cápsides que contienen AAV recombinante del nuevo AAV de la invención. Estas, u otras construcciones de vector que contienen nuevas secuencias de AAV de la invención pueden ser usadas en regímenes de vacuna, por ejemplo para el co-suministro de una citoquina, o para el suministro del propio inmunógeno.

IV. Virus recombinantes y usos de los mismos

Usando las técnicas que se describen en la presente memoria, un experto en la materia puede generar un rAAV que tenga una cápside de un AAV de la invención o que tenga una cápside que contenga uno o más fragmentos de un AAV de la invención. En una realización, se puede utilizar una cápside de longitud completa procedente de un AAV corregido en singletón.

A. Suministro de Virus

Los vectores conforme a la presente invención proporcionan un método para el suministro de un transgén a un

anfitrión que incluye transfectar o infectar una célula anfitrión seleccionada con un vector viral recombinante generado con el AAV corregido en singletón (o con fragmentos funcionales del mismo) de la invención. Los métodos de suministro son bien conocidos en el estado de la técnica y no constituyen una limitación de la presente invención.

En una realización deseable, la invención habilita un método para suministro mediado por AAV de un transgén a un anfitrión. Este método incluye transfectar o infectar una célula anfitrión seleccionada con un vector viral recombinante que contiene un transgén seleccionado bajo el control de secuencias que dirigen expresión del mismo y las proteínas de cápside modificadas de las cápsides.

Opcionalmente, una muestra del anfitrión puede ser ensayada en primer lugar en cuanto a la presencia de anticuerpos en una fuente de AAV seleccionada (por ejemplo, un serotipo). Los expertos en la materia son conocedores de una diversidad de formatos de ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes. La selección de tales ensayos no es una limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, Fisher et al., *Nature Med.*, 3(3): 306-312 (Marzo de 1997) y W. C. Manning et al., *Terapia Genética Humana*, 9: 477-486 (1 de Marzo de 1998). Los resultados de este ensayo pueden ser usados para determinar qué vectores de AAV que contengan proteínas de cápside de una fuente particular son preferidos para el suministro, por ejemplo en base a la ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos para esa fuente de cápside.

En un aspecto de este método, el suministro de vector con proteínas de cápside de AAV de la invención puede preceder o seguir al suministro de un gen por medio de un vector con una proteína de cápside de AAV diferente. De ese modo, el suministro de gen por medio de vectores de rAAV puede ser usado para repetir el suministro de gen a una célula anfitrión seleccionada. Deseablemente, los vectores de rAAV administrados posteriormente portan el mismo transgén que el primer vector de rAAV, pero los vectores administrados posteriormente contienen proteínas de cápside de fuentes (y con preferencia, diferentes serotipos) que difieren del primer vector. Por ejemplo, si un primer vector tiene una proteína de cápside corregida en singletón, los vectores administrados posteriormente pueden tener proteínas de cápside seleccionadas a partir del otro AAV, opcionalmente, a partir de otro serotipo, o de otro clado.

Opcionalmente, se pueden usar múltiples vectores de rAAV para suministrar transgenes grandes o múltiples transgenes mediante co-administración de vectores de rAAV concatamerizados *in vivo* para formar un genoma de vector simple. En una realización de ese tipo, un primer AAV puede portar una casete de expresión que exprese un solo transgén (o una subunidad del mismo) y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que exprese un segundo transgén (o una subunidad diferente) para co-expresión en la célula anfitrión. Un primer AAV puede portar una casete de expresión que sea una primera pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un promotor y transgén, o subunidad) y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que sea una segunda pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un transgén o subunidad y una secuencia de poliA). Estas dos piezas de construcción policistrónica concatamerizan *in vivo* para formar un solo genoma de vector que co-expresa los transgenes suministrados por el primer y el segundo AAV. En tales realizaciones, el vector de rAAV portador de la primera casete de expresión y el vector de rAAV portador de la segunda casete de expresión pueden ser suministrados en una sola composición farmacéutica. En otras realizaciones, los dos o más vectores de rAAV son suministrados como composiciones farmacéuticas separadas que pueden ser administradas de forma sustancialmente simultánea, o de manera próxima o una después de otra.

Los vectores recombinantes mencionados en lo que antecede pueden ser suministrados a células anfitrión de acuerdo con métodos publicados. El rAAV, con preferencia suspendido en un portador fisiológicamente compatible, puede ser administrado a un paciente mamífero humano o no humano. Los portadores adecuados pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia en vista de la indicación para la que sea dirigido el virus de transferencia. Por ejemplo, un portador adecuado incluye solución salina, que puede ser formulada con una diversidad de soluciones tampón (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato). Otros ejemplos de portadores incluyen solución salina estéril, lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, gelatina, dextrano, agar, pectina, aceite de cacahuete, aceite de sésamo y agua. La selección del portador no es una limitación de la presente invención.

Opcionalmente, las composiciones de la invención pueden contener, además del rAAV y del (de los) portador(es), otros ingredientes farmacéuticos convencionales, tal como conservantes o estabilizadores químicos. Ejemplos de conservantes adecuados incluyen clorobutanol, sorbato potásico, ácido sórbico, dióxido de azufre, propil galato, parabenos, etil vanilina, glicerina, fenol y paraclorofenol. Los estabilizadores químicos adecuados incluyen gelatina y albúmina.

Los vectores son administrados en cantidades suficientes para transfectar las células y para proporcionar niveles suficientes de transferencia y expresión de gen como para proporcionar un beneficio terapéutico sin efectos adversos indebidos, o con efectos fisiológicos médicamente aceptables, que pueden ser determinados por los expertos en la ciencia médica. Rutas de administración convencionales y farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, suministro directo a un órgano deseado (por ejemplo, el hígado (opcionalmente a través de la arteria hepática) o el pulmón), oral inhalación, intranasal, intratraqueal, intraarterial, intraocular, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica, y otras rutas de administración parental. Las rutas de administración pueden ser combinadas, si se desea.

Las dosificaciones de vector viral dependerán principalmente de factores tales como la condición que va a ser tratada, la edad, el peso y el estado de salud del paciente, y por lo tanto puede variar entre pacientes. Por ejemplo, una dosis humana terapéuticamente efectiva de vector viral está generalmente comprendida en la gama de entre alrededor de 0,1 ml y alrededor de 100 ml de solución que contenga concentraciones de alrededor de 1×10^9 a 1×10^{16} genomas en el vector viral. Una dosis humana preferida para su suministro a órganos grandes (por ejemplo, hígado, músculo, corazón y pulmón) puede ser de alrededor de 5×10^{10} a 5×10^{13} genomas de AAV por 1 kg, a un volumen de alrededor de 1 a 100 ml. Una dosis preferida para su suministro a un ojo es de aproximadamente 5×10^9 a 5×10^{12} copias de genoma, en un volumen de alrededor de 0,1 ml a 1 ml. La dosis será ajustada de modo que equilibre el beneficio terapéutico frente a cualesquiera efectos colaterales y tales dosis pueden variar dependiendo de la aplicación terapéutica para la que se emplee el vector recombinante. Los niveles de expresión del transgén pueden ser monitorizados para determinar la frecuencia de dosificación resultante en vectores virales, con preferencia vectores de AAV que contienen el minigén. Opcionalmente, se pueden utilizar regímenes de dosificación similares a los descritos a efectos terapéuticos para inmunización usando las composiciones de la invención.

Ejemplos de productos terapéuticos y de productos inmunogénicos para su suministro por los vectores que contienen el AAV de la invención se proporcionan en lo que sigue. Estos vectores pueden ser usados para una diversidad de regímenes terapéuticos o de vacuna, según se describe en la presente memoria. Adicionalmente, estos vectores pueden ser suministrados en combinación con uno o más de otros vectores o ingredientes activos en un régimen terapéutico y/o de vacuna deseado.

B. Transgenes terapéuticos

Los productos terapéuticos útiles codificados por el transgén incluyen hormonas y factores de crecimiento y diferenciación que incluyen, sin limitación, insulina, glucagón, hormona de crecimiento (GH), hormona paratiroidea (PTH), factor de liberación de hormona del crecimiento (GRF), hormona de estimulación del folículo (FSH), hormona leutinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetinas, angiostatina, factor de estimulación de colonia de granulocito (G-CSF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF), factor de crecimiento de fibroblasto ácido (aFGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF), factores I y II de crecimiento de insulina (IGF-I e IGF-II), uno cualquiera de la súper-familia de factor α de crecimiento de transformación, incluyendo el TGF α , activinas, inhibinas, o cualquier otra de las proteínas BMPs 1-15 morfogénicas óseas (BMP), uno cualquiera de la familia de factores de crecimiento del factor de diferenciación de heroglúina/neuroglúina/ARIA/neu (NDF), factor de crecimiento de nervio (NGF), factor neurotrópico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofinas NT-3 y NT-4/5, factor neurotrópico ciliar (CNTF), factor neurotrópico derivado de línea celular glial (GDNF), neurturina, agrina, una cualquiera de la familia de semaforinas/colapsinas, netrína-1 y netrína-2, factor de crecimiento de hepatocito (HGF), efrinas, noggin, erizo sónico y tirosina hidroxilasa.

Otros productos útiles de transgén incluyen proteínas que regulan el sistema inmune incluyendo, sin limitación, las citoquinas y linfocinas tales como la trombopoyetina (TPO), las interleuquinas (IL) desde IL-1 a IL-25 (incluyendo por ejemplo IL-2, IL-4, IL-12 e IL-18), proteína quimioatrayente de monocito, factor de inhibición de leucemia, factor de estimulación de colonia macrófaga de granulocito, ligando Fas, factores α y β de necrosis tumoral, interferonas α , β y γ , factor de célula madre, ligando flk-2/flt3. Los productos de gen producidos por el sistema inmune son también útiles en la invención. Éstos incluyen, sin limitaciones, inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, inmunoglobulinas quiméricas, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple, receptores de célula T, receptores de célula T quiméricos, receptores de célula T de cadena simple, moléculas MCH de clase I y de clase II, así como moléculas de inmunoglobulinas de diseño y moléculas MHC. Los productos de gen útiles incluyen también proteínas reguladoras de complemento tales como proteínas reguladoras de complemento, proteína de co-factor de membrana (MCP), factor de aceleración de decaimiento (DAF), CR1, CF2 y CD59.

Otros productos de gen útiles adicionales incluyen uno cualquiera de los receptores para hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, linfocinas, proteínas reguladoras y proteínas del sistema inmune. La invención abarca receptores para regulación del colesterol y/o modulación de lípido, incluyendo el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), el receptor de lipoproteína de alta densidad (HDL), el receptor de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), y receptores scavenger. La invención abarca también vectores que incorporan productos de gen tales como miembros de la súper-familia de receptor de hormona esteroide incluyendo los receptores de glucocorticoide y los receptores de estrógeno, receptores de vitamina D y otros receptores nucleares. Adicionalmente, los productos de gen útiles incluyen factores de transcripción tales como *jun*, *fos*, *max*, *mad*, factor de respuesta de suero (SRF), AP-1, AP2, *myb*, MyoD y miogenina, proteínas que contienen casilla de ETS, TFE3, E2F, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, ZF5, NFAT, CREB, HNF-4, C/EBP, SP1, proteínas de enlace de casilla CCAAT, factor de regulación de interferón (IRF-1), proteína de tumor de Wilms, proteína de enlace de ETS, STAT, proteínas de enlace de casilla GATA, por ejemplo GATA-3, y la familia bifurcada de proteínas de hélice alada.

Otros productos de gen útiles incluyen carbamoil sintetasa I, ornitina transcarbamilasa, arginosuccinato sintetasa, arginosuccinato liasa, arginasa, fumarilacetato hidrolasa, fenilalanina hidroxilasa, alfa-1 antitripsina, glucosa-6-fosfatasa, porfobilinógeno desaminasa, cistationa beta-sintasa, cetoácido descarboxilasa de cadena ramificada, albúmina, isovaleril-CoA deshidrogenasa, propionil CoA carboxilasa, metil malonil CoA mutasa, glutaril CoA deshidrogenasa, insulina, beta-glucosidasa, piruvato carboxilato, fosforilasa hepática, fosforilasa quinasa, glicina

descarboxilasa, H-proteína, T-proteína, una secuencia de regulador de transmembrana de fibrosis cística (CFTR), y un producto de gen de distrofina (por ejemplo, una mini- o una micro-distrofina). Otros productos de gen útiles adicionales incluyen enzimas tales como las que pueden ser usadas en terapia de sustitución de enzima, la cual es útil en una diversidad de condiciones resultantes de una actividad deficiente de la enzima. Por ejemplo, las enzimas que contienen manosa-6-fosfato pueden ser utilizadas en terapias para enfermedades de almacenamiento lisosómico (por ejemplo, un gen adecuado incluye la que codifica la β -glucuronidasa (GUSB)).

Otros productos de gen útiles adicionales incluyen los usados para el tratamiento de la hemofilia, incluyendo la hemofilia B (incluyendo el factor IX) y la hemofilia A (incluyendo el Factor VIII y sus variantes, tal como la cadena ligera y la cadena pesada del heterodímero y del dominio suprimido en B; documento de Patente US núm. 6.200.560 y documento de Patente US núm. 6.221.349). El gen de Factor VIII codifica 2351 aminoácidos y la proteína tiene seis dominios, designados desde el aminoácido hasta el término carboxi terminal como A1-A2-B-A3-C1-C2 [Wood et al., Nature, 312: 330 (1984); Vehar et al., Nature 312: 337 (1984); y, Toole et al., Nature, 342: 337 (1984)]. El Factor VIII humano se procesa dentro de la célula para producir un heterodímero que comprende principalmente una cadena pesada que contiene los dominios A1, A2 y B, y una cadena ligera que contiene los dominios A3, C1 y C2. Tanto el polipéptido de cadena simple como el heterodímero circulan en el plasma como precursores inactivos, hasta que son activados por escisión de trombina entre los dominios A2 y B, lo que libera el dominio B y da como resultado una cadena pesada que consiste en los dominios A1 y A2. El dominio B es suprimido en forma de procoagulante activado de la proteína. Adicionalmente, en la proteína nativa, dos cadenas de polipéptido ("a" y "b") que flanquean al dominio B, están enlazadas a un catión de calcio divalente.

En algunas realizaciones, el minigén comprende los primeros 57 pares de bases de la cadena pesada del Factor VIII que codifica la secuencia de señal de 10 aminoácidos, así como la secuencia de poliadenilación de la hormona de crecimiento humano (hGH). En realizaciones alternativas, el minigén comprende además los dominios A1 y A2, así como 5 aminoácidos desde el término N del dominio B, y/o 85 aminoácidos del término C del dominio B, así como los dominios A3, C1 y C2. En otras realizaciones adicionales, los ácidos nucleicos que codifican la cadena pesada y la cadena ligera del Factor VIII son proporcionados en un solo minigén separadas por 42 ácidos nucleicos que codifican 14 aminoácidos del dominio B [documento de Patente US núm. 6.200.560].

Según se utiliza en la presente memoria, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad de vector de AAV que produce cantidades suficientes de Factor VIII para reducir el tiempo que tarda en coagular la sangre del sujeto. Generalmente, los hemofílicos severos que tienen menos de un 1% de niveles normales de Factor VIII tienen un tiempo global de coagulación sanguínea mayor de 60 minutos en comparación con los aproximadamente 10 minutos para un no hemofílico.

La presente invención no se limita a ninguna secuencia específica de Factor VIII. Muchas formas naturales y recombinantes de Factor VIII han sido aisladas y generadas. Ejemplos de formas recombinantes y producidas de forma natural del Factor VII pueden ser encontradas en la literatura científica y de patentes, incluyendo los documentos de Patentes US núms. 5.563.045, 5.451.521, 5.422.260, 5.004.803, 4.757.006, 5.661.008, 5.789.203, 5.681.746, 5.595.886, 5.045.455, 5.668.108, 5.633.150, 5.693.499, 5.587.310, 5.171.844, 5.149.637, 5.112.950, 4.886.876; publicación de Patentes Internacionales núms. WO 94/11503, WO 87/07144, WO 92/16557, WO 91/09122, WO 97/03195, WO 96/21035, y WO 91/07490; solicitudes de Patentes Europeas núms. EP 0 672 138, EP 0 270 618, EP 0 182 448, EP 0 162 067, EP 0 786 474, EP 0 533 862, EP 0 506 757, EP 0 874 057, EP 0 795 021, EP 0 670 332, EP 0 500 734, EP 0 232 112, y EP 0 160 457; Sanberg et al., XXº Congreso Intern. De la World Fed. of Hemophilia (1992), y Lind et al., Eu. J. Biochem., 232: 19 (1995).

Las secuencias de ácidos nucleicos que codifican el Factor VIII descrito con anterioridad pueden ser obtenidas usando métodos recombinantes o derivando la secuencia a partir de un vector que se sabe que las incluye. Además, la secuencia deseada puede ser aislada directamente a partir de células y tejidos que la contienen, usando técnicas estándar, tal como extracción con fenol y PCR de cADN o de ADN genómico [Véase, por ejemplo, Sambrook et al.]. Las secuencias de nucleótido pueden ser producidas también sintéticamente, en vez de clonadas. La secuencia completa puede ser ensamblada mediante solapamiento de oligonucleótidos preparados por medio de métodos estándar y ensamblados en una secuencia de codificación completa [Véase, por ejemplo, Edge, Nature, 292: 757 (1981); Nambari et al., Science, 223: 1299 (1984); y Jay et al., J. Biol. Chem. 259: 6311 (1984)].

Además, la invención no se limita al Factor VIII humano. Por el contrario, se pretende que la presente invención abarque vectores que incorporan Factor VIII de animales distintos de los humanos, incluyendo sin limitación los animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos y equinos), animales de cría (por ejemplo, bovinos, caprinos y ovinos), animales de laboratorio, mamíferos marinos, grandes gatos, etc.

Los vectores de AAV pueden contener un ácido nucleico que codifique los fragmentos de Factor VIII que no sea en sí mismo biológicamente activo, incluso aunque cuando se administra en el sujeto mejore o restablezca el tiempo de coagulación sanguínea. Por ejemplo, según se ha discutido con anterioridad, la proteína de Factor VIII comprende dos cadenas de polipéptido: una cadena pesada y una cadena ligera separadas por un dominio B que se escinde durante el procesamiento. Según se ha demostrado mediante la presente invención, la co-transducción de células receptoras con las cadenas pesada y ligera de Factor VIII conduce a la expresión de Factor VIII biológicamente activo. Puesto que la mayor parte de los hemofílicos contienen una mutación o supresión en una sola de las

cadena (por ejemplo, la cadena pesada o la ligera), puede ser posible administrar solamente la cadena defectuosa en el paciente para suministrar la otra cadena.

Otros productos de gen útiles incluyen polipéptidos que se producen de forma no natural, tal como polipéptidos quiméricos o híbridos que tienen una secuencia de aminoácido que se produce de forma no natural que contiene inserciones, supresiones o sustituciones de aminoácido. Por ejemplo, las inmunoglobulinas de diseño de cadena simple podrían ser útiles en determinados pacientes inmunocomprometidos. Otros tipos de secuencias de gen que ocurren de forma no natural incluyen moléculas antisentido y ácidos nucleicos catalíticos, tal como ribozimas, que podrían ser usadas para reducir la sobre-expresión de un objetivo.

La reducción y/o la modulación de expresión de un gen resulta particularmente deseable para el tratamiento de condiciones híper-proliferativas caracterizadas por células híper-proliferantes, como son los cánceres y la psoriasis. Los polipéptidos objetivos incluyen aquellos polipéptidos que se producen exclusivamente, o a niveles más altos, en células híper-proliferativas en comparación con células normales. Los antígenos objetivo incluyen polipéptidos codificados por oncogenes tales como myb, myc, fyn, y el gen de translocación bcr/abl, ras, src, P53, neu, trk y EGRF. Adicionalmente a los productos de oncogén como antígenos objetivo, los polipéptidos objetivo para tratamientos anti-cáncer y regímenes protectores incluyen regiones variables de anticuerpos formadas por linfomas de célula B y regiones variables de receptores de células T de linfomas de células T que, en algunas realizaciones, se usan también como antígenos objetivo para la enfermedad autoinmune. Otros polipéptidos asociados a tumor pueden ser usados como polipéptidos objetivo tal como polipéptidos que se encuentran a niveles más altos en células tumorales incluyendo el polipéptido reconocido por el anticuerpo 17-1A monoclonal y los polipéptidos de enlace de folato.

Otros polipéptidos y proteínas terapéuticos adecuados incluyen los que pueden ser útiles para tratar individuos que sufren enfermedades y desórdenes autoinmunes confiriendo una respuesta inmune protectora de base amplia frente a objetivos que se asocian con autoinmunidad que incluyen receptores de célula y células que producen "anticuerpos auto-direccionados". Las enfermedades autoinmunes mediadas por células T incluyen artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiple (MS), síndrome de Sjögren, sarcoidosis, diabetes mellitus insulino-dependiente (IDDM), tiroiditis autoinmune, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, psoriasis, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. Cada una de estas enfermedades está caracterizada por receptores de células T (TCRs) que enlazan con antígenos endógenos y que inician la cascada inflamatoria asociada a enfermedades autoinmunes.

C. Transgenes inmunogénicos

Adecuadamente, los vectores de AAV de la invención evitan la generación de respuestas inmunes a las secuencias de AAV contenidas dentro del vector. Sin embargo, estos vectores pueden no obstante ser formulados de una manera que permita la expresión de un transgén portado por los vectores para inducir una respuesta inmune a un antígeno seleccionado. Por ejemplo, con el fin de fomentar una respuesta inmune, el transgén puede ser expresado a partir de un promotor constitutivo, el vector puede ser adyuvado según se describe en la presente memoria, y/o el vector puede ser situado en tejido degenerativo.

Ejemplos de transgenes inmunogénicos adecuados incluyen los seleccionados en una diversidad de familias virales. Ejemplos de familias virales deseables frente a las que podría ser deseable una respuesta inmune incluyen la familia de picomavirus, la cual incluye los géneros rinovirus, los cuales son responsables de aproximadamente el 50% de los casos de resfriado común; los géneros enterovirus, los cuales incluyen poliovirus, coxsakievirus, ecovirus y enterovirus humanos tal como el virus de la hepatitis A; y los géneros aptovirus, los cuales son responsables de enfermedades de los pies y la boca, principalmente en animales no humanos. Dentro de la familia de virus de los picomavirus, los antígenos objetivo incluyen VP1, VP2, VP3, VP4 y VPG. Otras familias virales incluyen los astrovirus y la familia calcivirus. La familia calcivirus abarca el grupo de virus Norwalk, los cuales son un importante agente causante de gastroenteritis epidémica. Incluso otra familia viral deseable para su uso en la objetivación de antígenos para inducir respuestas inmunes en humanos y animales no humanos, es la familia togavirus, que incluye los géneros alfavirus, los cuales incluyen los virus de Sindbis, virus de Ross River y de encefalitis Venezolana, Eastern & Western Equine, y rubivirus incluyendo el virus de la Rubeola. La familia flaviviridae incluye los virus del dengue, de la fiebre amarilla, de la encefalitis japonesa, de la encefalitis de St. Louis y de la encefalitis transmitida por garrapatas. Otros antígenos objetivo pueden ser generados a partir de la Hepatitis C o de la familia coronavirus, que incluye una cantidad de virus no humanos tales como el virus de la bronquitis infecciosa (aves de corral), el virus de la gastroenteritis transmisible porcina (cerdo), el virus de la encefalomiелitis de hemaglutinina porcina (cerdo), el virus de la peritonitis infecciosa felina (gato), el coronavirus entérico felino (gato), el coronavirus canino (perro) y los coronavirus respiratorios humanos, los cuales pueden causar el resfriado común y/o la hepatitis no-A, B o C, y que incluyen la supuesta causa del síndrome respiratorio agudo repentino (SARS). Dentro de la familia coronavirus, los antígenos objetivo incluyen el E1 (también denominado proteína M o matriz), E2 (también denominado proteína S o de Spike), E3 (también denominado HE o hemaglutina-elterosa), glicoproteína (no presente en todos los coronavirus), o N (nucleocápside). Otros antígenos más pueden ser objetivados contra la familia arterivirus y la familia rhabdovirus. La familia rhabdovirus incluye los géneros vesiculovirus (por ejemplo, el Virus de la Estomatitis Vesicular), y los géneros lisavirus (por ejemplo, las rabias). Dentro de la familia rhabdovirus, los antígenos adecuados pueden ser derivados de la proteína G o de la proteína N. La familia filoviridae, la cual incluye virus de la

fiebre hemorrágica tales como el virus de Marburg y el Ébola, puede ser una fuente adecuada de antígenos. La familia paramixovirus incluye el virus de la parainfluenza Tipo 1, el virus de la parainfluenza Tipo 3, el virus de la parainfluenza bovina Tipo 3, rubulavirus (virus de las paperas), virus de la parainfluenza Tipo 2, virus de la parainfluenza Tipo 4, virus de la enfermedad de Newcastle (pollos), peste bovina, morbilivirus, que incluye el sarampión y el moquillo canino, y neumovirus, que incluye el virus sincitial respiratorio. El virus de influenza está clasificado dentro de la familia ortomixovirus y es una fuente adecuada de antígeno (por ejemplo, la proteína HA, la proteína N1). La familia bunyavirus incluye los géneros bunyavirus (encefalitis de California, La Crosse), flebovirus (Fiebre del Valle del Rift), hantavirus (el puremala es un virus de la fiebre de hemahagin), nairovirus (enfermedad de la oveja de Nairobi) y varios bungavirus no asignados. La familia arenavirus proporciona una fuente de antígenos contra virus LCM y de la fiebre de Lassa. Otra fuente de antígenos es la familia bomavirus. La familia reovirus incluye los géneros reovirus, rotavirus (que causa gastroenteritis aguda en niños), orbivirus, y cultivirus (fiebre de la garrapata de Colorado, Lebombo (humanos), encefalosis equina, lengua azul). La familia retrovirus incluye la subfamilia oncorivirinal que abarca tales enfermedades humanas y veterinarias como el virus de la leucemia felina, HTLV I y HTLV II, lentiviral (que incluye el VIH, virus de la inmunodeficiencia del simio, virus de la inmunodeficiencia felina, virus de la anemia infecciosa equina, y spumavirus).

Con respecto al VIH y al VIS, se han descrito muchos antígenos adecuados y que pueden ser fácilmente seleccionados. Ejemplos de antígenos de VIH y de VIS adecuados incluyen, sin limitación, las proteínas gag, pol, Vif, Vpx, VPR, Env, Tat y Rev, así como varios fragmentos de las mismas. Por ejemplo, fragmentos adecuados de la proteína envolvente (env) incluyen, por ejemplo, gp41, gp140 y gp120. Adicionalmente, se han descrito una diversidad de modificaciones a estos y otros antígenos de VIH y VIS. Antígenos adecuados para este propósito son conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede seleccionar una secuencia que codifique la gag, pol, Vif y Vpr, Env, Tat y Rev, entre otras proteínas. Véase, por ejemplo, la proteína gag modificada que se describe en la Patente US 5.972.596. Véase también las proteínas de VIH y VIS descritas por D.H. Barouch et al., J. Virol., 75(5); 2462-2467 (Marzo de 2001), y R.R. Amara, et al., Science, 292: 69-74 (6 de Abril de 2001). Estas proteínas o subunidades de las mismas pueden ser suministradas solas o en combinación por medio de vectores separados o desde un único vector.

La familia papovavirus incluye la subfamilia polioma virus (virus BKU y JCU) y la subfamilia papilomavirus (asociada con cánceres o progresión maligna de papiloma). La familia adenovirus incluye virus (EX, AD7, ARD, O.B.) que causan enfermedad respiratoria y/o enteritis. La familia parvovirus incluye parvovirus felino (enteritis felina), panleucopeniavirus felino, parvovirus canino y parvovirus porcino. La familia herpesvirus incluye la subfamilia alfa herpesvirinae, la cual abarca los géneros simplexvirus (VHS I, VHS II), varicelovirus (seudo-rabias, varicela zóster) y la subfamilia beta herpesvirinae, la cual incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gamma herpesvirinae, la cual incluye los géneros linfocriptovirus, EBV (linfoma de Burkitts), herpesvirus humano 6A, 6B y 7, herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi y herpesvirus de cercopitecina (virus B), rinotraqueitis infecciosa, virus de la enfermedad de Marek, y radinovirus. La familia poxvirus incluye la subfamilia cordopoxvirinae, la cual abarca los géneros ortopoxvirus (Variola mayor (Viruela) y Vaccinia (Viruela vacuna)), parapoxvirus, avipoxvirus, capripoxvirus, leporipoxvirus, suipoxvirus y la subfamilia entomopoxvirinae. La familia hepadnavirus incluye el virus de la Hepatitis B. Un virus no clasificado que puede ser una fuente adecuada de antígenos es el virus de la Hepatitis delta, el virus de la Hepatitis E, y los priones. Otro virus que constituye una fuente de antígenos es el Virus Nipán. Incluso otras fuentes virales adicionales pueden incluir el virus de la enfermedad bursal infecciosa aviar y el virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino. La familia alfavirus incluye el virus de la arteritis equina y varios virus de Encefalitis.

La presente invención puede abarcar también vectores que incorporan inmunógenos que son útiles para inmunizar a un humano frente a otros patógenos que incluyen bacterias, hongos, microorganismos parásitos o parásitos multicelulares que infectan vertebrados humanos y no humanos, o procedentes de una célula cancerígena o una célula tumoral. Ejemplos de patógenos bacterianos incluyen los cocos patógenos gram-positivos que incluyen neumococos, estafilococos (y las toxinas producidas por los mismos, por ejemplo la enterotoxina B), y estreptococos. Los cocos patógenos gram-negativos incluyen el meningococcus, gonococcus. Los bacilos patógenos entéricos gram-negativos incluyen enterobacteriaceae; pseudomonas, acinetobacterias y eikenella; melioidosis, salmonella; shigella; hemófilos; moraxella; *H. ducreyi* (que provoca chancroide); especies de brucella (brucelosis); *Francisella tularensis* (que provoca tularemia); *Yersinia pestis* (plaga) y otra yersinia (pasteurella); streptobacillus moniliformis y espirilio; los bacilos gram-positivos incluyen listeria monocitogenes; erisipelotrix rhusiopathiae; *Corynebacterium diphtheria* (difteria); cólera; *B. anthracis* (ántrax); donovanosis (granuloma inguinal); y bartonellosis. Las enfermedades causadas por bacterias patógenas anaeróbicas incluyen el tétanos; botulismo (*Clostridium botulinum* y su toxina); *Clostridium perfringens* y su toxina épsilon; otra clostridia; tuberculosis; lepra, y otras micobacterias. Las enfermedades espiroquetales patógenas incluyen la sífilis; trepanomatosis; la sífilis pián, pinta y endémica; y la leptoespirosis. Otras infecciones causadas por bacterias patógenas mayores y por hongos patógenos incluyen muermo (*Burkholderia mallei*); actinomycosis; nocardiosis; criptococosis; blastomycosis; histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis y mucormycosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petriellidiosis, torulopsosis, micetoma y cromomycosis; y dermatofitosis. Las infecciones de Rickettsia incluyen la fiebre del tifus, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre Q (*Coxiella burnetii*), y rickettsiosis pustulosa. Ejemplos de infecciones de micoplasma y clamidiales incluyen: micoplasma penumoniae; linfogranuloma venereum; psitacosis; e infecciones clamidiales perinatales. Los eucariotas patógenos abarcan

protozoos patógenos y helmintos y las infecciones producidas por los mismos incluyen: amebiasis; malaria; leishmaniasis; tripanosomiasis; toxoplasmosis; *Pneumocystis carinii*; *Trichans*; *Toxoplasma gondii*; babesiosis; giardiasis; triquinosis; filariasis; esquistosomiasis; nematodos; trematodos o platijas; e infecciones por cestodo (tenia).

- 5 Muchos de estos organismos y/o las toxinas producidas por los mismos han sido identificados por los Centros para el Control de Enfermedades [(CDC), Departamento de Sanidad y Servicios Humanos, USA] como agentes que tienen potencial para su uso en ataques biológicos. Por ejemplo, algunos de estos agentes biológicos incluyen *Bacillus anthracis* (ántrax), *Clostridium botulinum* y sus toxinas (botulismo), *Yersinia pestis* (plaga), varicela mayor (varicela), *Francisella tularensis* (tularemia), y fiebres hemorrágicas virales [filovirus (por ejemplo, Ébola, Marburg), y
- 10 arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]], todos los cuales están clasificados en la actualidad como agentes de Categoría A; *Coxiella burnetti* (fiebre Q); especies *Brucella* (brucelosis), *Burkholderia mallei* (muermo), *Burkholderia pseudomallei* (meloidosis), *Ricinus communis* y sus toxinas (toxina ricina), *Clostridium perfringens* y su toxina (toxina épsilon), especie *Staphylococcus* y sus toxinas (enterotoxina B), *Chlamidia psittaci* (psitacosis), amenazas de seguridad del agua (por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *Chritosporidium parvum*), fiebre del tifus (*Rickettsia powazekii*), y
- 15 encefalitis viral (alfavirus, por ejemplo encefalitis equina de Venezuela; encefalitis equina Eastern; encefalitis equina Western); todos los cuales están actualmente clasificados como agentes de Categoría B; y virus Nipán y hantavirus, los cuales están actualmente clasificados como agentes de categoría C. Adicionalmente, otros organismos que están clasificados de ese modo o clasificados de forma diferente, pueden ser identificados y/o usados para tal propósito en el futuro. Se comprenderá fácilmente que los vectores virales y otras construcciones descritas en la
- 20 presente memoria son útiles para suministrar antígenos procedentes de estos organismos, virus, sus toxinas u otros subproductos, que impidan y/o traten infección u otras reacciones adversas con estos agentes biológicos.

- La administración de los vectores de la invención para suministrar inmunógenos contra la región variable de los células T provoca una respuesta inmune que incluye CTLs para eliminar esas células T. En artritis reumatoide (RA) han sido caracterizadas varias regiones variables específicas de TCRs que están involucradas en la enfermedad.
- 25 Estos TCRs incluyen V-3, V-14, V-17 y V-17. Así, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifique al menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmune que tendrá como objetivo células T involucradas en RA. En esclerosis múltiple (MS), varias regiones variables específicas de TCRs que están involucradas en la enfermedad han sido caracterizadas. Estas TCRs incluyen V-7 y V-10. Así, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifica al menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmune que tendrá como objetivo
- 30 células T involucradas en MS. En escleroderma, varias regiones variables específicas de TCRs que están involucradas en la enfermedad han sido caracterizadas. Estos TCRs incluyen V-6, V-8, V-14 y V-16, V-3C, V-7, V-14, V-15, V-16, V-28 y V-12. Así, el suministro de una molécula de ácido nucleico que codifique al menos uno de estos polipéptidos provocará una respuesta inmune que tendrá como objetivo células T involucradas en escleroderma.

- 35 De ese modo, el vector viral recombinante derivado de rAAV de la invención proporciona un vehículo eficiente de transferencia de gen que puede suministrar un transgén seleccionado a una célula anfitrión seleccionada *in vivo* o *ex vivo* incluso cuando el organismo tenga anticuerpos neutralizantes respecto a una o más fuentes de AAV. En una realización, el rAAV y las células se mezclan *ex vivo*; las células infectadas se cultivan usando metodologías convencionales, y las células transducidas son re-infundidas en el paciente.

- 40 Estas composiciones son particularmente adecuadas para suministro de gen con fines terapéuticos y a efectos de inmunización, incluyendo inducción de inmunidad protectora. El AAV de la presente invención y las composiciones que lo contienen pueden ser usados también en regímenes de inmunización tales como los descritos en la solicitud de Patente US en co-propiedad núm. 60/565936, depositada el 28 de Abril de 2004 relativa a "Adenovirus secuencial y suministro mediado por AAV de moléculas inmunogénicas".

- 45 Además, las composiciones de la invención pueden ser también usadas para la producción de un producto de gen deseado *in vitro*. Para producción *in vitro*, un producto deseado (por ejemplo, una proteína) puede ser contenida a partir de un cultivo deseado a continuación de la transfección de células anfitrión con un rAAV que contenga la molécula que codifica el producto deseado y cultivando el cultivo celular bajo condiciones que permitan expresión. El producto expresado puede ser a continuación purificado y aislado, según se desee. Técnicas adecuadas para
- 50 transfección, cultivo celular, purificación y aislamiento, son conocidas por los expertos en la materia.

Los ejemplos que siguen ilustran varios aspectos y realizaciones de la invención y del método de singletón en general.

Ejemplo 1

- 55 De acuerdo con el método descrito en lo que antecede, se han identificado secuencias de AAV como poseedoras de singletones, cuando se disponen en alineamiento con una librería de secuencias que contienen representantes de cada uno de los clados A, B, C, D, E y F (representados por AAV9). La tabla que sigue ilustra las secuencias de cápside y el singletón que van a ser alterados respecto a una secuencia conservada. Para determinadas mutaciones, el singletón va seguido por un * y después por el residuo de aminoácido que lo sustituye. Para otras mutaciones, el singletón va seguido por su posición de aminoácido y por el residuo que lo reemplaza.

La numeración de aminoácido se basa en las secuencias publicadas para cada uno de esas cápsides de AAV. Véase, por ejemplo, G. Gao, et al., J. Virol., 78(12): 6381-6388 (Junio 2004) y publicación de Patente Internacional núm. WO 2004/042397 [todas las secuencias de la misma depositadas en GenBank], y la publicación de Patente Internacional núm. WO 2005/033321, depositada el 30 de Septiembre de 2004.

- 5 Por ejemplo, con referencia a la tabla que sigue, las nomenclaturas deberán ser leídas como sigue. Cy5R1 se refiere a la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 24, que ha sido modificada para que contenga un ácido aspártico (D) en la posición 13 de residuo de aminoácido; cy5 tiene una glicina en su secuencia de aminoácido nativo en el residuo núm. 13. Cy5R2 se refiere a la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 24, la cual ha sido modificada para que contenga un ácido aspártico en la posición 13 de aminoácido (glicina en la secuencia nativa y una asparagina en la posición 403 de residuo de aminoácido (ácido aspártico en la secuencia nativa). Cy5R3 tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 24, la cual ha sido modificada para que tenga las mismas modificaciones que la Cy5R2 y, adicionalmente, una lisina en la posición 158 (una asparagina de forma nativa) y una glutamina en la posición 161 (una prolina de forma nativa). Dada esta información, un experto en la materia estará fácilmente capacitado para determinar las otras modificaciones de singletón que se mencionan en la tabla que sigue.

15

Nombre	SEQ ID Núm. (AAV Dominante)	Sitios Mutados				Clado
cy5	24					
Cy5R1		G13D				D
Cy5R2		G13D	D403N			D
Cy5R3		G13D	D403N	R51K		D
Cy5R4		G13D	D403N	R51K	N158K + P161Q	D
Rh. 13	26					D
Rh. 13R		E538K				D
Rh37	40					D
Rh37R2		E634K	T297M			D
Rh.2	39					E
rh2R		V651I				E
Rh.8	41					
rh.8R		D531E				
Rh.48	44					
Rh.48.1		K217E				B
Rh.48.2		S304N				B
Rh.48.1.2		K217E	S304N			B
Nombre	SEQ ID Núm. (AAV Dominante)	Sitios	Mutados			Clado
Hu.44	45					A
Hu.44R1		E1337K				A
Hu.44R2		E137K	P446L			A
Hu.44R3		E137K	P446L	G609D		A
Rh32/33	2					
Hu. 29	42					B
Hu.29R		G396E				B
Ch.5	46					
Ch.5R1		T611I				
rh.67	47					D
rh.58	48			S653N		E
Rh.64	43					E
Rh64R1		R697W				E
Rh64R2		R697W	V686E			E
AAV6	29					A
AAV6.2		F129L				
AAV6.1		K531E				A

AAV6.12		F129L	K531E			A
rh.54	49	V404M				D
hu.48	50					A
hu.48R1		G277S				A
hu.48R2		G277S	E322K			A
hu.48R3		G277S	E322K	S552N		

Ejemplo 2

En un estudio preliminar, se seleccionaron cinco clones para comprobar el método de singletón de la invención. La tabla que aparece a continuación proporciona la descripción de fenotipo de los 5 clones. El número de singletones pronosticado se proporciona con la clasificación de clado y serotipo.

El fenotipo de empaquetamiento se considera insuficiente cuando su título es menor que 1×10^{11} GC, bajo cuando es inferior a 1×10^{12} GC, bueno cuando es inferior a 1×10^{13} , y excelente cuando es más alto.

Los fenotipos de transferencia de gen fueron establecidos mediante expresión de gen de CB.A1AT e indicados como sigue: “+++” mejor que el principal candidato para tejido objetivo, “++”, “+” y “-” respectivamente mejor que el 50%, entre 10 – 50% o menor que un 10% de niveles de suero de A1AT de candidatos principales (músculo: AAV1, hígado: AAV8, Pulmón: AAV9). “n/a” indicaba que el vector no podía ser producido a niveles suficientes para estudios de transferencia de gen *in vivo*.

La clonación de correcciones de singletón fue como sigue. A partir del plásmido de empaquetamiento original, se realizó mutagénesis dirigida al sitio. A continuación de ello, se ensayó integridad de estructura de vector mediante digestión PstI y se confirmó la corrección del singletón mediante secuenciación. El vector de expresión de EGFP fue producido a continuación por triplicado sobre un formato de 12 pocillos lado con lado con el vector que contiene el singletón dominante, control positivo de AAV2 y AAV2/8 y una producción sin presencia de plásmido de empaquetamiento como control negativo. Un volumen igual de lisato recolectado después de congelación 3x, fue incubado sobre células 293. Se monitorizó expresión de eGFP mediante citometría de flujo 72 horas después de la transducción.

Se llevó a cabo la mutagénesis dirigida al sitio de los residuos de singletón en clones rh.37, rh.2, ch.5, rh.13 y rh.8. Estas secuencias particulares fueron seleccionadas para representar una diversidad de fenotipos que fueron previamente documentados.

Clon	Empaquetamiento	Fenotipo de transferencia de gen			# Singletón	Clado (serotipo)
	Fenotipo	Pulmón	Hígado	Músculo		
rh.37	Insuficiente	n/a	n/a	n/a	2	D (AAVT)
rh.2	Bajo	++	+	+++	1	E (AAV8)
ch.5	Bueno	-	-	-	1	Ch.5
rh.13	Excelente	+	+	+	1	D (AAVT)
rh.8	Bueno	-	+	++	1	Rh.8

Se observó un incremento de la expresión del vector para 4 de cada 5 clones. El incremento fue más dramático para el rh.37 y el rh.2, vectores que mostraron previamente tener una baja producción de empaquetamiento. Para esos vectores, las partículas productivas fueron producidas a niveles suficientes para la detección. Los vectores rh.8 y rh.13 mostraron un incremento de transducción.

Con el fin de distinguir los efectos de la mutación de singletón sobre la transducción frente a empaquetamiento y ensamblaje, se realizaron preparaciones de vector a pequeña escala y se titularon respecto a partículas resistentes Dnasa mediante PCR cuantitativo. Para el rh.37, se observó un incremento de dos veces en la producción de vector. El rh.8 mostró un incremento moderado de 5 veces en el título mientras que el rh.13 lo hizo igualmente. Todos los títulos de clones corregidos en singletón estuvieron dentro de una gama aceptable en comparación con la producción de AAV2 y de AAV2/8 y cuando fueron extrapolados a preparaciones a gran escala. El rh.2 no fue ensayado en cuanto a titulación.

A continuación, se monitorizó *in vitro* el efecto del cambio de singletón en una estructura de transducción con igual número de partículas por célula. Se llevó a cabo una titulación sobre células 293 para rh.8 y rh.13. Se describió un incremento moderado de eficacia de transducción en todos los MOIs.

A partir de este subconjunto inicial de 5 clones, fueron transducidas 3 células de forma productiva. Dos clones fueron incapaces de producir alguna expresión de eGFP en esta estructura. Lo más probable es que esto se deba a un defecto en el empaquetamiento del vector que podría no estar pronosticado por la alternativa de singletón.

- 5 El método fue utilizado para corregir cuatro posiciones de singletón pronosticadas en el clon de AAV hu.46, P156S R362C S393F A676. Sin embargo, estas modificaciones no dieron como resultado un AAV que pudiera ser rescatado, lo que indica otro tipo de error fatal en la secuencia del hu.46.

Ejemplo 3 – Análisis *in vitro* de vectores virales con cápsides alteradas

- 10 Usando los métodos descritos en lo que antecede, se alteraron las proteínas de cápside del rh.64 y del hu.29, y a continuación se usaron para construir vectores virales con las cápsides alteradas usando pseudotipado según se ha descrito en el Ejemplo 2 y en G. Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11854-9 (3 de Septiembre de 2002).

- 15 De forma resumida, los vectores que expresan proteína fluorescente verde potenciada (EGFP) fueron usados para examinar eficiencia de transducción *in vitro* de los vectores en células de riñón endoteliales humanas (células 293). Estas células 293 fueron incubadas en presencia de 10^4 GC/célela en partículas de AAVCMVeGFP pseudotipadas después de una corta pre-incubación con wtAd5. El número de células positivas de eGFP por 10.000 células en total fue medido mediante análisis FACS con un límite de detección de 5 células/10K.

- La modificación de la cápside de Rh.64 proporcionó partículas de rh.64 modificadas que eran sobre 100 veces más eficientes después de un cambio de R697W. Una mutación de V686E posterior produjo un incremento de 2 veces la capacidad de empaquetamiento.

- 20 La modificación de la cápside de Hu.29 produjo viriones modificados de rh.64 que fueron rescatados de una capacidad de empaquetamiento deficiente cambiando G396E. SE observó un incremento mayor de 1000 veces en la producción.

Muchos de los más de 20 viriones de AAV modificados que mostraron mejoras de expresión incluyen AAV6.1, hu.48R1, hu.48R2, hu.44R2, hu.44R3, rh.48.2, rh.48.2.1.

Ejemplo 4 – Efecto de singletón en aplicaciones de transferencia de gen *in vivo*

- 25 Los efectos de los mutantes del singletón fueron estudiados en una estructura *in vivo*. Los estudios de transferencia de gen sobre ratones C57B/6 han sido iniciados sobre un número de vectores modificados de acuerdo con el método de la invención. Los estudios dirigidos y los estudios dirigidos al hígado fueron iniciados y tomados como punto de referencia frente a los candidatos principales actuales para la aplicación particular.

- 30 Se seleccionó α -antitripsina (A1AT) humana como gen informador sensible y cuantitativo en los vectores y se expresó bajo el control de promotor de β -actina de pollo potenciada en CMV. El empleo de promotor de CB permite que se consigan altos niveles de transferencia de gen de A1AT no específico del tejido y constitutivo, y también permite el uso de la misma preparación de vector para estudios de transferencia de gen en cualquier tejido de interés.

- 35 El músculo fue elegido como un primer tejido objetivo. 40 vectores nuevos diferentes (basados en 24 clones diferentes cada uno con su(s) respectivo(s) mutante(s) de singletón) fueron inyectados intramuscularmente en una extremidad posterior de ratón C57B/6. Todos los experimentos fueron realizados con 1×10^{11} GC/animal con una casete de transgén CB.A1At. Los vectores fueron cada vez alicuotados a un mismo volumen (50 μ l) por ratón y grupo por clado. Cada estudio individual comprendía uno o dos clados con grupos de control que incluían el serotipo representativo, AAV22/8 y AAV22/1 que sirvió como punto de referencia para transferencia de gen objetivada en el músculo. La expresión de gen fue detectada en el día 7, 14, 28 y 63 post inyección y evaluada mediante un hA1AT ELISA específico.

- 40 Para varios aislados y versiones corregidas de singletón, se generaron datos sobre su comportamiento tras la infusión intraportal dirigida al hígado. Los resultados preliminares muestran que la mayoría de los clones corregidos se comportan igual o mejor que el aislado original.

- 45 Para un clon particular, en especial el cy.5, la corrección de singletón parece tener un efecto beneficioso sobre la transducción del músculo. El clon cy.5R4 portador de 4 correcciones de singletón mejoró la eficiencia de transferencia de gen sobre un tropismo muscular ya decente presentado por el aislado original. El rendimiento del cy.5R4 es igual, o ligeramente mejor, que los controles AAV2/1 y AAV2/7 tomados como referencia.

- 50 Un aislado que había producido previamente títulos demasiado bajos para su evaluación adicional, el rh.64, se comportó excepcionalmente bien en el músculo tras la corrección de un singletón. El rh.64R1 se comportó mejor que el rh64.2 y dio niveles de hA1AT más altos que los conseguidos por su serotipo AAV2/8 relativo más cercano, así como también que el AAV2/7.

En otros estudios, los ratones fueron inyectados con vector por grupos basados en los clados. Se dosificó 1×10^{11} GC/ratón con vector que expresa CB.hA1AT. Se midieron los niveles de suero de hA1AT mediante hA1AT

específico ELISA.

Los efectos de singletón sobre transferencia de gen *in vivo* parecen ser dependientes del tejido aislado y del objetivo. Se realizaron varias observaciones interesantes.

- 5 Para ciertos clones de singletón, los efectos son cuantitativamente similares en el músculo y en el hígado (por ejemplo, rh.2, rh.13 o cy.5). Los aislados hu.48 y rh.48 muestran una expresión incrementada en el músculo con un número incrementado de singletones revertidos.

- 10 Otros clones como el rh.64 y el AAV6 muestran un perfil de expresión particular. El aislado hu.48R2, por ejemplo, es alrededor de 10 veces menos eficiente en cuanto a empaquetamiento cuando se compara con el hu.48R3, pero este último es alrededor de 5 veces menos eficiente para transducir músculo. El AAV6 contiene dos singletones. Ambos tienen efectos moderados sobre el empaquetamiento, y combinados llevan el empaquetamiento de AAV6 hasta el nivel del punto de referencia. *In vitro*, se observa una diferencia apreciable entre el clon dominante y los diferentes clones. *In vivo*, en el músculo, el AAV6.1 y el AAV6.1.2 muestran transferencia de gen reducida mientras que el AAV6.2 muestra un incremento moderado.

Ejemplo 5 – Evaluación de AAV corregido en singletón en el pulmón y en el hígado

- 15 Los vectores de AAV optimizados para eficiencia de empaquetamiento y transferencia de gen mediante la reversión de residuos de singletón fueron evaluados adicionalmente en el pulmón y el hígado. Se presentan los datos para ambos vectores que fueron identificados como no contenedores de singletón o para los que los residuos de singletón fueron convertidos en el aminoácido conservado.

- 20 *A. Evaluación de transferencia de gen CB.A1AT de AAV al pulmón tras inyección intratraqueal mediada por pi2, rh32.33, AAV2/9, AAV2/5, rh.2R, ch5R*

Se compararon varias cápsides de AAV en cuanto a su capacidad para objetivar el pulmón. Se midieron los niveles de hA1AT en suero. Los AAVs evaluados están libres de singletón (pi2, rh32.33, AAV2/9, AAV2/5, rh.2R, ch5R) o bien contienen un residuo de singletón (rh.2, rh.8). El AAV2/5 y el AAV2/9 están representados como puntos de referencia.

- 25 Los estudios de transferencia de gen fueron realizados en ratones C57B/6 (machos, 5 por grupo) usando los vectores que portan ya sea la casete de expresión de CB.A1AT (es decir, ITR 5' de AAV2, promotor de β -actina (CB) de pollo, α 1-antitripsina (A1AT) humana, ITR 3' de AAV2) o ya sea la casete de expresión de CB.nLacZ (es decir, ITR 5' de AAV2, β -galactosidasa localizada nuclear (nLacZ), ITR 3' de AAV2) en las cápsides descritas con anterioridad. De forma resumida, 50 μ l de estos vectores corregidos en singletón o libres de singletón fueron co-
- 30 instilados (1×10^{11} copias de genoma (GC)) intratraquealmente con los vectores portadores de la A1AT y los vectores portadores de la nLacZ (1×10^{11} GC).

- 35 En los días 12 y 20, se tomaron 20 sangrías y se midieron los niveles de suero de la A1AT (ng AAT/ml suero). Los datos mostraron un drástico incremento de expresión de α 1-antitripsina humana en el pulmón para rh.2 a rh.2R tras la inyección intratraqueal (IT) de 1×10^{11} GC. Además, se evaluaron una diversidad de vectores de AAV que están libres de singletón. Todos los vectores mostraron niveles aceptables de expresión en el pulmón.

B. Evaluación de vectores singletón de AAV6 en comparación con el AAV2/5 y AAV2/9

- 40 Se evaluaron clones corregidos en singletón de AAV6. Se preparó AAV6 modificado (AAV6.2) usando el método de corrección de singletón de la invención y las técnicas de pseudotipado descritas en la presente memoria. Las partículas de AAV6.2 portadoras de casetes de expresión de A1AT y de LacZ, preparadas según se ha descrito en el Ejemplo 5, fueron co-inyectadas intranasalmente (1×10^{11} GC) e intratraquealmente. Se evaluó la expresión de AAT mediante ELISA en suero y en líquido alveolar bronquial (BAL). Los niveles de expresión fueron normalizados en cuanto a proteína total. Se midió expresión de LacZ mediante ELISA para la β -galactosidasa del homogenato del pulmón. La necropsia se llevó a cabo en el día 21.

- 45 Estos vectores fueron comparados con AAV2/6, un candidato clínico normal para transferencia de gen del pulmón, con AAV2/5 y con AAV2/9 en un estudio que incluía ratones C57 B1/6 (machos, n = 8/grupo).

- 50 El AAV6.2 presentó estadísticamente una mejora significativa sobre el AAV6 en cuanto a excreción de A1AT de suero. El AAV6.2 mostró también niveles más altos de A1AT en comparación con los otros vectores, incluyendo el AAV2/9 y el AAV2/5. Se observó una ligera mejora en cuanto a BAL, así como en cuanto a expresión de LacZ en homogenato de pulmón. Sin embargo, debido a grandes variaciones de animal a animal, no se pudieron extraer conclusiones a partir de la cuantificación de LacZ.

Cuando se evaluó la localización de expresión de gen de AAV, se observó una tinción superior para la LacZ localizada nuclear en el grupo AAV2/6.2 en comparación con el AAV2/6. Existió una importante mejora sobre AAV2/6 y AAV2/5 en cuanto a epitelio de vía respiratoria de pulmón, el objetivo principal para enfermedades tales como la fibrosis quística.

C. Inyección intraportal (iv) de AAV.CB.A1AT (1×10^{11} GC) en ratones C57B1/6 con miembros de AAV de clado B y clado C

Todos los vectores usados están exentos de residuos de singletón ya sea a partir de aislamiento (AAV2/8, AAV2, hu.13, hu.51, hu.11, hu.53) o por mutación (hu.29R). Todos los vectores se compararon con el AAV2/8 (clado E) como punto de referencia.

D. Inyección intravenosa de miembros de AAV de clado E. El rh.64R1, el rh.64R2 y el rh.2R están optimizados en cuanto a singletón. Todos los otros vectores están libres de singletón

La expresión desde miembros de clado B y de clado C de AAV se encontró similar a equivalente para todos los miembros que incluían hu.29R, un clon optimizado en cuanto a singletón. Este clon particular fue reconstituido en cuanto a capacidad de empaquetamiento a partir de hu.29 y ahora presenta funcionalidad similar de transferencia de gen a otros miembros de la familia de virus.

Para los vectores de clado E evaluados, todos los vectores que están o bien libres naturalmente de singletón o bien corregidos en cuanto a residuos de singletón actúan en una gama similar a la del mejor actor para transferencia de gen dirigida al hígado, el AAV2/8. En particular, se encontró que el rh64R1 y el rh.64R2 de AAV son los de interés. El rh.64, que se encontró que era defectuoso en cuanto a empaquetamiento, se comporta ahora igualmente bien en cuanto a transferencia de gen dirigida al hígado tras la conversión de uno (rh.64R1) o dos (rh.64R2) singletones. Para el rh.2 la corrección de singletón corresponde a un incremento dramático de más de 10 veces el suministro de gen.

Mientras que la invención ha sido descrita con referencia a realizaciones particularmente preferidas, se apreciará que pueden hacerse modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

Listado de secuencias

<110> Los Fiduciarios de la Universidad de Pennsylvania

<120> Método de incremento de la función de un vector de AAV

<130> RT/12093/4/5/6/7

5 <150> EP 06749685.1
 <151> 07-04-2006

 <150> PCT/US2006/013375
 <151> 07-04-2006

10 <150> US 60/669.083
 <151> 07-04-2005

 <150> US 60/733.497
 <151> 04-11-2005

 <160> 50

 <170> Patentin versión 3.3

15 <210> 1
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> virus adeno-asociado de rhesus, rh.20
 <400> 1

20

25

30

35

40

ES 2 426 245 T3

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

ES 2 426 245 T3

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380

ES 2 426 245 T3

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 2

<211> 733

<212> PRT

5 <213> clon 32/33 de virus adeno-asociado de Rhesus

<400> 2

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

ES 2 426 245 T3

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
 145 150 155 160
 Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Glu Glu Asp Thr
 165 170 175
 Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
 180 185 190
 Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
 195 200 205
 Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
 210 215 220
 Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly Lys Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
 225 230 235 240
 Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Leu Arg Leu Gly Thr
 245 250 255
 Thr Ser Asn Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
 260 265 270
 Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
 275 280 285
 Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Leu Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
 290 295 300
 Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
 305 310 315 320
 Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
 325 330 335
 Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser
 340 345 350
 Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr

ES 2 426 245 T3

355		360		365
Cys Gly Ile Val Thr Gly	Glu Asn Gln Asn Gln	Thr Asp Arg Asn Ala		
370	375	380		
Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr	Phe Pro Ser Gln Met	Leu Arg Thr Gly Asn		
385	390	395	400	
Asn Phe Glu Met Ala Tyr	Asn Phe Glu Lys Val	Pro Phe His Ser Met		
	405	410	415	
Tyr Ala His Ser Gln Ser	Leu Asp Arg Leu Met	Asn Pro Leu Leu Asp		
	420	425	430	
Gln Tyr Leu Trp His Leu	Gln Ser Thr Thr Ser	Gly Glu Thr Leu Asn		
	435	440	445	
Gln Gly Asn Ala Ala Thr	Thr Phe Gly Lys Ile	Arg Ser Gly Asp Phe		
450	455	460		
Ala Phe Tyr Arg Lys Asn	Trp Leu Pro Gly Pro	Cys Val Lys Gln Gln		
465	470	475	480	
Arg Phe Ser Lys Thr Ala	Ser Gln Asn Tyr Lys	Ile Pro Ala Ser Gly		
	485	490	495	
Gly Asn Ala Leu Leu Lys	Tyr Asp Thr His Tyr	Thr Leu Asn Asn Arg		
	500	505	510	
Trp Ser Asn Ile Ala Pro	Gly Pro Pro Met Ala	Thr Ala Gly Pro Ser		
	515	520	525	
Asp Gly Asp Phe Ser Asn	Ala Gln Leu Ile Phe	Pro Gly Pro Ser Val		
530	535	540		
Thr Gly Asn Thr Thr Thr	Ser Ala Asn Asn Leu	Leu Phe Thr Ser Glu		
545	550	555	560	
Glu Glu Ile Ala Ala Thr	Asn Pro Arg Asp Thr	Asp Met Phe Gly Gln		
	565	570	575	
Ile Ala Asp Asn Asn Gln	Asn Ala Thr Thr Ala	Pro Ile Thr Gly Asn		
	580	585	590	
Val Thr Ala Met Gly Val	Leu Pro Gly Met Val	Trp Gln Asn Arg Asp		
	595	600	605	

Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Ala Asp Gly
610 615 620

His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro
625 630 635 640

Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ala
645 650 655

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
660 665 670

Thr Gly Gln Val Ala Val Gln Ile Glu Trp Glu Ile Glu Lys Glu Arg
675 680 685

Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly Asn
690 695 700

Gln Ser Ser Met Leu Trp Ala Pro Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr Glu
705 710 715 720

Pro Arg Val Ile Gly Ser Arg Tyr Leu Thr Asn His Leu
725 730

<210> 3

<211> 738

<212> PRT

5 <213> cápside de clon 39 de virus adeno-asociado de Rhesus

<400> 3

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

ES 2 426 245 T3

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 4

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de clon 46 de virus adeno-asociado de Rhesus

<400> 4

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala

[illegible]

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 5

<211> 738

<212> PRT

5 <213> cápside de clon 73 de virus adeno-asociado de Rhesus

<400> 5

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

ES 2 426 245 T3

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300

ES 2 426 245 T3

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Ser Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Ser Ala Gln Ala Arg Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val
 545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Arg Gln Asn Thr Ala
580 585 590

Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 6

<211> 736

<212> PRT

5 <213> cápside de clon 74 de virus adeno-asociado de Rhesus

<400> 6

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Leu Asn Leu Lys Pro Gly Ala Pro Gln Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Ala Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Asp Pro
 50 55 60
 Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Gly
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Lys Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Lys Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Thr Pro Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Asp Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Ser Pro His Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Glu Ala Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ser Asp Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Thr Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe

275	280	285
His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn 290 295 300		
Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln 305 310 315 320		
Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn 325 330 335		
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro 340 345 350		
Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala 355 360 365		
Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly 370 375 380		
Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro 385 390 395 400		
Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe 405 410 415		
Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp 420 425 430		
Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Lys 435 440 445		
Thr Gln Gly Thr Asn Ala Thr Val Gln Gly Ala Lys Leu Gln Phe Ser 450 455 460		
Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Arg Asp Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro 465 470 475 480		
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn 485 490 495		
Asn Asn Ser Glu Tyr Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn 500 505 510		
Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys 515 520 525		

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met Asn Gly Thr Leu Val Phe Gly
530 535 540

Lys Asn Gly Ala Gly Asn Ser Asn Val Asp Ile Glu Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Val Val Ser Asp Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Arg Pro Ile
580 585 590

Thr Gly Asp Val Asp Ser Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Ala Thr Thr Phe Thr Pro Gly Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Gln Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 7

<211> 2208

<212> ADN

5 <213> serotipo 2 de virus adeno-asociado

<400> 7

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60

cagtgggtgga agctcaaacc tggcccaacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120

gacagcaggg gtcttgtgct tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

aagggagagc	cggtcaacga	ggcagacgcc	gcgccctcgc	agcagacaa	agcctacgac	240
cggcagctcg	acagcggaga	caaccctgac	ctcaagtaca	accacgccga	cgcggagttt	300
caggagcgcc	ttaaagaaga	tacgtctttt	gggggcaacc	tgggacgagc	agtcttcag	360
gcgaaaaaga	gggttcttga	acctctgggc	ctggttgagg	aacctgttaa	gacggctccg	420
ggaaaaaaga	ggccggtaga	gcactctcct	gtggagccag	actcctcctc	gggaaccgga	480
aaggcgggccc	agcagcctgc	aagaaaaaga	ttgaattttg	gtcagactgg	agacgcagac	540
tcagtacctg	acccccagcc	tctcggacag	ccaccagcag	ccccctctgg	tctgggaact	600
aatacgatgg	ctacaggcag	tggcgcacca	atggcagaca	ataacgaggg	cgcgcagga	660
gtgggttaatt	cctcgggaaa	ttggcattgc	gattccacat	ggatgggcca	cagagtcctc	720
accaccagca	cccgaacctg	ggccctgccc	acctacaaca	accacctcta	caaacaaatt	780
tccagccaat	caggagcctc	gaacgacaat	cactactttg	gctacagcac	cccttggggg	840
tattttgact	tcaacagatt	ccactgccac	ttttcaccac	gtgactggca	aagactcctc	900
aacaacaact	ggggattccg	acccaagaga	ctcaacttca	agctctttaa	cattcaagtc	960
aaagagggtca	cgcagaatga	cggtacgacg	acgattgcca	ataaccttac	cagcacgggt	1020
cagggtgttta	ctgactcggg	gtaccagctc	ccgtacgtcc	tgggctcggc	gcacaaagga	1080
tgcctcccg	cgttcccagc	agacgtcttc	atggtgccac	agtatggata	cctcaccctg	1140
aacaacggga	gtcaggcagt	aggacgctct	tcattttact	gcctggagta	ctttccttct	1200
cagatgctgc	gtaccggaaa	caactttacc	ttcagctaca	cttttgagga	cgttcctttc	1260
cacagcagct	acgctcacag	ccagagtctg	gaccgtctca	tgaatcctct	catcgaccag	1320
tacctgtatt	acttgagcag	aacaaacact	ccaagtggaa	ccaccacgca	gtcaaggctt	1380
cagttttctc	aggccggagc	gagtgcatt	cgggaccagt	ctaggaactg	gcttcctgga	1440
cctgttacc	gccagcagcg	agtatcaaag	acatctgcgg	ataacaacaa	cagtgaatac	1500
tctgtgactg	gagctaccaa	gtaccacctc	aatggcagag	actctctggt	gaatccgggc	1560
ccggccatgg	caagccacaa	ggacgatgaa	gaaaagtttt	tctctcagag	cggggttctc	1620
atctttggga	agcaaggctc	agagaaaaca	aatgtggaca	ttgaaaaggt	catgattaca	1680
gacgaagagg	aaatcaggac	aaccaatccc	gtggctacgg	agcagtatgg	ttctgtatct	1740
accaacctcc	agagaggcaa	cagacaagca	gtaccgcag	atgtcaacac	acaaggcggt	1800
cttcagggca	tggctcggca	ggacagagat	gtgtaccttc	aggggcccac	ctgggcaaaag	1860
attccacaca	cggacggaca	ttttcaccct	tctccctca	tgggtggatt	cggacttaaa	1920
caccctcctc	cacagattct	catcaagaac	accccggtac	ctgcgaatcc	ttcgaccacc	1980
ttcagtgcgg	caaagtttgc	tctcttcctc	acacagtact	ccacgggaca	ggtcagcggt	2040

gagatcgagt gggagctgca gaaggaaaac agcaaacgct ggaatcccg aattcagtag 2100
acttccaact acaacaagtc tgttaatgtg gactttactg tggacactaa tggcgtgtat 2160
tcagagcctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

<210> 8

<211> 2187

<212> ADN

5 <213> ácido nucleico de cy.5

<400> 8

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctgagggca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaaac tggagccccc aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tccctggctac aggtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cggatcaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
aagcagctcg agcaggggga caaccctgac ctcaagtaca accacgcca cggcgagttt 300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccaaagaagc ggggttctga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gacccataga atccccgac tctccacgg gcacggcaa gaacggccag 480
ccgcccgtc aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcctgac 540
cccaacctc tcggagaacc tccgcgcgcg cctcaggtc tgggatctgg tacaatggct 600
gcaggcgggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt gggtaatgcc 660
tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctgggcgaca gagtcatcac caccagcacc 720
cgcacctggg cctgcccac ctacaacaac cactcttaca agcagatata aagtcagagc 780
ggggctacca acgacaacca cttcttcggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc 840
aacagattcc actgccactt ctaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg 900
ggattccggc ccagaaagct gcggttcaag ttgttcaaca tccaggtaaa ggaggtcacg 960
acgaacgagc gcgttacgac catogctaata aacottacca gcacgattca ggtcttctcg 1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtctc ggctctgcgc accagggtcg cctccctcgc 1080
ttccctgcgg acgtgttcat gattctctag tacggatata tgactctaaa caacggcagt 1140
cagtctgtgg gacgttctc cttctactgc ctggagtact ttcttctca gatgctgaga 1200
acgggcgata actttgaatt cagctacacc tttgaggaag tgcttttca cagcagctat 1260
gcgcacagcc agagcctgga ccggctgatg aatccctca tcgaccagta cctgtactac 1320
ctggcccgga ccagagcac tacgggtcc acaaggagc tgcagttcca tcaggctggg 1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgccc gacctgtta tcggcagcag 1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact 1500

```

aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccogg gcgtagccat ggccaccaac 1560
aaggacgacg aggaccagtt ctttcccatc aacggagtg cgggtttttgg caaaacgggg 1620
gctgccaaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgarca gcgaggagga gatcaaaacc 1680
accaatcccg tggctacaga agaatacggg gtgggtctca gcaacctgca atcgtctacg 1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccgccat ggtctggcag 1800
aaccgggacg tgtacctgca gggteccatc tgggccaata ttctcacac ggacggcaac 1860
tttcccccgt ctccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgccctc tcaaattctc 1920
atcaaaaaaca ccccggtacc tgctaattct ccagaggtgt ttactcctgc caagtttgcc 1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag 2040
aaagaaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
aataatgtgg aatttgctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg ccccatgtgg 2160
accggttacc tcaccgtaa cctgtaa 2187

```

<210> 9

<211> 2217

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado de Rhesus, rh.10

<400> 9

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaccc tggagccccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tcttggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggaagca gcggccctcg agcacgaca ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccggtaga gccatcaccc cagcgttctc cagactctc tacgggcac 480
ggcaagaag gccagcagc ccggaaaaag agactcaact ttgggcagac tggcgactca 540
gagtcagtgc ccgacctca accaatcgga gaaccccccg caggccctc tggctctggg 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660
ggagtgggta gtctctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcacccgaac ctggggccctc cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacttcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgact taacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcaacttcaa gctcttcaac 960

```

```

atccagggtca aggagggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccategccaa taaccttacc 1020
agcacgattc aggtctttac ggactcggaa taccagctcc cgtacgtcct cggctctgcg 1080
caccagggct gcctgcctcc gtccccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacgggtac 1140
ctgactctga acaatggcag tcaggccgtg ggccgttcct ccttctactg cctggagtac 1200
tttccttctc aaatgctgag aacgggcaac aactttgagt tcagctacca gtttgaggac 1260
gtgccttttc acagcagcta cgcgcacagc caaagcctgg accggctgat gaacccctc 1320
atcgaccagt acctgtacta cctgtctcgg actcagtcga cgggaggtag cgcaggaact 1380
cagcagttgc tattttctca ggccgggctt aataacatgt cggctcaggc caaaaactgg 1440
ctacccgggc cctgtaccg gcagcaacgc gtctccacga cactgtcgca aaataacaac 1500
agcaactttg cctggaccgg tgcaccaag tatcatctga atggcagaga ctctctggtc 1560
aatcccggtg tcgctatggc aaccacaaag gacgacgaag agcgattttt tccgtccagc 1620
ggagtcttaa tgtttgggaa acagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcagcggt 1680
atgctaacca gtgaggaaga aattaaaacc accaaccagc tggccacaga acagtacggc 1740
gtggtggcgg ataacctgca acagcaaac gccgtccta ttgtaggggc cgtcaacagt 1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggtcctatc 1860
tgggccaaga ttctcacaac ggacggaaac tttcatccct cgcgcctgat gggaggcttt 1920
ggactgaaac acccgctcc tcagatcctg attaagaata cacctgttcc cgcggatcct 1980
ccaactacct tcagtcaagc taagctggcg tcgttcatca cgcagtacag caccggacag 2040
gtcagcgctg aaattgaatg ggagctgcag aaagaaaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
attcaatata ctccaacta ctacaaatct acaaagtgg actttgctgt taacacagat 2160
ggcacttatt ctgagcctcg ccccatcggc acccgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 10

<211> 2187

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado de Rhesus, rh.13

<400> 10

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattegc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagcccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
aagcagctcg agcaggggga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcaggttt 300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420

```

```

ggaaagaaga gacccataga atcccccgac tctccacgg gcatcggcaa gaaaggccag 480
cagcccgcga aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccgcac 540
ccccaacctc tcggagaacc tcccgccgcg cctcaggtc tgggatctgg tacaatggct 600
gcaggcggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt gggtaatgcc 660
tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctggggcgaca gagtcatcac caccagcacc 720
cgcacctggg cctgcccac ctacaacaac cactctaca agcagatata aagtcagagc 780
ggggctacca acgacaacca cttcttgggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc 840
aacagattcc actgccactt ctcaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg 900
ggattccggc ccagaaagct ggggttcaag ttgttcaaca tccaggtaaa ggaggtcacg 960
acgaacgacg gcgttacgac catcgcta ataccttacca gcacgattca ggtcttctcg 1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtcctc ggctctgcgc accagggctg cctccctcgc 1080
ttccctgcgg acgtgttcat gattcctcag tacggatata tgactctaaa caacggcagt 1140
cagtctgtgg gacgttctc cttctactgc ctggagtaet ttcttctca gatgctgaga 1200
acgggcaata actttgaatt cagctacacc tttgaggaag tgcccttcca cagcagctat 1260
gcgcacagcc agagcctgga ccggctgatg aatccctca tgcaccagta cctgtactac 1320
ctggcccggg ccagagcac tacggggtcc acaagggagc tgcagttcca tcaggctggg 1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgccc gacctgtta tcggcagcag 1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact 1500
aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccgg gcgtagccat ggccaccaac 1560
aaggacgacg aggaccagtt ctttcccatc aaeggagtgc tggtttttgg cgaacgggg 1620
gttgccaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc 1680
accaatcccg tggctacaga agaatacggg gtggtctcca gcaacctgca atcgtctacg 1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccgcat ggtctggcag 1800
aaccgggagc tgtacctgca gggctccatc tgggcaaaa ttctcacac ggacggcaac 1860
tttaccctg ctcctgat gggcgattt ggactcaaac acccgctcc tcaaattctc 1920
atcaaaaaca ccccggtacc tgctaactct ccagaggtgt ttactctgc caagtttgc 1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtg agatcgagt ggaactgcag 2040
aaagaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
aataatgtgg aatttctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg ccccatggc 2160
accggttacc tcaccgtaa cctgtaa 2187

```

<210>11

<211> 2211

<212> ADN

5 <213> serotipo 1 de virus adeno-asociado

<400> 11

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtgct tectggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgctc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
gaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcatcggc	480
aagacaggcc agcagccgc taaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtccccg atccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccctgc tgtgggacct	600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcctc	720
accaccagca cccgcacctg ggccttgccc acctacaata accacctcta caagcaaatc	780
tccagtgcct caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccccctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc cacttttcac cactgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaaactctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ctcccgtagc tctcggctc tgcgcaccag	1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcatgattc cgcaatacgg ctacctgacg	1140
ctcaacaatg gcagccaagc cgtgggacgt tcatcctttt actgcctgga atatttccct	1200
tctcagatgc tgagaacggg caacaacttt accttcagct acacctttga ggaagtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
caatacctgt attacctgaa cagaactcaa aatcagtcct gaagtgccca aaacaaggac	1380
ttgctgttta gccgtgggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggacctgtt atcggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaat	1500
tttacctgga ctgggtgctc aaaatataac ctcaatgggc gtgaatccat catcaacct	1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac gaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc	1620
atgatttttg gaaaagagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgatt	1680
acagacgaag aggaaattaa agccactaac cctgtggcca ccgaaagatt tgggaccgtg	1740
gcagtcaatt tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgctatggga	1800

```
gcattacctg gcatggtgtg gcaagataga gacgtgtacc tgcaggggtcc catttgggccc 1860
aaaattcctc acacagatgg acactttcac ccgctcctc ttatgggggg ctttggactc 1920
aagaacccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgogaa tctccggcg 1980
gagttttcag ctacaaagt ttgtttcatc atcacccaat actccacagg acaagtgagt 2040
gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaagc gctggaatcc cgaagtgcag 2100
tacacatcca attatgcaaa atctgccaac gttgatttta ctgtggacaa caatggactt 2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcaccggt taccttacct gtccctgta a 2211
```

<210> 12

<211> 2211

<212> ADN

5 <213> serotipo 3 de virus adeno-asociado

<400> 12

```
atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctttctga aggcattcgt 60
gagtgggtgg ctctgaaacc tggagtccct caacccaag cgaaccaaca acaccaggac 120
aacctgcggg gtcttgtgct tccgggttac aaatacctcg gaccggtaa cggactcgac 180
aaaggagagc cggtcacga ggcggacgcg gcagccctcg aacacgacaa agcttacgac 240
cagcagctca aggcgggtga caaccggtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc ttggcagagc agtcttcag 360
gccaaaaaga ggatccttga gcctcttgggt ctgggtgagg aagcagctaa aacggctcct 420
ggaaagaagg gggctgtaga tcagtctcct caggaaccgg actcatcctc tgggtgtggc 480
aatcgggca aacagcctgc cagaaaaaga ctaaatttcg gtcagactgg agactcagag 540
tcagtccag acctcaacc tctcggagaa ccaccagcag ccccccacag tttgggatct 600
aatacaatgg ctccaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga 660
gtgggtaatt cctcaggaaa ttggcattgc gattcccaat ggctgggga cagagtcctc 720
accaccagca ccagaacctg ggccctgccc acttacaaca accatctcta caagcaaate 780
tccagccaat caggagcttc aaacgacaac cactactttg gctacagcac ccttggggg 840
tattttgact ttaacagatt ccactgccac ttctaccac gtgactggca gcgactcatt 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaaa ctacagctca agctcttcaa catccaagtt 960
agaggggtca cgcagaacga tggcagcagc actattgcca ataaccttac cagcaagggt 1020
caagtgttta cggactcgga gtatcagctc ccgtacgtgc tcgggtcggc gcaccaaggc 1080
tgtctccgc cgtttccagc ggacgtcttc atggctcctc agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggaa gtcaagcggg gggacgctca tcttttact gcctggagta cttcccttcg 1200
cagatgctaa ggactggaaa taacttcaa ttcagctata ctttcgagga tgtacctttt 1260
```

```

cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcgcttga tgaatcctct tattgatcag 1320
tatctgtact acctgaacag aacgcaagga acaacctctg gaacaaccaa ccaatcacgg 1380
ctgcttttta gccaggettg gcctcagctc atgtctttgc aggccagaaa ttggctacct 1440
gggccctgct accggcaaca gagactttca aagactgcta acgacaacaa caacagtaac 1500
tttcttggga cagcggccag caaatatcat ctcaatggcc gcgactcgct ggtgaatcca 1560
ggaccagcta tggccagtca caaggacgat gaagaaaaat ttttcctat gcacggcaat 1620
ctaatatattg gcaaagaagg gacaacggca agtaacgcag aattagataa tgtaatgatt 1680
acggatgaag aagagattcg taccaccaat cctgtggcaa cagagcagta tggaaactgtg 1740
gcaataaact tgcagagctc aaatacagct cccacgactg gaactgtcaa tcatcagggg 1800
gccttacctg gcatgggtgtg gcaagatcgt gacgtgtacc ttcaaggacc tatctgggca 1860
aagattcctc acacggatgg acactttcat ccttctctc tgatgggagg ctttggactg 1920
aaacatccgc ctctcaaat catgatcaaa aatactccgg taccggcaaa tctccgacg 1980
actttcagcc cggccaagtt tgcttcattt atcactcagt actccactgg acaggtcagc 2040
gtggaaattg agtgggagct acagaaagaa aacagcaaac gttggaatcc agagattcag 2100
tacacttcca actacaacaa gtctgttaat gtggacttta ctgtagacac taatggtgtt 2160
tatagtgaac ctgcacctat tggaaaccgg tatctcacac gaaacttgtg a 2211

```

<210> 13

<211> 2208

<212> ADN

5 <213> serotipo 6 de virus adeno-asociado

<400> 13

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca ggcgccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccaagaaga gggttctcga accttttgggt ctggttgagg aaggtgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctctc gggcattggc 480
aagacaggcc agcagcccg ctaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
tcagtccccg acccacaacc tctcgagaa cctccagcaa ccccgctgc tgtgggacct 600
actacaatgg cttraggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cggcgacgga 660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggcggggcga cagagtcac 720

```

```

accaccagca ccggaacatg ggcccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaatc 780
tccagtgcctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccacctgg 840
gggtattttg atttcaacag attccactgc cattttctcac cactgtactg gcagcgactc 900
atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgcgaccag 1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggaacgtg ttcattgatc cgcagtacgg ctacctaacg 1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca 1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct 1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcgg gaagtccca aaacaaggac 1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct 1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac 1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacctt 1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat ggcggtgtc 1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgatc 1680
acagacgaag aggaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaagatt tgggactgtg 1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc 1860
aaaattcttc acacggatgg acactttcac ccgtctctc tcatggggcg ctttggactt 1920
aagcaccgc ctctcagat cctcatcaa aacacgcctg ttctgcgaa tctccggca 1980
gagttttcgg ctacaagtt tgcttcattc atcaccagt attccacagg acaagtggc 2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag 2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160
tatactgagc ctgcgccat tggcaccgt tacctcacc gccccctg 2208

```

<210> 14

<211> 2214

<212> ADN

5 <213> serotipo 7 de virus adeno-asociado

<400> 14

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagcccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
aacggccggg gtctggtgct tcttggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180

```

aagggggagc ccgtcaacgc gggggagcga gggggccctcg agcagcacia ggccctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtcattt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaaagaagc gggttctcga acctctcggc ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
gcaaagaaga gaccggtaga gccgtcacct cagcgttccc ccgactcctc caccggcctc	480
ggcaagaaag gccagcagcc cgccagaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtc ccgacctca acctctcggg gaacctccag cagcgccctc tagtggtgga	600
tctggtacag tggctgcagg cgggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggtgccgac	660
ggagtgggta atgcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
attaccacca gcaaccgaac ctggggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atctccagtg aaactgcagg tagtaccac gacaacacct acttcggcta cagcaccctc	840
tgggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccacttct caccacgtga ctggcagcga	900
ctcatcaaca acaactgggg attccggccc aagaagctgc ggttcaagct cttcaacatc	960
caggtcaagg aggtcacgac gaatgacggc gttacgacca tcgctaataa ccttaccagc	1020
acgattcagg tattctcggg ctcggaatac cagctgccgt acgtctcgg ctctgcgac	1080
cagggctgcc tgccctcgtt cccggcgagc gtcttcatga ttctcagta cggctacctg	1140
actctcaaca atggcagtc gtctgtggga cgttctctct tctactgcct ggagtacttc	1200
ccctctcaga tgctgagaac gggcaacaac tttagattca gctacagctt cgaggacgtg	1260
cccttccaca gcagctacgc acacagccag agcctggacc ggctgatgaa tcccctcctc	1320
gaccagtact tgtactacct ggccagaaca cagagtaacc caggaggcac agctggcaat	1380
cgggaactgc agttttacca gggcgggcct tcaactatgg ccgaacaagc caagaattgg	1440
ttacctggac cttgcttccg gcaacaaga gtctccaaa cgctggatca aaacaacaac	1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcacctga acggcagaaa ctggttggtt	1560
aatcccgggc tcgccatggc aactcacaag gacgacgagg accgcttttt cccatccagc	1620
ggagtccctga tttttgaaa aactggagca actaacaaa ctacattgga aaatgtgtta	1680
atgacaaatg aagaagaaat tcgtcctact aatcctgtag ccacggaaga atacgggata	1740
gtcagcagca acttacaagc ggctaatact gcagcccaga cacaagttgt caacaaccag	1800
ggagccttac ctggcatggt ctggcagaac cgggacgtgt acctgcaggg tcccatctgg	1860
gccaagattc ctacacagga tggcaacttt caccgctctc ctttgatggg cggttttgga	1920
cttaaacatc cgctctctca gatcctgac aagaacactc ccgttccgc taatcctcgc	1980
gaggtgttta ctctgcca gtttgcttcg ttcatcacac agtacagcac cggacaagtc	2040

ES 2 426 245 T3

```

agcgtggaaa tcgagtggga gctgcagaag gaaaacagca agcgttgaa cccggagatt 2100
caglacacct ccaactttga aaagcagact ggtgtggact ttgccgttga cagccagggt 2160
gtttactctg agcctcgccc tattggcact cgttacctca cccgtaatct gtaa 2214

```

<210> 15

<211> 2217

<212> ADN

5 <213> serotipo 8 de virus adeno-asociado

<400> 15

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctccaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtgg cgctgaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctggtgct tcttggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggagcga gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
cagcagctgc aggcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcagagttt 300
caggagcgctc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgttctc cagactctc tacgggcac 480
ggcaagaaag gccaacagcc cgcagaaaa agactcaatt ttggtcagac tggcgactca 540
gagtcagttc cagacctca acctctcgga gaacctccag cagcgccctc tgggtggtga 600
cctaatacaa tggctgcagg cggctggcga ccaatggcag acaataacga aggcgcgac 660
ggagtgggta gtccctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcacccgaac ctggggcctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacatcggg aggagccacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact ttccaccag tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
atccaggtea aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taacctcacc 1020
agcaccatcc aggtgtttac ggactcggag taccagctgc cgtacgttct cggtctgccc 1080
caccagggtc gcctgectcc gtcccgggcg gacgtgttca tgattccca gtacggctac 1140
ctaacactca acaacggtag tcaggccgtg ggacgctcct cttctactg cctggaatac 1200
tttctctcgc agatgctgag aaccggcaac aacttccagt ttacttacac cttcgaggac 1260
gtgcttttcc acagcagcta cgcctacagc cagagcttgg accggctgat gaatctctg 1320
attgaccagt acctgtacta cttgtctcgg actcaaaaa caggaggcac ggcaaatagc 1380
cagactctgg gcttcagcca aggtgggctt aatacaatgg ccaatcaggc aaagaactgg 1440
ctgccaggac cctgttaccg ccaacaacgc gtctcaacga caaccgggca aaacaacaat 1500

```

```

agcaactttg cctggactgc tgggacacaa taccatctga atggaagaaa ttcattggct 1560
aatcctggca tcgctatggc aacacacaaa gacgacgagg agcggttttt tcccagtaac 1620
gggatcctga tttttggcaa acaaaatgct gccagagaca atgcggatta cagcgatgtc 1680
atgctcacca gcgaggaaga aatcaaaacc actaaccttg tggctacaga ggaatacggc 1740
atcgtggcag ataacttgca gcagcaaac acggctcctc aaattggaac tgtcaacagc 1800
cagggggcct taccgggtat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggccccatc 1860
tgggccaaga ttccctcacac ggacggcaac ttccaccctg ctccgctgat gggcggtttt 1920
ggcctgaaac atcctccgcc tcagatcctg atcaagaaca cgctgtacc tgcggatcct 1980
ccgaccacct tcaaccagtc aaagctgaac tctttcatca cgcaatacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaggaaaaca gcaagcgtg gaaccccgag 2100
atccagtaca cctccaaacta ctacaaatct acaagtgtgg actttgctgt taatacagaa 2160
ggcgtgtact ctgaaccccg cccattggc acccgttacc tcacccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 16

<211> 2208

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado, hu.13

<400> 16

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgggtga agctcaaacc tggccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttgtgct tcttgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cggtcacga ggcagacgcc gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
gcaaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg agcctgttaa aacggctccg 420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actcctctc ggaacogga 480
aaagcgggcc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
tcctgacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctggt tctgggaact 600
aatagatgg cttcaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cggcgacgga 660
gtgggttaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatggcgga cagagtcac 720
accaccagca ccggaacttg ggcctgccc acctacaaca accatctcta caagcaaatc 780
tcagccaat caggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac ccctggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcact 900
aacaacaact ggggatccg gcccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960

```

```

aaagaggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgcc aataaccttac cagcacgggtt 1020
caggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatacaagga 1080
tgccctccgc cgttccagc agacgtcttc atggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggga gtcaggcagt aggacgtctc tcattttact gcctggagta ctttccttct 1200
cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cctttgagga cgttcccttc 1260
cacagcagct acgtctcacg ccagagtttg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcggaa ccaccacgca gtccaggctt 1380
cagttttctc aggccggagc aagtgcatt cgggaccagt ctaggaactg gcttcctgga 1440
cccgtttacc gccagcagc agtatcaaag acatctcgcg aatacaaaa cagtgaatac 1500
tcgtggactg gagctacca gtaccacctc aatggcagag actctctggt gaatccgggc 1560
ccggccatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaagttt ttcctcagag cggggttctc 1620
atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaagg catgattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctgc agggcggcaa cacacaagca gctaccgcag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttcaggca tggctcggca ggacagagac gtgtacctgc aggggcccat ctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctccctca tggcggtt cggacttaaa 1920
caccctctc cacagattct catcaagaac accccgttac ctgcgaatcc ttcgaccacc 1980
ttcagtgcgg caaagtttgc ttctttctc acacagtatt ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgt ggaatccga gatccagtac 2100
acttecaact acaacaaatc tgttaatgtg gactttactg ttgacactaa tggcgtgtat 2160
tcagagctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

<210> 17

<211> 2208

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado, hu.26

<400> 17

```

atggctgcc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgttga agtcaaacc tggccacca ccaccaaac ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcagg gtcttgtgt tctgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aaggagagc cgtcaacga ggcagacgc gcggccctcg agcacgaca ggctacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttcag 360
gccaaaaaga ggattcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420

```

```

ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcgagagccag actctctctc gggaaccgga 480
aaagcggggc agcagcctgc aagaaagaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
tcagtacctg acccccagcc tctcgacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgaccca atggcagaca ataacgagg cgccgacgga 660
gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggcca cagagtcac 720
accaccagca cccgcacctg ggccctgccc acctacaaca accatctgta caagcaaac 780
tccagccagt ctggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttctcccccac gtgactggca aagactcac 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctacagcttca agctctttaa cattcaagtc 960
aaagagggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgcc aataccttac cagcacggtt 1020
caggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
tgctctccgc cgttcccagc agacgtcttc atgggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggca gtcaggcggg aggacgtctc tctttttact gcctggagta ctttcttct 1200
cagatgcttc gtaccggaaa caactttacc ttacagctaca cctttgaaga cgttcttct 1260
catagcagct acgctcacag ccaaagtctg gaccgtctca tgaatctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcggaa ccaccacgat gtccaggctt 1380
cagttttctc aggcgggagc aagtgcattc cgggaccagt ctagaaactg gcttcttga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaa acagctgcgg acaacaaca cagtgtattac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggaagag actctctggg gaatccgggc 1560
ccagctatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaaatatt ttctcagag cggggttctc 1620
atctttggaa aacaagactc gggaaaaact aatgtggaca ttgaaaagg tatgtattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctcc agagcggcaa cacacaagca gctacctcag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttccaggca tggctctggca ggacagagac gtgtacctgc aggggcccat ctgggcaaa 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctcccctca tggcgaggatt cggacttaaa 1920
caccctctc cacaattct catcaagaac acccgggtac ctgcgaatcc ttcgaccact 1980
ttcagtgcgg caaagtttgc tctcttcac acacagtact ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatccga aattcagtac 2100
acttccaact acaacaaac tgttaatgtg gactttactg tggacactaa tgggtgtgtat 2160
tcagagcctc gcccatttgg caccagatcc ctgactcgta atctgtaa 2208

```

<210> 18

<211> 2217

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado, hu.37

<400> 18

```

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc      60
gagtggtagg acctgaaacc tggagccccc aagcccaagg ccaaccagea gaagcaggac      120
gacggccggg gtctgggtgt tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac      180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca ggcggcctcg agcagacaa ggcctacgac      240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcgggtata accacgcca cgcagagttt      300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag      360
gccaaagaag gggttctcga acctctcggg ctgggtgagg aagctgctaa gacggctect      420
ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc cggactctc caggggcata      480
ggcaagaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca      540
gagtcagtc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggccctc tggctcggga      600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac      660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc      720
atcaccacca gcaccgaac ctgggccttg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa      780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc      840
ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag      900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac      960
atccagggtc aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgccaa taaccttacc      1020
agcacgattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctccgag      1080
caccagggtt gcctgcctcc gttcccgagg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac      1140
cttacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttcc cttctactg cctggaatat      1200
tttccatctc aaatgctgag aactggaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac      1260
gtgcctttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc      1320
atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagtcca caggaggaa tcaaggtacc      1380
cagcaattgt tattttctca agctgggcct gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg      1440
ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgca aaacaacaac      1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcacctga acggaagaga ctctttggta      1560
aatcccggtg tcgccatggc aaccacaaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgagt      1620
ggagtctctg tgttcggaag acaggggtgt ggaagagaca atgtggacta cagcagcggt      1680
atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacggg      1740
gtggtggctg acaacttgca gcaaaccaat acagggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc      1800

```

caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggccccatc 1860
 tgggccaaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaant gggaggatnt 1920
 ggactgaagc acccacctcc tcagatcctg atcaagaaca cgccgggtacc tgcggatcct 1980
 ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccacagag 2100
 attcagtaca cttcaaaacta ctacaaatct acaaattgtg actttgctgt caatacagag 2160
 ggaacttatt ctgagcctcg cccatttgg actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

<210> 19

<211> 2205

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado, hu.53

<400> 19

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
 cagtgggtga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
 gacagcaggg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggagagc cggtaacga ggcagagcc gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
 cggcagctcg acagcggaga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
 caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
 gcgaaaaaga ggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actcctctc gggaaccgga 480
 aaagcggggc agcagcctgc aagaaaaaga ctgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
 tccgtacctg acccccagcc tctcagacag ccaccagcag cccccacaag tttgggatct 600
 actacaatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga 660
 gtgggtaatt cctcaggaat ttggcattgc gattcccaat ggctgggcga cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accaccttta caagcaaact 780
 tccagccaat caggagcctc aaacgacaa cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
 tattttgact tcaacagatt ccaactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcact 900
 aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960
 aaagagggtc cgcagaatga cggtagcag acgattgcca ataaccttac cagcacggtt 1020
 cagggtgtta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
 tgctctccgc cgtttccagc ggacgtcttc atgggtccac agtatggata cctcaccctg 1140
 aacaacggga gtcaggcggg aggaacgtct tccttttact gcctggagta ctttctctct 1200
 cagatgctgc gtactggaaa caactttcag ttcagctaca cttttgaaga cgtgcctttc 1260

```

cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcggtga tgaatcctct gatcgaccag 1320
tacctgtatt atcctaacag aacacaaaca gctagtggaa ctcagcagtc tcggctactg 1380
tttagccaag ctggaccac aagcatgtct cttcaagcta aaaactggct gcctggaccg 1440
tggtatcgcc agcagcgttt gtcaaagcag gcaaacgaca acaacaacag caactttccc 1500
tggactggag ctaccaagta ctacctcaat ggcagagact ctttggtgaa cccgggcccg 1560
gccatggcca gccacaagga cgatgaagaa aagtttttcc ccattgatgg aaccctaata 1620
tttggtaag aaggaacaaa tgctaccaac gcggaattgg aaaatgtcat gattacagat 1680
gaagaggaaa tcaggaccac caatcccgtg gctacagagc agtacggata tgtgtcaaat 1740
aatttgcaaa actcaaatac tgctgcaagt actgaaactg tgaatcacca aggagcatta 1800
cctggatatg tgtggcagga tcgagacgtg tacctgcagg gaccatttg ggccaagatt 1860
cctcacaccg atggacactt tcctcctct ccaactgatg gaggttttgg actcaaacac 1920
ccgctcctc agattatgat caaaaacact cccgttcag ccaatcctcc cacaaacttc 1980
agttctgcca agtttgcttc cttcatcaca cagtattcca cgggacaggt cagcgtggag 2040
atcgagtggg agctgcagaa ggagaacagc aaacgtgga atcccgaat tcagtacact 2100
tccaactaca acaaatctgt taatgtggac ttactgtgg aactaatgg tgtgtattca 2160
gagcctcgcc ccattggcac cagatacctg actcgtaate tgtaa 2205

```

<210> 20

<211> 2217

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado de Rhesus, rh.39

<400> 20

```

atggetgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagcccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgct tcctggctac aagtaacctg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcgagcga gcggccctcg agcagacaa ggctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcgagttt 300
caggagcgct tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc ccgaactcct cagggcctc 480
ggcaagaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca 540
gagtcagtcc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggccctc ttgtctggga 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720

```

```

atcaccacca gcaccogaac ctggggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
atccaggtea aggaggteac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcgcaa taaccttacc 1020
agcacgattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctccgag 1080
caccaggggt gcctgcctcc gttcccgagg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac 1140
cttacctga acaatggaag tcaagcggta ggccgttctt ccttctactg cctggaatat 1200
tttccatctc aatgctgag aactggaaac aattttgaa tcagctacac cttcgaggac 1260
gtgcctttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc 1320
atcgaccagt acctgtacta ctatccaga actcagtcga caggaggaac tcaagggtacc 1380
cagcaattgt tattttctca agctgggctt gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg 1440
ctacctggac ctgtctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcga aaacaacaac 1500
agcaactttg ctgggactgg tgccacaaaa taccacctga accggaagaga ctcttttgta 1560
aatcccggtg tggccatggc aaccacaaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcagat 1620
ggagtcctga tgtttggaaa acaggggtgt ggaagagaca atgtggacta cagcagcgtt 1680
atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaaccttg tagccacaga acaatacggg 1740
gtggtggctg ataacttgca gcaaaccaat acgggggcta ttgtgggaaa tgtcaacagc 1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggccccatc 1860
tgggccaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaata gggaggattt 1920
ggactgaagc acccacctcc tcagatcttg atcaagaaca cgcgggtacc tgcggatcct 1980
ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
attcagtaca ctcaaaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt caatacagag 2160
ggaacttatt ctgagcctcg ccccatgggt actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 21

<211> 2211

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado de Rhesus, rh.43

<400> 21

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtggtggg acttgaacc tggagccccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gcctgggtgt tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

```

aagggggagc ccgtaacgc gggggacgca ggggcccctcg agcagcaciaa ggccctacgac	240
cagcagctcg aagggggtga caatccgtac ctggggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccagaagc ggggttctga acctctcggt ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccagtaga gcagtcaccc caagaaccag actcctctctc gggcatcggc	480
aagaaaggcc aacagcccgc cagaaaaaga ctcaattttg gccagactgg cgactcagag	540
tcagttccag acctcaacc tctcggagaa cctccagcag cgccctctgg tgtgggacct	600
aatacaatgg ctgcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtagtt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcca cagagtcate	720
accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caagcaaatac	780
tccaacggga catcgggagg agccaccaac gacaacacct acttcggcta cagcaccccc	840
tgggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccactttt caccacgtga ctggcagcga	900
ctcatcaaca acaactgggg atttcggccc aagagactca gcttcaagct cttcaacatc	960
cagggtcaagg aggtcacgca gaatgaaggc accaagacca tcgccaataa cctcaccagc	1020
accatccagg tgtttacgga ctcgagtagc cagctgccgt acgttctcgg ctctgcccc	1080
cagggctgcc tgccctcgtt cccggcggac gtgttcatga ttccccagta cggctaccta	1140
acactcaaca acggtagtca ggccgtggga cgctctctct tctactgcct ggaatacttt	1200
ccttcgcaga tgctgagaac cggcaacaac ttccagtta cttacacctt cgaggacgtg	1260
cctttccaca gcagctacgc ccacagccag agcttggacc ggctgatgaa tcctctgatt	1320
gaccagtacc tgtactactt gtctcggact caaacaacag gaggcacggc aaatacgcag	1380
actctgggct tcagccaagg tgggcctaata caaatggcca atcaggcaaa gaactggctg	1440
ccaggaccct gttaccgcca acaacgcgtc tcaacgacia cggggcaaaa caacaatagc	1500
aactttgcct ggactgctgg gaccaaatac catctgaatg gaagaaattc attggctaata	1560
cctggcatcg ctatggcaac acacaagac gacgaggagc gttttttccc agtaacggga	1620
tcctgttttt ggcaacaaaa tgctgccaga gacaatgcgg attacagcga tgtcatgctc	1680
accagcgagg aagaaatcaa aaccactaac cctgtggcta cagaggaata cggtatcgtg	1740
gcagataact tgcagcagca aaacacggct cctcaaattg gaactgtcaa cagccagggg	1800
gccttaccgg gtatggctctg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggtcc catctgggcc	1860
aagattcctc acacggacgg caacttccac ccgtctccgc tgatgggagg ctttggcctg	1920
aaacatcctc cgctcagat cctgatcaag aacacgcctg tacctgaggga tcctccgacc	1980
accttcaacc agtcaaagct gaactcttct atcacgcaat acagcaccgg acaggtcagc	2040

gtggaaattg aatgggagct acagaaggaa aacagcaagc gctggaacc cgagatccag 2100
 tacacctcca actactacaa atctacaagt gtggactttg ctgttaatac agaaggcgtg 2160
 tactctgaac cccgccccat tggcaccctg tacctcacc gtaatctgta a 2211

<210> 22

<211> 2217

<212> ADN

5 <213> virus adeno-asociado de Rhesus, rh.46

<400> 22

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtggtggg acctgaaacc tggagccccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctggtgct tccaggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata atcacgccga cgcagagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
 gccaaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaga gaccggtaga gccgtcacca cagcgttccc ccgactcttc cacgggcattc 480
 ggcaagaagc gccagcagcc cgcagaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca 540
 gagtcagtc cgcacctca acctatcgga gaacctccag cagcgccttc tagtgtggga 600
 tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcga ccaatggcag acaataacga aggtgccgac 660
 ggagtgggta gtctctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
 atcaccacca gcacctgaac ctgggcccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
 atctccaacg ggacctcggg aggcagcacc aacgacaaca cctactttgg ctacagcacc 840
 ccttgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggta aagaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcgcaa taacctcacc 1020
 agcaccatcc aggtgtttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctctgac 1080
 caccagggct gcctgcctcc gtteccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacggctac 1140
 ctgactctca acaacggtag tcaggccgtg ggacgttctt ccttctactg cctggagtac 1200
 ttccctcttc agatgetgag aacgggcaac aacttttctt tcagctacac ttctgaggac 1260
 gtgccttttc acagcagcta cgcgcacagc cagagtttgg acaggctgat gaatcctctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cctgtcaaga acccagteta cgggaggcac agcgggaacc 1380
 cagcagttgc tgttttctca ggcgggcct agcaacatgt cggctcaggc cagaaactgg 1440
 ctgcctggac cctgctacag acagcagcgc gtctccacga cactgtcgca aaacaacaac 1500

```

agcaactttg cctggactgg tgccaccaag tatcatctga acggcagaga ctctctgggtg 1560
aatccggggcg tcgccatggc aaccaacaag gacgacgagg accgcttctt cccatccagc 1620
ggcatcctca tgtttggaag gcagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcaacgtg 1680
atgctaacca gcgaggaaga aatcaaggcc accaaccctg tggccacaga acagtatggc 1740
gtgggtggctg ataacctaca gcagcaaac accgctccta ttgtgggggc cgtcaacagc 1800
cagggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca ggtcctatt 1860
tgggccaaga ttcttcacac agatggcaac tttaaccctg ctctttaa atggcggtttt 1920
ggacttaaac atccgctcc tcagatcctc atcaaaaaca ctctgttcc tgcggatcct 1980
ccaacagcgt tcaaccaggc caagctgaat tctttcatca cgcagtacag caccggacaa 2040
gtcagcgtgg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaaca gcaagcgtg gaaccagag 2100
attcagtata ctccaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt taatactgag 2160
ggtgtttact ctgagcctcg cccattggc actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 23

<211> 735

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 2 de virus adeno-asociado

<400> 23

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1           5           10           15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20           25           30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35           40           45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50           55           60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65           70           75           80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85           90           95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100          105          110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115          120          125

```

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285
 Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
 305 310 315 320
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
 325 330 335
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
 340 345 350
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
 355 360 365
 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
 370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
435 440 445

Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Arg Gly Asn Arg Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys

```

625          630          635          640
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
        645          650          655
Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
        660          665          670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
        675          680          685
Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
        690          695          700
Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705          710          715          720
Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
        725          730          735

```

<210> 24

<211> 728

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de cy.5

<400> 24

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Gly Asn Leu Ser
1          5          10          15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
        20          25          30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
        35          40          45
Gly Tyr Arg Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
        50          55          60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65          70          75          80
Lys Gln Leu Glu Gln Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
        85          90          95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
        100          105          110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro

```

ES 2 426 245 T3

115		120		125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg	130	135	140	
Pro Ile Glu Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys Asn Gly Gln	145	150	155	160
Pro Pro Ala Lys Lys Lys Leu Asn Phe Gly Gln Thr Gly Asp Ser Glu	165	170	175	
Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro Ala Ala Pro Ser	180	185	190	
Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly Gly Ala Pro Met Ala	195	200	205	
Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asn Trp	210	215	220	
His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr	225	230	235	240
Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile	245	250	255	
Ser Ser Gln Ser Gly Ala Thr Asn Asp Asn His Phe Phe Gly Tyr Ser	260	265	270	
Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser	275	280	285	
Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro	290	295	300	
Arg Lys Leu Arg Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr	305	310	315	320
Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile	325	330	335	
Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser	340	345	350	
Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Ile	355	360	365	

Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ser Val Gly
 370 375 380
 Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg
 385 390 395 400
 Thr Gly Asp Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Glu Val Pro Phe
 405 410 415
 His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro
 420 425 430
 Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala Arg Thr Gln Ser Thr Thr
 435 440 445
 Gly Ser Thr Arg Glu Leu Gln Phe His Gln Ala Gly Pro Asn Thr Met
 450 455 460
 Ala Glu Gln Ser Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln
 465 470 475 480
 Arg Leu Ser Lys Asn Ile Asp Ser Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp
 485 490 495
 Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Thr Asn
 500 505 510
 Pro Gly Val Ala Met Ala Thr Asn Lys Asp Asp Glu Asp Gln Phe Phe
 515 520 525
 Pro Ile Asn Gly Val Leu Val Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys
 530 535 540
 Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu Met Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr
 545 550 555 560
 Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Val Val Ser Ser Asn Leu
 565 570 575
 Gln Ser Ser Thr Ala Gly Pro Gln Thr Gln Thr Val Asn Ser Gln Gly
 580 585 590
 Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly
 595 600 605
 Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser
 610 615 620

```

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu
625                      630                      635                      640

Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro
                      645                      650                      655

Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser
                      660                      665                      670

Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn
                      675                      680                      685

Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Ala Lys Ser Asn Asn Val Glu
690                      695                      700

Phe Ala Val Asn Asn Glu Gly Val Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly
705                      710                      715                      720

Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
                      725

```

<210> 25

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.10

<400> 25

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1                      5                      10                      15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
                      20                      25                      30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
                      35                      40                      45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50                      55                      60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                      70                      75                      80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
                      85                      90                      95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100                      105                      110

```

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365

ES 2 426 245 T3

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile

```

510                               615                               620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625                               630                               635                               640
Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645                               650                               655
Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660                               665                               670
Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675                               680                               685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690                               695                               700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Asp
705                               710                               715                               720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725                               730                               735
Asn Leu

```

<210> 26

<211> 728

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.13

<400> 26

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1                               5                               10                               15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20                               25                               30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35                               40                               45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50                               55                               60
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65                               70                               75                               80
Lys Gln Leu Glu Gln Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala

```

ES 2 426 245 T3

85										90										95																																			
Asp	Ala	Glu	Phe	Gln	Glu	Arg	Leu	Gln	Glu	Asp	Thr	Ser	Phe	Gly	Gly																																								
			100					105					110																																										
Asn	Leu	Gly	Arg	Ala	Val	Phe	Gln	Ala	Lys	Lys	Arg	Val	Leu	Glu	Pro																																								
		115					120					125																																											
Leu	Gly	Leu	Val	Glu	Glu	Gly	Ala	Lys	Thr	Ala	Pro	Gly	Lys	Lys	Arg																																								
	130					135					140																																												
Pro	Ile	Glu	Ser	Pro	Asp	Ser	Ser	Thr	Gly	Ile	Gly	Lys	Lys	Gly	Gln																																								
	145				150					155					160																																								
Gln	Pro	Ala	Lys	Lys	Lys	Leu	Asn	Phe	Gly	Gln	Thr	Gly	Asp	Ser	Glu																																								
			165					170					175																																										
Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Leu	Gly	Glu	Pro	Pro	Ala	Ala	Pro	Ser																																								
		180						185				190																																											
Gly	Leu	Gly	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly	Gly	Ala	Pro	Met	Ala																																								
	195					200						205																																											
Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ala	Ser	Gly	Asn	Trp																																								
	210					215				220																																													
His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val	Ile	Thr	Thr	Ser	Thr																																								
	225				230				235					240																																									
Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile																																								
			245					250					255																																										
Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Asp	Asn	His	Phe	Phe	Gly	Tyr	Ser																																								
		260					265					270																																											
Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	His	Cys	His	Phe	Ser																																								
		275				280						285																																											
Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro																																								
	290					295					300																																												
Arg	Lys	Leu	Arg	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr																																								
	305				310					315					320																																								
Thr	Asn	Asp	Gly	Val	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile																																								
			325					330						335																																									

Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser
340 345 350

Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met Ile
355 360 365

Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ser Val Gly
370 375 380

Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg
385 390 395 400

Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Thr Phe Glu Glu Val Pro Phe
405 410 415

His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro
420 425 430

Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala Arg Thr Gln Ser Thr Thr
435 440 445

Gly Ser Thr Arg Glu Leu Gln Phe His Gln Ala Gly Pro Asn Thr Met
450 455 460

Ala Glu Gln Ser Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln
465 470 475 480

Arg Leu Ser Lys Asn Ile Asp Ser Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp
485 490 495

Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Thr Asn
500 505 510

Pro Gly Val Ala Met Ala Thr Asn Lys Asp Asp Glu Asp Gln Phe Phe
515 520 525

Pro Ile Asn Gly Val Leu Val Phe Gly Glu Thr Gly Ala Ala Asn Lys
530 535 540

Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu Met Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr
545 550 555 560

Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Val Val Ser Ser Asn Leu
565 570 575

Gln Ser Ser Thr Ala Gly Pro Gln Thr Gln Thr Val Asn Ser Gln Gly
580 585 590

Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly
595 600 605

Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser
610 615 620

Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu
625 630 635 640

Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro
645 650 655

Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser
660 665 670

Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn
675 680 685

Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Ala Lys Ser Asn Asn Val Glu
690 695 700

Phe Ala Val Asn Asn Glu Gly Val Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly
705 710 715 720

Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725

<210> 27

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 1 de virus adeno-asociado

<400> 27

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

ES 2 426 245 T3

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
 180 185 190
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
 275 280 285
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
 290 295 300
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
 305 310 315 320
 Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
 325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
 340 345 350
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
 355 360 365
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
 370 375 380
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
 385 390 395 400
 Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
 405 410 415
 Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
 420 425 430
 Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
 435 440 445
 Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
 450 455 460
 Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
 465 470 475 480
 Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
 485 490 495
 Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
 500 505 510
 Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
 515 520 525
 Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
 530 535 540
 Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
 545 550 555 560
 Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
 565 570 575
 Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala

```

                    580                    585                    590
Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
    595                    600                    605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
    610                    615                    620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
    625                    630                    635                    640

Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
    645                    650                    655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
    660                    665                    670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
    675                    680                    685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
    690                    695                    700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
    705                    710                    715                    720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
    725                    730                    735

```

<210> 28

<211> 736

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 3 de virus adeno-asociado

<400> 28

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
 1                    5                    10                    15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Val Pro Gln Pro
    20                    25                    30

Lys Ala Asn Gln Gln His Gln Asp Asn Arg Arg Gly Leu Val Leu Pro
    35                    40                    45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
    50                    55                    60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp

```

ES 2 426 245 T3

65		70		75		80
Gln Gln Leu Lys	Ala Gly Asp Asn Pro	Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala				
	85	90			95	
Asp Ala Glu Phe	Gln Glu Arg Leu	Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly				
	100	105			110	
Asn Leu Gly Arg	Ala Val Phe Gln Ala	Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro				
	115	120			125	
Leu Gly Leu Val	Glu Glu Ala Ala	Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Gly				
	130	135			140	
Ala Val Asp Gln	Ser Pro Gln Glu Pro	Asp Ser Ser Ser Gly Val Gly				
	145	150			155	160
Lys Ser Gly Lys	Gln Pro Ala Arg Lys	Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr				
	165	170			175	
Gly Asp Ser Glu	Ser Val Pro Asp Pro	Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro				
	180	185			190	
Ala Ala Pro Thr	Ser Leu Gly Ser Asn Thr Met	Ala Ser Gly Gly Gly				
	195	200			205	
Ala Pro Met Ala	Asp Asn Asn Glu Gly Ala	Asp Gly Val Gly Asn Ser				
	210	215			220	
Ser Gly Asn Trp	His Cys Asp Ser Gln Trp	Leu Gly Asp Arg Val Ile				
	225	230			235	240
Thr Thr Ser Thr	Arg Thr Trp Ala Leu	Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu				
	245	250			255	
Tyr Lys Gln Ile	Ser Ser Gln Ser Gly Ala	Ser Asn Asp Asn His Tyr				
	260	265			270	
Phe Gly Tyr Ser	Thr Pro Trp Gly Tyr Phe	Asp Phe Asn Arg Phe His				
	275	280			285	
Cys His Phe Ser	Pro Arg Asp Trp Gln Arg	Leu Ile Asn Asn Asn Trp				
	290	295			300	
Gly Phe Arg Pro	Lys Lys Leu Ser Phe Lys	Leu Phe Asn Ile Gln Val				
	305	310			315	320

Arg Gly Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Gln Ala Gly Pro Gln Ser Met Ser Leu Gln Ala Arg Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Pro Trp Thr Ala Ala Ser Lys Tyr His Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Gly Thr Thr Ala Ser Asn Ala Glu Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln
565 570 575

Tyr Gly Thr Val Ala Asn Asn Leu Gln Ser Ser Asn Thr Ala Pro Thr
580 585 590

Thr Gly Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Thr Thr Phe Ser Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 29

<211> 736

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 6 de virus adeno-asociado

<400> 29

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

ES 2 426 245 T3

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Phe Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
 180 185 190
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
 275 280 285
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
 290 295 300
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
 305 310 315 320

ES 2 426 245 T3

Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
325 330 335

Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
340 345 350

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
355 360 365

Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
370 375 380

Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
385 390 395 400

Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
405 410 415

Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
420 425 430

Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
435 440 445

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
450 455 460

Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Lys Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg

```

                    565                    570                    575
Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Leu Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
                    580                    585                    590

Thr Gly Asp Val His Val Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
                    595                    600                    605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
                    610                    615                    620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625                    630                    635                    640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
                    645                    650                    655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
                    660                    665                    670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675                    680                    685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690                    695                    700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705                    710                    715                    720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
                    725                    730                    735

```

<210> 30

<211> 737

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 7 de virus adeno-asociado

<400> 30

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1                    5                    10                    15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20                    25                    30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asn Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35                    40                    45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro

```

ES 2 426 245 T3

50		55		60
Val 65	Asn	Ala	Ala	Asp 70
	Ala	Ala	Ala	Leu 75
	Glu	His	Asp	Lys 80
	Ala	Tyr	Asp	
Gln	Gln	Leu	Lys	Ala 85
	Gly	Asp	Asn	Pro 90
	Tyr	Leu	Arg	Tyr 95
	Asn	His	Ala	
Asp	Ala	Glu	Phe	Gln 100
	Glu	Arg	Leu	Gln 105
	Glu	Asp	Thr	Ser 110
	Phe	Gly	Gly	
Asn	Leu	Gly	Arg	Ala 115
	Val	Phe	Gln	Ala 120
	Lys	Lys	Arg	Val 125
	Leu	Glu	Pro	
Leu	Gly	Leu	Val	Glu 130
	Glu	Gly	Ala	Lys 135
	Thr	Ala	Pro	Ala 140
	Lys	Lys	Arg	
Pro	Val	Glu	Pro	Ser 145
	Pro	Gln	Arg	Ser 150
	Pro	Asp	Ser	Ser 155
	Thr	Gly	Ile	
Gly	Lys	Lys	Gly	Gln 165
	Gln	Pro	Ala	Arg 170
	Lys	Arg	Leu	Asn 175
	Phe	Gly	Gln	
Thr	Gly	Asp	Ser	Glu 180
	Ser	Val	Pro	Asp 185
	Pro	Gln	Pro	Leu 190
	Gly	Glu	Pro	
Pro	Ala	Ala	Pro	Ser 195
	Ser	Ser	Val	Gly 200
	Ser	Gly	Thr	Val 205
	Ala	Ala	Gly	Gly
Gly	Ala	Pro	Met	Ala 210
	Asp	Asn	Asn	Glu 215
	Gly	Ala	Asp	Gly 220
	Val	Gly	Asn	
Ala	Ser	Gly	Asn	Trp 225
	His	Cys	Asp	Ser 230
	Thr	Trp	Leu	Gly 235
	Asp	Arg	Val	
Ile	Thr	Thr	Ser	Thr 245
	Arg	Thr	Trp	Ala 250
	Pro	Thr	Tyr	Asn 255
	Asn	Asn	His	
Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile 260
	Ser	Ser	Glu	Thr 265
	Ala	Gly	Ser	Thr 270
	Asn	Asp	Asn	
Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr 275
	Ser	Thr	Pro	Trp 280
	Gly	Tyr	Phe	Asp 285
	Phe	Asn	Arg	
Phe	His	Cys	His	Phe 290
	Ser	Pro	Arg	Asp 295
	Trp	Gln	Arg	Leu 300
	Ile	Asn	Asn	

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Arg Phe Lys Leu Phe Asn Ile
 305 310 315 320
 Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn
 325 330 335
 Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
 340 345 350
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
 355 360 365
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
 370 375 380
 Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
 385 390 395 400
 Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Ser
 405 410 415
 Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
 420 425 430
 Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala
 435 440 445
 Arg Thr Gln Ser Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln
 450 455 460
 Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
 530 535 540
 Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
 545 550 555 560

Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Glu Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 31

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de serotipo 8 de virus adeno-asociado

<400> 31

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

ES 2 426 245 T3

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Gln Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Pro Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285

ES 2 426 245 T3

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Thr Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly
 450 455 460
 Phe Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Asn Gly Ile Leu Ile

[illegible]

<210> 32

<211> 735

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.13

<400> 32

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser

ES 2 426 245 T3

1	5	10	15
Glu Gly Ile	Arg Gln Trp Trp Lys	Leu Lys Pro Gly	Pro Pro Pro
	20	25	30
Lys Pro Ala	Glu Arg His Lys	Asp Asp Ser Arg Gly	Leu Val Leu Pro
	35	40	45
Gly Tyr Lys Tyr	Leu Gly Pro Phe Asn Gly	Leu Asp Lys Gly	Glu Pro
	50	55	60
Val Asn Glu Ala	Asp Ala Ala Ala	Leu Glu His Asp	Lys Ala Tyr Asp
	65	70	75
Arg Gln Leu Asp	Ser Gly Asp Asn Pro	Tyr Leu Lys Tyr	Asn His Ala
	85	90	95
Asp Ala Glu Phe	Gln Glu Arg Leu Lys	Glu Asp Thr Ser	Phe Gly Gly
	100	105	110
Asn Leu Gly Arg	Ala Val Phe Gln Ala	Lys Lys Arg Val	Leu Glu Pro
	115	120	125
Leu Gly Leu Val	Glu Glu Pro Val Lys	Thr Ala Pro Gly	Lys Lys Arg
	130	135	140
Pro Val Glu His	Ser Pro Ala Glu Pro	Asp Ser Ser Ser	Gly Thr Gly
	145	150	155
Lys Ala Gly Gln	Gln Pro Ala Arg Lys	Arg Leu Asn Phe	Gly Gln Thr
	165	170	175
Gly Asp Ala Asp	Ser Val Pro Asp Pro	Gln Pro Leu Gly	Gln Pro Pro
	180	185	190
Ala Ala Pro Ser	Gly Leu Gly Thr Asn	Thr Met Ala Ser	Gly Ser Gly
	195	200	205
Ala Pro Met Ala	Asp Asn Asn Glu Gly	Ala Asp Gly Val	Gly Asn Ser
	210	215	220
Ser Gly Asn Trp	His Cys Asp Ser Thr	Trp Met Gly Asp	Arg Val Ile
	225	230	235
Thr Thr Ser Thr	Arg Thr Trp Ala Leu	Pro Thr Tyr Asn	Asn His Leu
	245	250	255

ES 2 426 245 T3

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285
 Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
 305 310 315 320
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
 325 330 335
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
 340 345 350
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
 355 360 365
 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
 370 375 380
 Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
 385 390 395 400
 Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
 405 410 415
 Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
 420 425 430
 Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
 435 440 445
 Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
 450 455 460
 Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
 485 490 495
 Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
 500 505 510

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Gly Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr
580 585 590

Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 33

<211> 735

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.26

<400> 33

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
 1 5 10 15
 Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
 20 25 30
 Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285
 Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
 305 310 315 320
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
 325 330 335
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
 340 345 350
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
 355 360 365
 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
 370 375 380
 Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
 385 390 395 400
 Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
 405 410 415
 Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
 420 425 430
 Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
 435 440 445
 Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
 450 455 460
 Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn
 485 490 495
 Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly

500	505	510
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp		
515	520	525
Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys		
530	535	540
Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr		
545	550	555
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr		
565	570	575
Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr		
580	585	590
Ser Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp		
595	600	605
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr		
610	615	620
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys		
625	630	635
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn		
645	650	655
Pro Ser Thr Thr Phe Ser Ala Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln		
660	665	670
Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys		
675	680	685
Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr		
690	695	700
Asn Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr		
705	710	715
Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu		
725	730	735

<210> 34

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.37

<400> 34

ES 2 426 245 T3

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
 1 5 10 15
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
405 410 415

Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
435 440 445

Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
465 470 475 480

Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
485 490 495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
530 535 540

Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
545 550 555 560

Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
565 570 575

Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
580 585 590

Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
595 600 605

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 35
<211> 734
<212> PRT

<213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.53

<400> 35

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
 1           5           10           15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
          20           25           30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
          35           40           45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
          50           55           60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65           70           75           80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
          85           90           95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
          100          105          110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
          115          120          125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
          130          135          140

Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
          145          150          155          160

Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
          165          170          175

Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Arg Gln Pro Pro
          180          185          190

Ala Ala Pro Thr Ser Leu Gly Ser Thr Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
          195          200          205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
          210          215          220

```

ES 2 426 245 T3

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Gln Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285
 Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
 305 310 315 320
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
 325 330 335
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
 340 345 350
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
 355 360 365
 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
 370 375 380
 Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
 385 390 395 400
 Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
 405 410 415
 Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
 420 425 430
 Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg Thr
 435 440 445
 Gln Thr Ala Ser Gly Thr Gln Gln Ser Arg Leu Leu Phe Ser Gln Ala
 450 455 460
 Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro

465		470		475		480
Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn Asn		485		490		495
Ser Asn Phe Pro Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg		500		505		510
Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp		515		520		525
Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys Glu		530		535		540
Gly Thr Asn Ala Thr Asn Ala Glu Leu Glu Asn Val Met Ile Thr Asp		545		550		555
Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly		565		570		575
Tyr Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Ala Ala Ser Thr Glu		580		585		590
Thr Val Asn His Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp Arg		595		600		605
Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp		610		615		620
Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His		625		630		635
Pro Pro Pro Gln Ile Met Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro		645		650		655
Pro Thr Asn Phe Ser Ser Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr		660		665		670
Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu		675		680		685
Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Asn		690		695		700
Lys Ser Val Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser		705		710		715
Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu		725		730		

<210> 36
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.39

5 <400> 36

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1          5          10          15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
          20          25          30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
          35          40          45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
          50          55          60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65          70          75          80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
          85          90          95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
          100          105          110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
          115          120          125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
          130          135          140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145          150          155          160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
          165          170          175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
          180          185          190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
          195          200          205

```

ES 2 426 245 T3

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460

Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Arg Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Thr Gly
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Asn Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
 645 650 655
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
 660 665 670
 Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
 675 680 685
 Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
 690 695 700
 Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
 705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 37

<211> 736

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.43

<400> 37

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Glu Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
145 150 155 160

Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
165 170 175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Pro Asn Thr Met Ala Ala Gly Gly Gly
195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser Ser
210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr Asn Asp Asn
260 265 270

Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
275 280 285

Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
290 295 300

Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn Ile
305 310 315 320

Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala Asn
325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
340 345 350

Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
355 360 365

Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
370 375 380

Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
385 390 395 400

Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Gln Phe Thr Tyr Thr
405 410 415

Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
420 425 430

Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser

435 440 445
 Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln Thr Leu Gly Phe
 450 455 460
 Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln Ala Lys Asn Trp Leu
 465 470 475 480
 Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Thr Gly Gln
 485 490 495
 Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Ala Gly Thr Lys Tyr His Leu
 500 505 510
 Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly Ile Ala Met Ala Thr His
 515 520 525
 Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Val Thr Gly Ser Cys Phe Trp
 530 535 540
 Gln Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Asp Val Met Leu
 545 550 555 560
 Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu
 565 570 575
 Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala Pro Gln
 580 585 590
 Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
 595 600 605
 Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
 610 615 620
 Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
 625 630 635 640
 Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
 645 650 655
 Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
 660 665 670
 Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
 675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Thr Ser Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 38

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.46

<400> 38

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Ser Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430

Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Ser Ala Gln Ala Arg Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
 645 650 655
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
 660 665 670
 Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
 675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 39

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.2

<400> 39

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly His Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
210 215 220

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
245 250 255

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
260 265 270

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
275 280 285

Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
290 295 300

Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
305 310 315 320

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
325 330 335

Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
340 345 350

Leu Pro Tyr Val Pro Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
355 360 365

Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
370 375 380

Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
385 390 395 400

Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr

				405					410					415	
Thr	Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
			420					425					430		
Leu	Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu
		435					440					445			
Ser	Arg	Thr	Gln	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	Gln	Gly	Thr	Gln	Gln	Leu	Leu
	450					455					460				
Phe	Ser	Gln	Ala	Gly	Pro	Ala	Asn	Met	Ser	Ala	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
465					470					475					480
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Leu	Ser
				485					490					495	
Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His
			500					505					510		
Leu	Asn	Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Ala	Met	Ala	Thr
		515					520					525			
His	Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Met
	530					535					540				
Phe	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala	Gly	Lys	Asp	Asn	Val	Asp	Tyr	Ser	Ser	Val
545					550					555					560
Met	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr
				565					570					575	
Glu	Gln	Tyr	Gly	Val	Val	Ala	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Thr	Asn	Gly	Ala
			580					585					590		
Pro	Ile	Val	Gly	Thr	Val	Asn	Ser	Gln	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val
	595						600					605			
Trp	Gln	Asn	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile
	610					615					620				
Pro	His	Thr	Asp	Gly	Asn	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe
625					630					635					640
Gly	Leu	Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Val	Lys	Asn	Thr	Pro	Val
				645					650					655	

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 40

<211> 729

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.37

<400> 40

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Ile Asp Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys Lys Gly Gln
 145 150 155 160
 Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Asn Phe Gly Gln Thr Gly Asp Ser Glu
 165 170 175
 Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro Ala Ala Pro Ser
 180 185 190
 Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly Gly Ala Pro Thr Ala
 195 200 205
 Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asn Trp
 210 215 220
 His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr
 225 230 235 240
 Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Gln Ile
 245 250 255
 Ser Ser Ser Ser Ser Gly Ala Thr Asn Asp Asn His Tyr Phe Gly Tyr
 260 265 270
 Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe
 275 280 285
 Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Phe Arg
 290 295 300
 Pro Lys Lys Leu Arg Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val
 305 310 315 320
 Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr
 325 330 335
 Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly
 340 345 350
 Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp Val Phe Met
 355 360 365
 Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ser Val
 370 375 380

Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu
 385 390 395 400
 Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Ser Phe Glu Asp Val Pro
 405 410 415
 Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn
 420 425 430
 Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala Arg Thr Gln Ser Thr
 435 440 445
 Thr Gly Ser Thr Arg Glu Leu Gln Phe His Gln Ala Gly Pro Asn Thr
 450 455 460
 Met Ala Glu Gln Ser Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln
 465 470 475 480
 Gln Arg Leu Ser Lys Asn Leu Asp Phe Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala
 485 490 495
 Trp Thr Ala Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Thr
 500 505 510
 Asn Pro Gly Ile Pro Met Ala Thr Asn Lys Asp Asp Glu Asp Gln Phe
 515 520 525
 Phe Pro Ile Asn Gly Val Leu Val Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn
 530 535 540
 Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu Met Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys
 545 550 555 560
 Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Val Val Ser Ser Asn
 565 570 575
 Leu Gln Ser Ser Thr Ala Gly Pro Gln Ser Gln Thr Ile Asn Ser Gln
 580 585 590
 Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln
 595 600 605
 Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro
 610 615 620
 Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Glu His Pro Pro Pro Gln Ile
 625 630 635 640

Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr
645 650 655

Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val
660 665 670

Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp
675 680 685

Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr Ala Lys Ser Asn Asn Val
690 695 700

Glu Phe Ala Val Asn Pro Asp Gly Val Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile
705 710 715 720

Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725

<210> 41

<211> 736

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.8

<400> 41

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

ES 2 426 245 T3

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Pro Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp Asn
 260 265 270
 Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
 275 280 285
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn
 290 295 300
 Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
 305 310 315 320
 Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala Asn
 325 330 335
 Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
 340 345 350
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
 355 360 365
 Ala Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn

370		375		380
Gly 385	Ser	Gln	Ala	Leu 390
				Gly 390
				Arg
				Ser
				Ser
				Phe 395
				Tyr
				Cys
				Leu
				Glu
				Tyr
				Phe 400
Pro	Ser	Gln	Met	Leu 405
				Arg
				Thr
				Gly
				Asn 410
				Asn
				Phe
				Gln
				Phe
				Ser
				Tyr 415
				Thr
Phe	Glu	Asp	Val	Pro 420
				Phe
				His
				Ser
				Ser 425
				Tyr
				Ala
				His
				Ser
				Gln 430
				Ser
				Leu
Asp	Arg	Leu	Met	Asn 435
				Pro
				Leu
				Ile 440
				Asp
				Gln
				Tyr
				Leu 445
				Tyr
				Tyr
				Leu
				Val
Arg	Thr	Gln	Thr	Thr 450
				Gly
				Thr 455
				Gly
				Gly
				Thr
				Gln 460
				Thr
				Leu
				Ala
				Phe
				Ser
Gln	Ala	Gly	Pro	Ser 465
				Ser
				Met
				Ala 470
				Asn
				Gln
				Ala 475
				Arg
				Asn
				Trp
				Val
				Pro 480
Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg 485
				Gln
				Gln
				Arg
				Val
				Ser 490
				Thr
				Thr
				Thr
				Asn 495
				Gln
				Asn
Asn	Asn	Ser	Asn	Phe 500
				Ala
				Trp
				Thr
				Gly 505
				Ala
				Ala
				Lys
				Phe
				Lys 510
				Leu
				Asn
Gly	Arg	Asp	Ser	Leu 515
				Met
				Asn
				Pro 520
				Gly
				Val
				Ala
				Met
				Ala 525
				Ser
				His
				Lys
Asp	Asp	Asp	Asp	Arg 530
				Phe
				Phe
				Pro 535
				Ser
				Ser
				Gly
				Val 540
				Leu
				Ile
				Phe
				Gly
Lys	Gln	Gly	Ala	Gly 545
				Asn
				Asp
				Gly
				Val
				Asp
				Tyr
				Ser
				Gln
				Val
				Leu
				Ile 560
Thr	Asp	Glu	Glu	Glu 565
				Ile
				Lys
				Ala
				Thr
				Asn 570
				Pro
				Val
				Ala
				Thr
				Glu 575
				Glu
Tyr	Gly	Ala	Val	Ala 580
				Ile
				Asn
				Asn
				Gln
				Ala 585
				Ala
				Asn
				Thr
				Gln 590
				Ala
				Gln
Thr	Gly	Leu	Val	His 595
				Asn
				Gln
				Gly
				Val
				Ile
				Pro
				Gly
				Met
				Val
				Trp
				Gln 605
Asn	Arg	Asp	Val	Tyr 610
				Leu
				Gln
				Gly
				Pro
				Ile
				Trp
				Ala
				Lys
				Ile
				Pro
				His 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asp Pro Pro Leu Thr Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 42

<211> 735

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.29

<400> 42

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

ES 2 426 245 T3

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
 145 150 155 160
 Lys Ser Gly Asn Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ser Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Gly Ala Ser Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270
 Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285
 Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300
 Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
 305 310 315 320
 Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
 325 330 335
 Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
 340 345 350
 Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
 355 360 365

ES 2 426 245 T3

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
 370 375 380
 Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Gly Tyr Phe Pro Ser
 385 390 395 400
 Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
 405 410 415
 Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
 420 425 430
 Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr
 435 440 445
 Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
 450 455 460
 Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly
 465 470 475 480
 Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ser Ala Asp Asn Asn
 485 490 495
 Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly
 500 505 510
 Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
 515 520 525
 Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
 530 535 540
 Gln Gly Pro Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
 545 550 555 560
 Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
 565 570 575
 Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln Ser Gly Asn Thr Gln Ala Ala Thr
 580 585 590
 Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
 595 600 605
 Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
 610 615 620

Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asp Pro Pro Leu Thr Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val
705 710 715 720

Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 43

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.64

<400> 43

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

ES 2 426 245 T3

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe

355		360		365
Pro Ala Asp Val Phe Met	Ile	Pro Gln Tyr Gly Tyr	Leu Thr Leu Asn	
370	375	380		
Asn Gly Ser Gln Ala Val	Gly Arg Ser Ser	Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr		
385	390	395	400	
Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr	Gly Asn Asn Phe Ser	Phe Ser Tyr		
	405	410	415	
Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His	Ser Ser Tyr Ala His	Ser Gln Ser		
	420	425	430	
Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro	Leu Ile Asp Gln Tyr	Leu Tyr Tyr Leu		
	435	440	445	
Ser Arg Thr Gln Ser Thr	Gly Gly Thr Ala Gly	Thr Gln Gln Leu Leu		
	450	455	460	
Phe Ser Gln Ala Gly Pro	Ser Asn Met Ser Ala	Gln Ala Arg Asn Trp		
465	470	475	480	
Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln	Arg Val Ser Thr Thr	Leu Ser		
	485	490	495	
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala	Trp Thr Gly Ala Thr	Lys Tyr His		
	500	505	510	
Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val	Asn Pro Gly Val	Ala Met Ala Thr		
	515	520	525	
Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe	Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met			
	530	535	540	
Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp	Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val			
545	550	555	560	
Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys	Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr			
	565	570	575	
Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp	Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala			
	580	585	590	
Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser	Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val			
	595	600	605	

Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
610 615 620

Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
625 630 635 640

Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
645 650 655

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Val Trp Glu
675 680 685

Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Arg Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720

Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735

Asn Leu

<210> 44

<211> 737

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.48

<400> 44

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Lys Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
 210 215 220
 Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn
 260 265 270
 Val Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
 275 280 285
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Ser
 290 295 300
 Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile
 305 310 315 320
 Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn
 325 330 335

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
 340 345 350
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
 355 360 365
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
 370 375 380
 Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
 385 390 395 400
 Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr
 405 410 415
 Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
 420 425 430
 Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala
 435 440 445
 Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln
 450 455 460
 Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
 530 535 540
 Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
 545 550 555 560
 Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
 565 570 575
 Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
 580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Asp Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 45

<211> 736

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.44

<400> 45

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Arg Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

ES 2 426 245 T3

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Glu Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Gly Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
 180 185 190
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
 275 280 285
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
 290 295 300
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln

305		310		315		320
Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn		325		330		335
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro		340		345		350
Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala		355		360		365
Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly		370		375		380
Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro		385		390		395
Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe		405		410		415
Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp		420		425		430
Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Pro Asn Arg		435		440		445
Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser		450		455		460
Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro		465		470		475
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn		485		490		495
Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn		500		505		510
Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Met Ala Ser His Lys		515		520		525
Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly		530		535		540
Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Asn Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile		545		550		555
						560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Gly Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu
725 730 735

<210> 46

<211> 735

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de ch.5

<400> 46

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro Pro
20 25 30

Lys Pro Asn Gln Gln His Arg Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80

His Gln Leu Lys Gln Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
 85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140

Pro Ile Glu Gln Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
 145 150 155 160

Lys Ser Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175

Gly Asp Thr Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro Pro
 180 185 190

Ala Ala Pro Ser Gly Val Gly Ser Asn Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
 195 200 205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240

Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255

Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Glu Ser Gly Ala Thr Asn Asp Asn His Tyr
 260 265 270

Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His
 275 280 285

Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp
 290 295 300

Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu
325 330 335

Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr
340 345 350

Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp
355 360 365

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser
370 375 380

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser
385 390 395 400

Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu
405 410 415

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg
420 425 430

Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Lys Thr
435 440 445

Gln Gly Thr Ser Gly Thr Thr Gln Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln
450 455 460

Ala Gly Pro Ser Ser Met Ala Gln Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly
465 470 475 480

Pro Ser Tyr Arg Gln Gln Arg Met Ser Lys Thr Ala Asn Asp Asn Asn
485 490 495

Asn Ser Glu Phe Ala Trp Thr Ala Ala Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Gly
500 505 510

Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Pro Met Ala Ser His Lys Asp
515 520 525

Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Met His Gly Asn Leu Ile Phe Gly Lys
530 535 540

Gln Gly Thr Gly Thr Thr Asn Val Asp Ile Glu Ser Val Leu Ile Thr
545 550 555 560

Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr
565 570 575

Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Gln Asn Thr Thr Ala Ser Tyr
580 585 590

Gly Ser Val Asp Ser Gln Gly Ile Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asp
595 600 605

Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr
610 615 620

Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys
625 630 635 640

His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn
645 650 655

Pro Ala Thr Thr Phe Thr Pro Gly Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr Gln
660 665 670

Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln Lys
675 680 685

Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn Tyr
690 695 700

Asn Lys Ser Val Asn Val Glu Phe Thr Val Asp Ala Asn Gly Val Tyr
705 710 715 720

Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725 730 735

<210> 47

<211> 737

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.67

<400> 47

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Leu Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
 210 215 220
 Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn
 260 265 270
 Val Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg
 275 280 285
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn

290		295		300
Asn Trp Gly Phe Arg	Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile			
305	310	315		320
Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn				
	325	330		335
Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu				
	340	345		350
Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro				
	355	360		365
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn				
	370	375		380
Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe				
	385	390		400
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr				
	405	410		415
Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu				
	420	425		430
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala				
	435	440		445
Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln				
	450	455		460
Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp				
	465	470		480
Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp				
	485	490		495
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His				
	500	505		510
Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr				
	515	520		525
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile				
	530	535		540

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560

Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Asp Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 48

<211> 738

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.56

<400> 48

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270

ES 2 426 245 T3

Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Ser Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ser Asn Met Ser Ala Gln Ala Arg Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525

Asn Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Ile Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Asn Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Ser Thr Pro Val
 645 650 655
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Ala Phe Asn Gln Ala Lys Leu Asn Ser Phe
 660 665 670
 Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
 675 680 685
 Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Cys Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
 690 695 700
 Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
 705 710 715 720
 Gly Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
 725 730 735
 Asn Leu

<210> 49

<211> 737

<212> PRT

5 <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.54

<400> 49

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140

Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro
180 185 190

Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
195 200 205

Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn
210 215 220

Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
225 230 235 240

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His

ES 2 426 245 T3

	245		250		255
Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn	260		265		270
Val Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg	275		280		285
Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn	290		295		300
Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile	305		310		315
Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn	325		330		335
Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu	340		345		350
Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro	355		360		365
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn	370		375		380
Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe	385		390		395
Pro Ser Gln Val Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr	405		410		415
Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu	420		425		430
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala	435		440		445
Arg Thr Gln Ser Asn Pro Gly Gly Thr Ser Gly Asn Arg Glu Leu Gln	450		455		460
Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Ser Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp	465		470		475
Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp	485		490		495

Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
500 505 510

Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
515 520 525

His Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
530 535 540

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560

Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
565 570 575

Glu Tyr Gly Ile Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
580 585 590

Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
595 600 605

Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
610 615 620

His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
625 630 635 640

Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
645 650 655

Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
660 665 670

Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
675 680 685

Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
690 695 700

Asn Phe Asp Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
705 710 715 720

Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
725 730 735

Leu

<210> 50
<211> 736
<212> PRT

<213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.48

<400> 50

```

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
 1           5           10           15

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
          20           25           30

Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
          35           40           45

Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50           55           60

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65           70           75           80

Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
          85           90           95

Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
          100          105          110

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
          115          120          125

Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
          130          135          140

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly
          145          150          155          160

Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
          165          170          175

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro
          180          185          190

Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly
          195          200          205

Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala
          210          215          220

```

ES 2 426 245 T3

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Thr Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Gly Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
 275 280 285
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
 290 295 300
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
 305 310 315 320
 Val Glu Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
 325 330 335
 Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
 340 345 350
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
 355 360 365
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
 370 375 380
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
 385 390 395 400
 Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
 405 410 415
 Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
 420 425 430
 Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
 435 440 445
 Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
 450 455 460
 Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
 465 470 475 480

Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn
485 490 495

Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn
500 505 510

Gly Arg Glu Ser Ile Ile Asn Pro Gly Thr Ala Val Ala Ser His Lys
515 520 525

Asp Asp Glu Asp Lys Phe Phe Pro Met Ser Gly Val Met Ile Phe Gly
530 535 540

Lys Glu Ser Ala Gly Ala Ser Ser Thr Ala Leu Asp Asn Val Met Ile
545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Arg
565 570 575

Phe Gly Thr Val Ala Val Asn Phe Gln Ser Ser Ser Thr Asp Pro Ala
580 585 590

Thr Gly Asp Val His Ala Met Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

Asp Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His
610 615 620

Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu
625 630 635 640

Lys Asn Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

Asn Pro Pro Ala Glu Phe Ser Ala Thr Lys Phe Ala Ser Phe Ile Thr
660 665 670

Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln
675 680 685

Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Tyr Thr Ser Asn
690 695 700

Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu
705 710 715 720

Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu

725

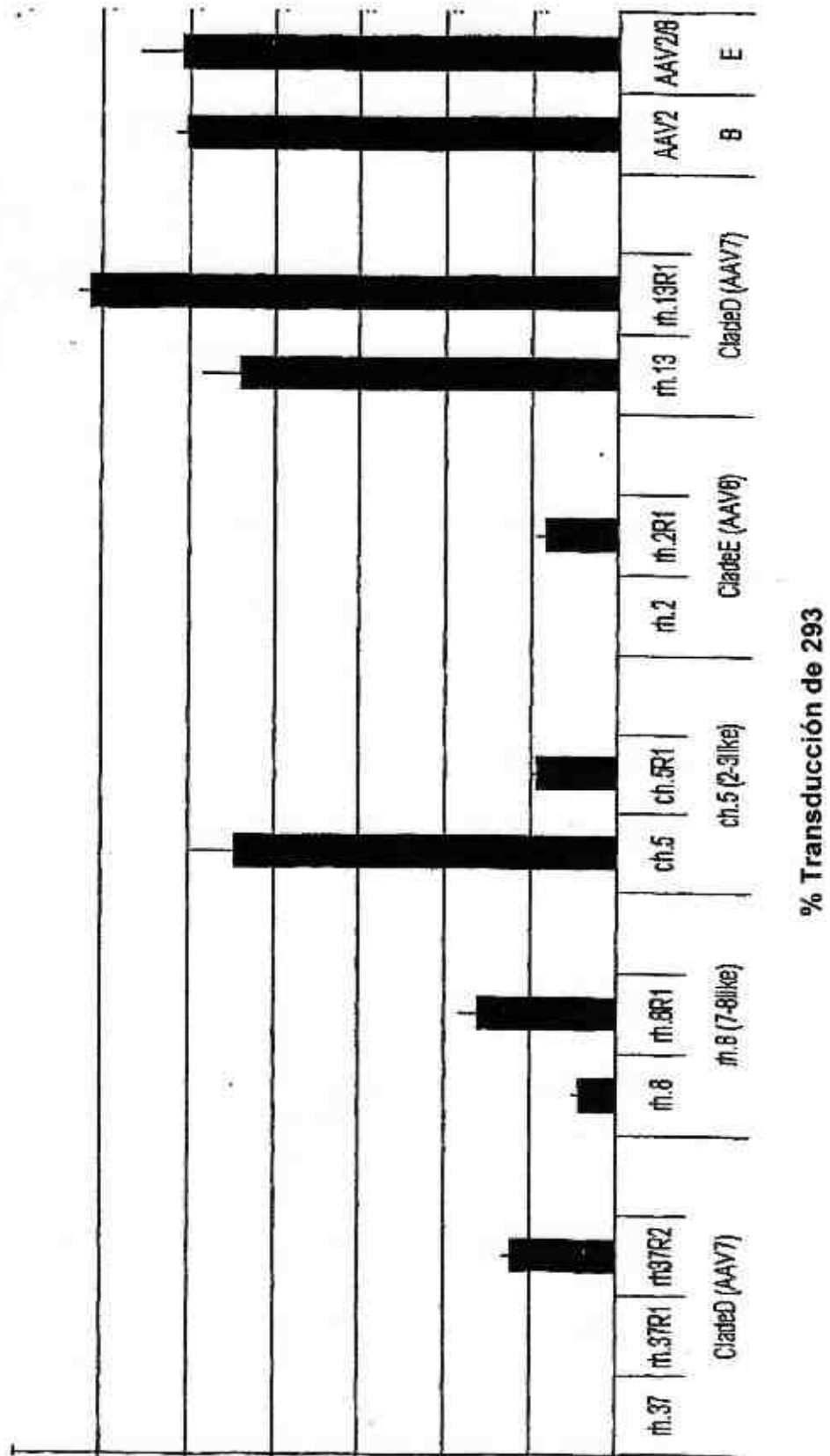
730

735

REIVINDICACIONES

- 1.- Un vector de virus adeno-asociado (AAV) que tiene una cápside AAVhu48 seleccionada en el grupo consistente en: (a) cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, que es de forma nativa una glicina, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, que es de forma nativa un ácido glutámico, y para que contenga una asparagina en la posición 552 de residuo de aminoácido, y (b) una cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa una glicina, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico.
- 2.- El vector de AAV conforme a la reivindicación 1, en el que la cápside es una cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga: (a) una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa una glicina, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico, y para que contenga una asparagina en la posición 552 de residuo de aminoácido.
- 3.- El vector viral conforme a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho vector viral porta un transgén que codifica un producto de gen bajo el control de secuencias reguladoras que dirigen expresión del producto en una célula anfitrión.
- 4.- Una composición que comprende un vector de AAV conforme a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un portador fisiológicamente compatible.
- 5.- Un vector de AAV conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una composición conforme a la reivindicación 4, para su uso en el suministro de un producto de gen a un sujeto.
- 6.- Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cápside AAVhu48 modificada seleccionada en el grupo consistente en: (a) cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa una glicina, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico, y para que contenga una asparagina en la posición 552 de residuo de aminoácido, y (b) una cápside de hu48 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 50 modificada para que contenga una serina en la posición 277 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa una glicina, y para que contenga una lisina en la posición 322 de residuo de aminoácido, la cual es de forma nativa un ácido glutámico.
- 7.- La molécula de ácido nucleico conforme a la reivindicación 6, en la que la AAVhu48 modificada es (a).
- 8.- La molécula de ácido nucleico conforme a la reivindicación 6, la cual es un plásmido.

Fig. 1 – Transducción de lisato *In Vitro* de singletón



FIGs. 2A- 2C

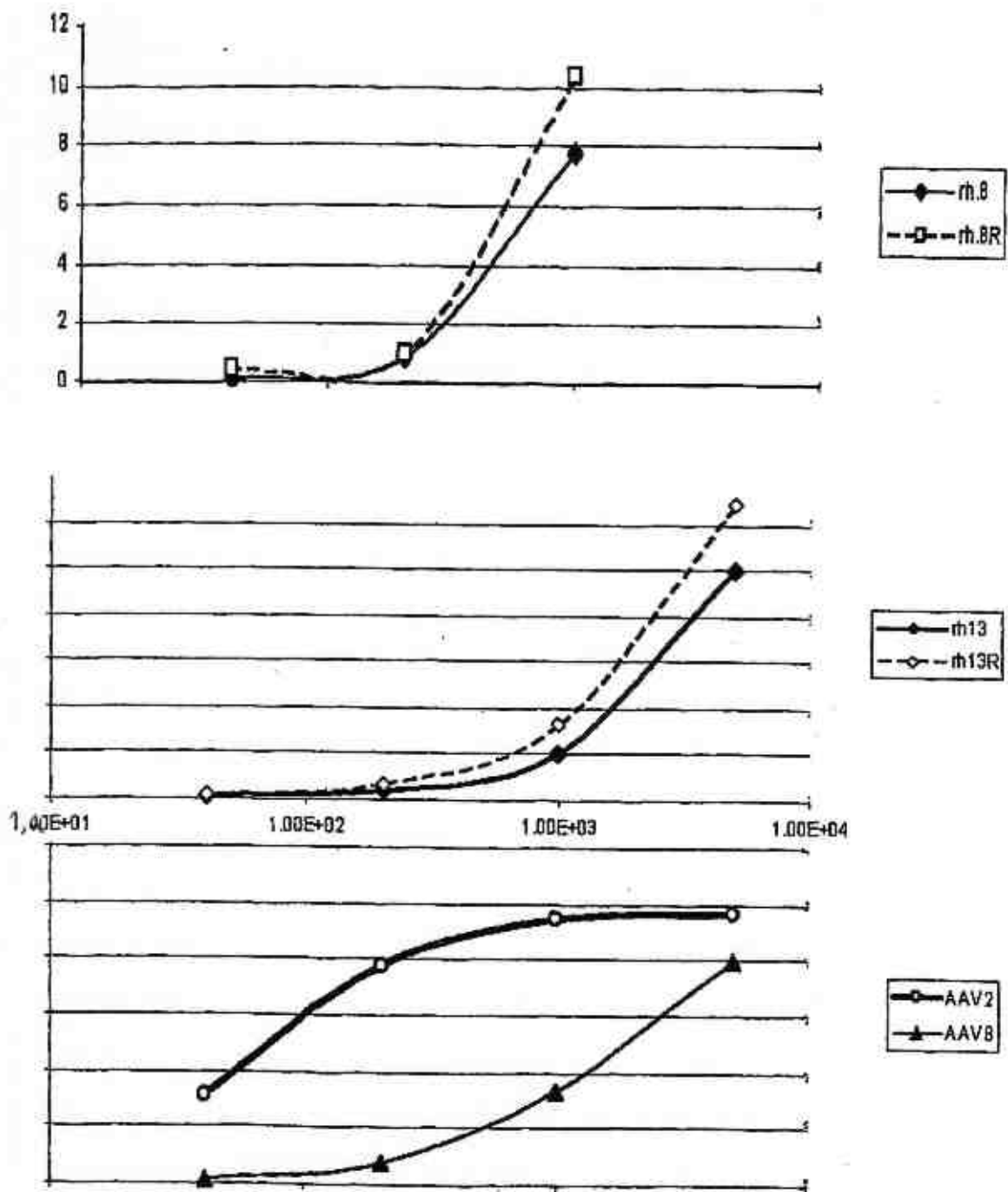
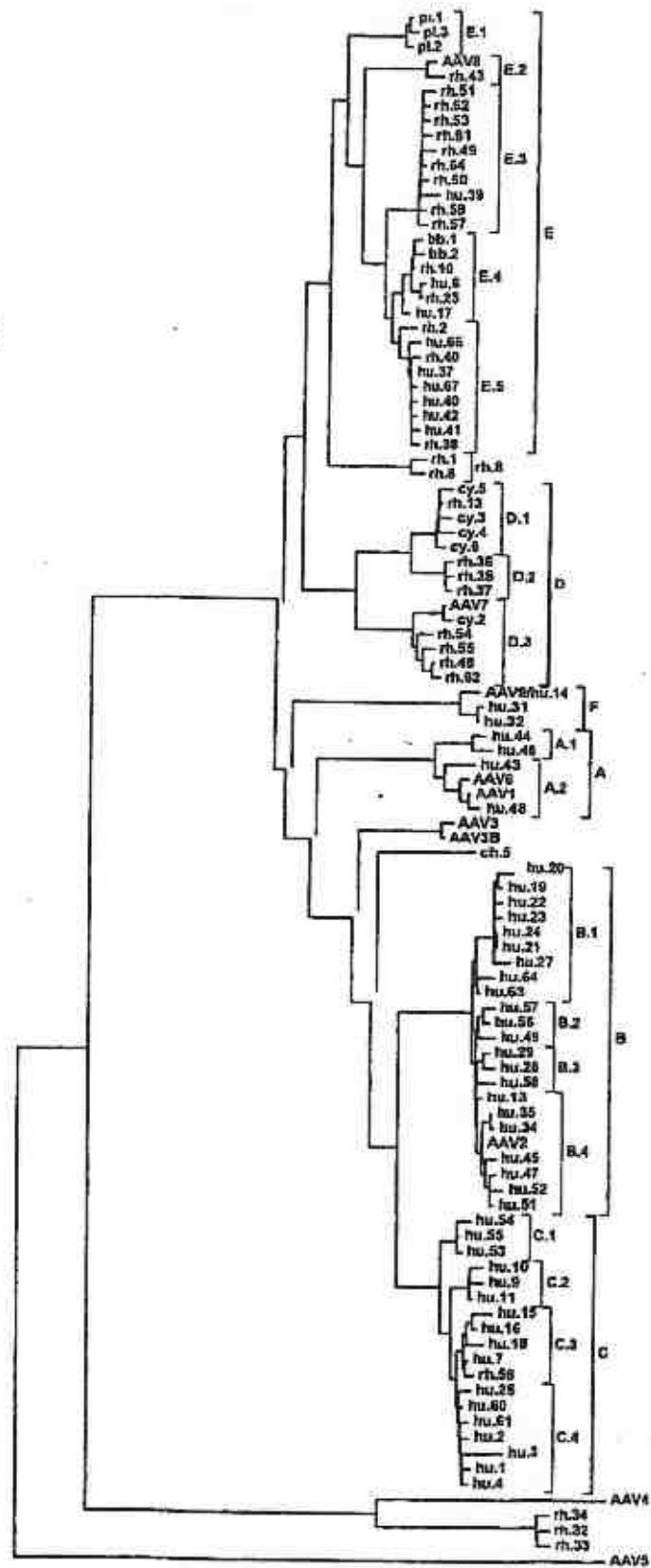


Fig. 3



	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100					
AAV2	atggctgccg	atgttatctt	ccagattg	gctcagag	gacac	tctctctg	aaagga	ataa	gagctg	gttgga	gctcaa	acctgg	ccaccac	ccaagc	aaagc
cy.5															
rh.10															
rh.13															
AAV1															
AAV3															
AAV6															
AAV7															
AAV8															
hu.13															
hu.26															
hu.37															
hu.53															
rh.39															
rh.43															
rh.46															
AAV2	ccgcagag	cggcataa	aggacg	acagcag	gggtctt	gtctgt	cttctg	gttctg	gttctg	gttctg	gttctg	gttctg	gttctg	gttctg	gttctg
cy.5															
rh.10															
rh.13															
AAV1															
AAV3															
AAV6															
AAV7															
AAV8															
hu.13															
hu.26															
hu.37															
hu.53															
rh.39															
rh.43															
rh.46															

FIG. 4A

	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
AAV2	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
cy.5	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.10	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.13	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV1	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV3	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV6	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV7	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV8	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.13	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.26	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.37	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.53	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.39	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.43	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.46	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
AAV2	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
cy.5	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.10	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.13	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV1	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV3	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV6	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV7	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV8	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.13	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.26	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.37	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.53	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.39	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.43	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.46	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c

FIG. 4B

[illegible]

FIG. 4C



FIG. 4D

	1010	1020	1030	1040	1050	1060	1070	1080	1090	1100
AAV2										
cy.5	cgattgcc	aataccag	cacggttc	aggtgttt	actgactc	gaggtacc	agctcccg	tacgttcg	gtctcggc	catcaagg
rh.10	.c.c.t.		.a.....	.c.ct.g.		.a.g.		.t.....	.c.g.c.	
rh.13	.c.c.		.a.....	.c.....	.a.....			.t.....	.c.g.c.	.g.t.
AAV1	.c.c.t.		.a.....	.c.ct.g.		.a.g.		.t.....	.c.g.c.	.t.
AAV3	.c.c.t.		.a.....	.c.ct.g.		.a.g.		.t.....	.c.g.c.	.t.
AAV6	.c.c.t.		.a.....	.c.ct.g.		.a.g.		.t.....	.c.g.c.	.t.
AAV7	.c.c.t.		.a.....	.c.ct.g.		.a.g.		.t.....	.c.g.c.	.t.
AAV8	.c.c.		.ca.c.		.g.....	.g.....	.t.....	.t.....	.c.c.g.c.	.g.t.
hu.13										
hu.26										
hu.37	.c.c.		.a.....	.a.....	.g.....	.g.....		.c.....	.c.g.c.	.g.t.
hu.53										
rh.39	.c.c.		.a.....	.g.....	.a.....	.g.....		.c.....	.c.g.c.	.g.t.
rh.43	.c.c.		.ca.c.		.g.....	.g.....	.t.....	.t.....	.c.c.g.c.	.g.t.
rh.46	.c.c.		.ca.c.		.g.....	.g.....	.t.....	.t.....	.c.c.g.c.	.g.t.
AAV2										
cy.5	gttcocag	cagcgttt	catgtgtg	ccacagta	tggatacct	caccctga	acacgggag	tcaggcag	tcaggagtc	agagtcac
rh.10		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
rh.13		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
AAV1		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
AAV3		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
AAV6		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
AAV7		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
AAV8		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
hu.13		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
hu.26		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
hu.37		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
hu.53		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
rh.39		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
rh.43		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....
rh.46		.t.g.		.a.t.t.		.c.....	.t.g.t.	.t.g.		.t.....

FIG. 4F

FIG. 4G

	1410	1420	1430	1440	1450	1460	1470	1480	1490	1500
AAV2	tcaggccggagc	gagtgacatt	tcgggacagct	ctaggaactg	gcttctctg	gacctgttac	ccgagcagtg	ataaagacat	ctcgggataa	caaac
cy.5	t..gc..c..acac..	ggcc..g..a..a..a..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..
rh.10	gc..t..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
rh.13	t..gc..c..acac..	ggcc..g..a..a..a..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..	g..c..c..t..g..
AAV1	c..gt..ggtctc..agc..g..	gtct..tt..c..c..aa..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
AAV3	c....t..gc..tcagtc..g..	gtct..tt..c..c..aa..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
AAV6	c..g..ggtctc..agc..g..	gtct..tt..c..c..aa..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
AAV7	c....g..gc..ttcaact..	ggcc..a..ag..c..a..t..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
AAV8	c..a..gt..gc..t..a..aca..	ggcca..t..g..a..a..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
hu.13	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....
hu.26	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....
hu.37	a..t..gc..tgcaa..	gtc..ct..g..a..	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....
hu.53	c..a..t..c..c..caag..	gtctctt..ag..aa..	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....
rh.39	a..t..gc..tgcaa..	gtc..ct..g..a..	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....	a.....
rh.43	c..a..gt..gc..t..a..aca..	ggcca..t..g..a..a..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..	g..c..c..a..a..g..
rh.46	gc..t..ca.....	gtc..ct..g..c..a..	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....
AAV2	aacagtgaata	ctactgtg	gagtgacatt	tcgggacagct	ctaggaactg	gcttctctg	gacctgttac	ccgagcagtg	ataaagacat	ctcgggataa
cy.5	a..c..ttg..c....	c..g..c..t..a..	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....
rh.10	ca..c..ttg..c....	c..t..c....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....
rh.13	a..c..ttg..c....	c..g..c..t..a..	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....	t..g.....
AAV1	ca..t..tta..c....	t..t..a..a..ta..	gc..t..a..ca..c..c..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..
AAV3	a..c..ttc..t....	a..cg..c..g..a..t..	t..t..c....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....	g.....
AAV6	ca..c..tta..c....	t..t..a..a..ta..	t..t..c....	gc..t..a..aa..c..c..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..	a..t..t..a..t..t..
AAV7	ca..c..ttg..t....	t..c....	a..t..g..c....	a..gt..t..c....	gtc.....	gtc.....	gtc.....	gtc.....	gtc.....	gtc.....
AAV8	t..ca..c..ttg..c....	ct..gg....	a..t..g....	a..a..t..at..ct..	t..atc..t....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....
hu.13	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....	t.....
hu.26	ca..c..ttg..t....	t..c....	a..t..g..c....	t..a.....	c..tgtc.....	c.....	c.....	c.....	c.....	c.....
hu.37	ca..c..ttc..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....	t..t..c....
hu.53	ca..c..ttg..t....	t..c....	a..t..g..c....	t..a.....	c..tgtc.....	c.....	c.....	c.....	c.....	c.....
rh.39	t..ca..c..ttg..c....	ct..gg....	a..t..g....	a..a..t..at..ct..	t..atc..t....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....
rh.43	t..ca..c..ttg..c....	t..c....	a..t..g....	a..a..t..at..ct..	t..atc..t....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....
rh.46	t..ca..c..ttg..c....	t..c....	a..t..g....	a..a..t..at..ct..	t..atc..t....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....	ca.....

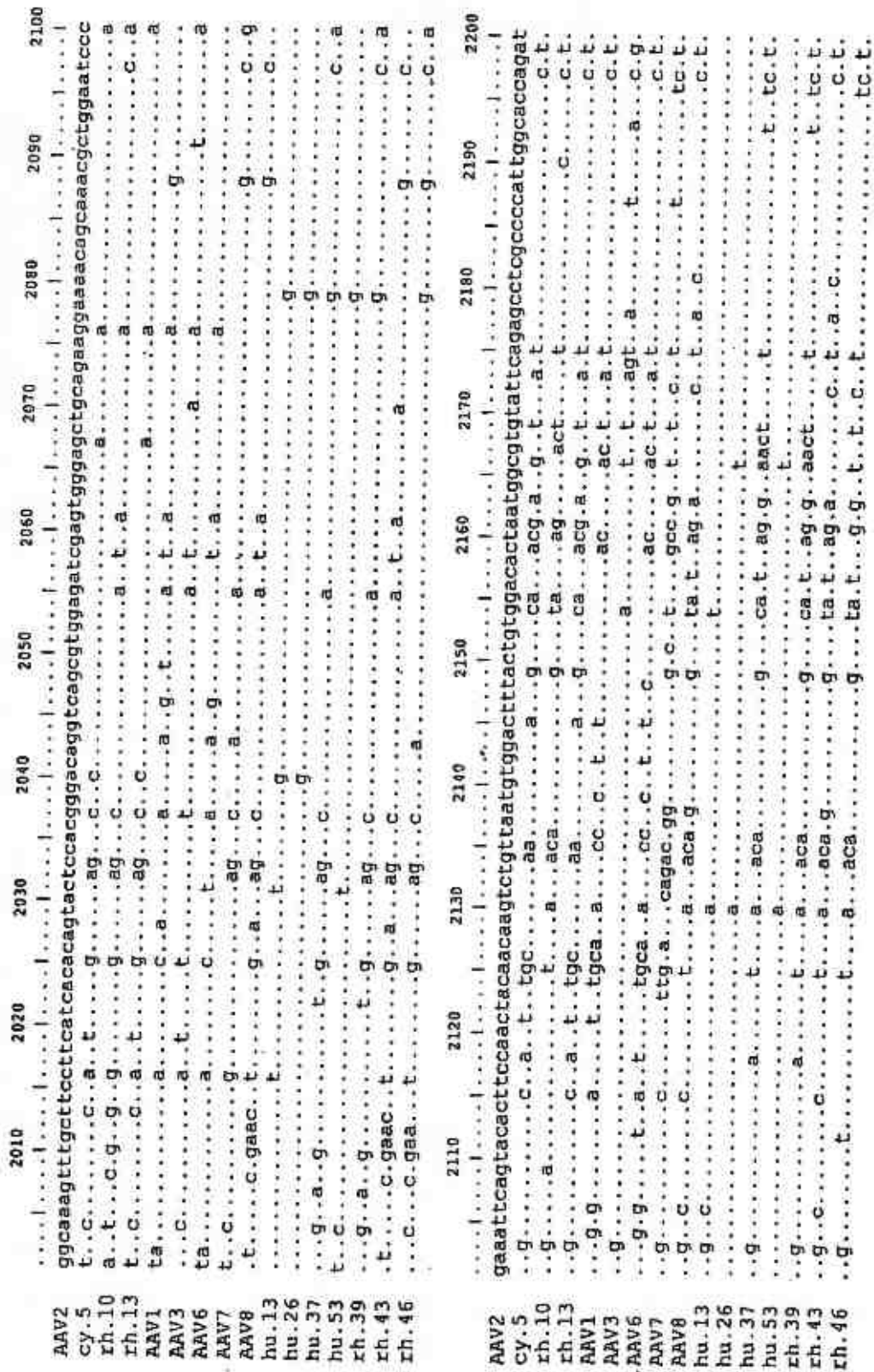
FIG. 4H

	1610	1620	1630	1640	1650	1660	1670	1680	1690	1700
AAV2										
cy.5	aagaaaagtttttctcagagcggttctcatcttttgggaagcaaggtcagagaaacaatgttgacattgaaaaggtcatgtattacagacgaaga									
rh.10	g.cc.....c.....catc.a..a.g.gg.t.....c.aacg.gg.t.cc.c---.gacaacgc.g.....c.gc.a..g..cag..g..									
rh.13	gcca.....gtcc.....a.ct.a.g.....a.g.ag.t.ga...gac.c.....ta.agc.gc.t..c.a.cagt..g..									
AAV1	g.cc.....c.....catc.a..a.g.gg.t.....cg.aacg.gg.t.cc.c---.gacaacgc.g.....c.gc.a..g..cag..g..									
AAV3	c.....cat.....t.ca.g.t.....a.ag.ga..g.c.gagctt.....cact.cat.g.c.t.....									
AAV6	a.....c.....at.ca...caa..a.a.....c.ag..ga.ac.gc.gt.c.ca.at.a.t.t.a.....g.t.....									
AAV7	c.....cat.....t.ca.g.t.....a.g.ga..g.c.gagctt.....cact.cat.g.c.t.....									
AAV8	g.ccgc.....c.atcc.....a.c.g.t.....a.aact.ag.act.c---.aactagcat.g....t.gt.a.g..a.t.....									
hu.13	g.gcgt.....cagt.a...a.c.g.t.....c.a..aatg.t.cc.g.gac...c...ttacagcg.t.....c.c.cag..g..									
hu.26	a.a.....									
hu.37	g...cgc.c.c.gtc..t.a.c.g.g.c.a.a.g.tg.t.ga.g.gac.....tacagc.gc.t..c.a.cag.....									
hu.53	c.cat.cat.aacc.a.a.....t.ag...aa..a.tgct.c.c.c...at.g...t.....t.....									
rh.39	g...cgc.c.c.gtc..t.a.c.g.g.....a.a..g.tg.t.ga.g.gac.....tacagc.gc.t..c.a.cag.....									
rh.43	g.gcgt.....c.agta.cg.a---tc.tgt..t.c.a..aatg.t.cc.g.gac...c...ttacagcg.t.....c.c.cag..g..									
rh.46	g.ccgc.c.c.atcc.....ca.c.....g....c.....g.ag.t.ga...gac.c.....ta.agc.c..g..c.a.cag..g..									
AAV2										
cy.5	ggaaatcaggacaaccaatcccgtagcgagcagtagtggttctgtatatccaaacctccagagagggcaacagacaaagcagctaccgcagatgtcaac									
rh.10	g....aa.C.....a.a.g.a.C..gtg.c.c.g.....g.atcgctc.cggccgg.c.ccag..acagac.....									
rh.13	a....t.aa.C.....c.a.a.....c.cgtg.gg.cgat.....g.acagcaa...gccgctc.tat.gta.gg.cc.....									
AAV1	g....aa.C.....a.ag.a.c..gtg.c.c.g.....g.atcgctc.cggccgg.c.ccag..acagac.....									
AAV3	t.aag.C.t..c.t.....c.c.aaga.t..ga.c.gg.agt...tt.....Ca...g.c.g.cc.t..g...g....gc.t									
AAV6	a.g.tc.t.c.....t.a.....aa...gg.a.at..t.g.....ctca..t.c.gctc.ca.g.t.g.ac.....t									
AAV7	aag.c.t.c.....c.c.aaga.t..ga...gg.agt..t.....ca...g.c.g.cc.t..g...g....gc.t									
AAV8	a....tc.tc.t.t.....t.a.c.....ag.a.c.gata.cagc.g....t.a.agcg.ct..t.ctgc...ccag..aca..t.....									
hu.13	a....aa.c.t.c.t.....a.g.a.c..atc.gg.agat...t.g..cagcaa...cggctc.tcaa.tt.g.ac.....									
hu.26	c.....c.....									
hu.37	c.....									
hu.53	a....t.aa.c.t.c.....a.c.a.a.a.c.gtg.gg.ga...t.g..ca.ac..t.c.gggc.tat.gtg.g.a.....									
rh.39	a....t.aa.c.t.c.t.a.c.a.a.a.c.gta.gg.gat..t.g..ca.ac...t.cggggc.tat.gtg.g.a.....									
rh.43	a....aa.c.t.c.t.....a.g.a.c..atc.gg.agat...t.g..cagcaa...cggctc.tcaa.tt.g.ac.....									
rh.46	a....a.g.c.....c.a.a.a.....cgtg.gg.gat.....a...cagcaa...cggctc.tat.gtg.gg.cc.....									

FIG. 4I

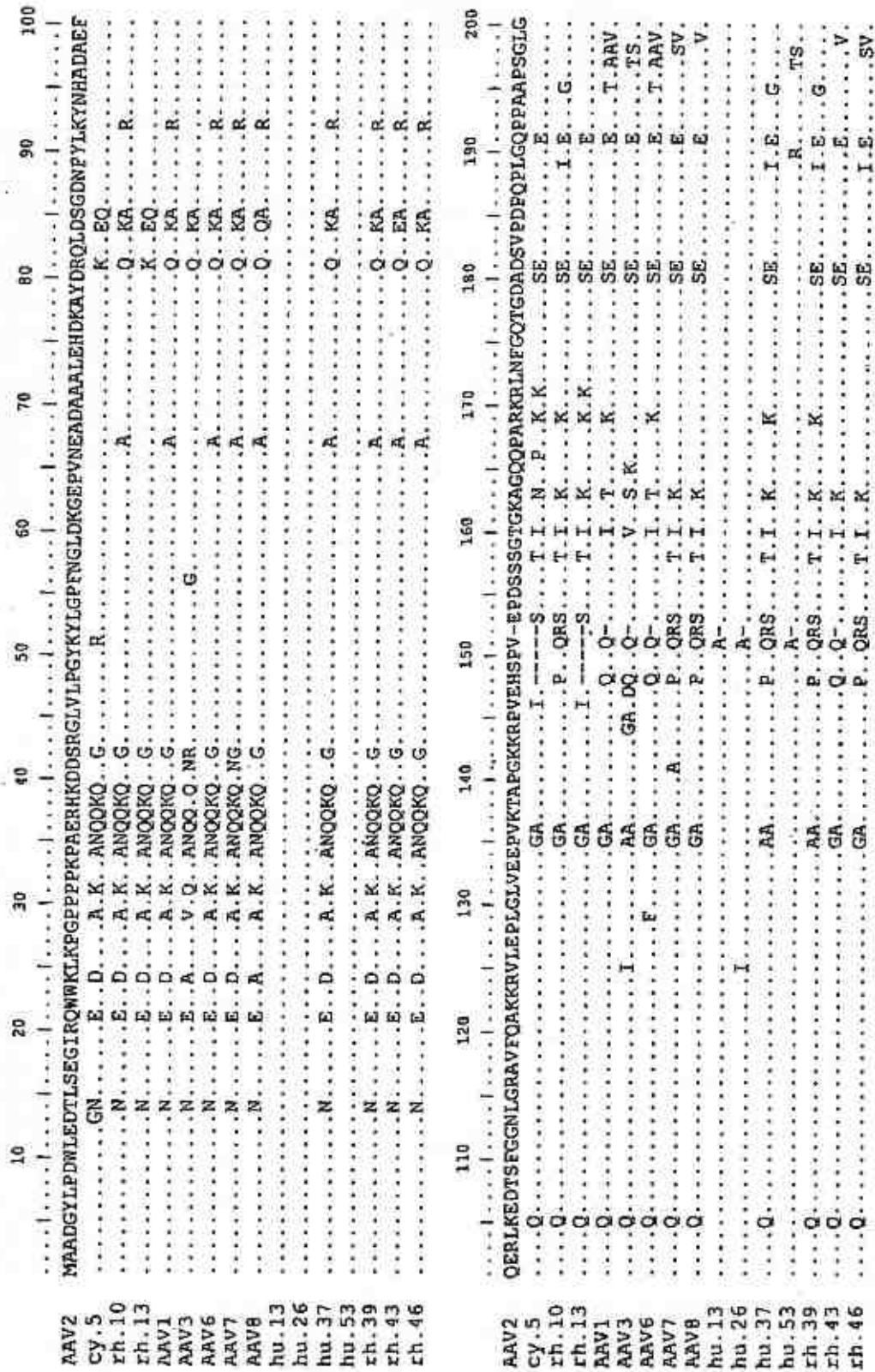
	1810	1820	1830	1840	1850	1860	1870	1880	1890	1900
AAV2										
cy.5	acacaaggcgttctccaggcatggtctggcaggacagagatgtgtaccttcaggggcccatctgggcaagattccacacacgggacgacatttttcacc									
rh.10	.gc..g..g..c...g..c...a..c..g..c...a..c..g..c...g...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.13	.gt...a.cct.a.t...a..c..g..c...a..c..g..c...g...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV1	.gc..g..g..c...g..c...a..c..g..c...a..c..g..c...g...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV3	.g..tatg..a..cat.a.t...g...a..t...c...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV6	.cat..g..g..cct.a.t...g...a..tc.t.c...c...a..t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV7	.gttatg..a.cct.a.t...a...g...a...c..c..a...g...t...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV8	.ac..g..a.cct.a.t...a...a..c..g..c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
hu.13	.gc..g..g..cct.a.c.t...a...a..c..g..c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
hu.26										
hu.37										
hu.53	.gc...a.cct.a.t...a...a..c..c...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.39	.cac...a..cat.a.t.t...g...t...c...c...g...t...a..t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.43	.gc...a.cct.a.t...a...a..c..c...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.46	.gc..g..g..cct.a.c.t...a...a..c..g..c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV2										
cy.5	cctctccctcattgggtggattcggacttaaacacccctcctccacagattctcattcaagaacaccccggttacctgcgaatccttgcaccaccttcagtg									
rh.10	.g...g...g...a..c..t...g...c...g...t...t...a...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.13	.g...g...g...a..c..t...g...c...g...t...t...a...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV1	.g...t...t...c..c..t...c...g...t...t...a...c..g...t...t...a...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV3	.g...t...t...c..c..t...c...g...t...t...a...c..g...t...t...a...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV6	.t...t...g...a..c..t...g...g...t...t...a...c..g...t...t...a...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV7	.g...t...g...c..c..t...t...g...t...t...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
AAV8	.g...t...g...c..c..t...t...g...t...t...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
hu.13	.g...g...g...c..c..t...c...g...t...t...g...t...t...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
hu.26										
hu.37										
hu.53	.t..a..g..a...a...t...t...g..g...a...t...t...c..g...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.39	.t...a..g...a...a...t...t...g..g...a...t...t...c..g...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.43	.t...a..g...a...a...t...t...g..g...a...t...t...c..g...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.45	.g...g...g...c..c..t...c...g...t...t...g...t...t...c...g...t...t...c..a...t...c..a...t...c..a...t...									
rh.46	.g...t...t...a...c..c..t...t...t...g...t...t...a...t...t...t...t...t...t...t...t...t...t...t...t...t...t...									

FIG 4.1



	2210	2220
AAV2		acctgactcgtaaatctgtaa
cy.5	c..c.....c.....	c..c.....c.....
rh.10	c..c.....c.....	c..c.....c.....
rh.13	c..c.....c.....	c..c.....c.....
AAV1	t..c...ccc.....	t..c...ccc.....
AAV3	..t..c...a...ct.....	..t..c...a...ct.....
AAV6	c..c...ccc.....	c..c...ccc.....
AAV7	c..c.....c.....	c..c.....c.....
AAV8	c..c.....c.....	c..c.....c.....
hu.13	c.....c.....	c.....c.....
hu.26	c.....c.....	c.....c.....
hu.37	c..c.....c.....	c..c.....c.....
hu.53	c.....c.....	c.....c.....
rh.39	c..c.....c.....	c..c.....c.....
rh.43	c..c.....c.....	c..c.....c.....
rh.46	c..c.....c.....	c..c.....c.....

FIG. 4L



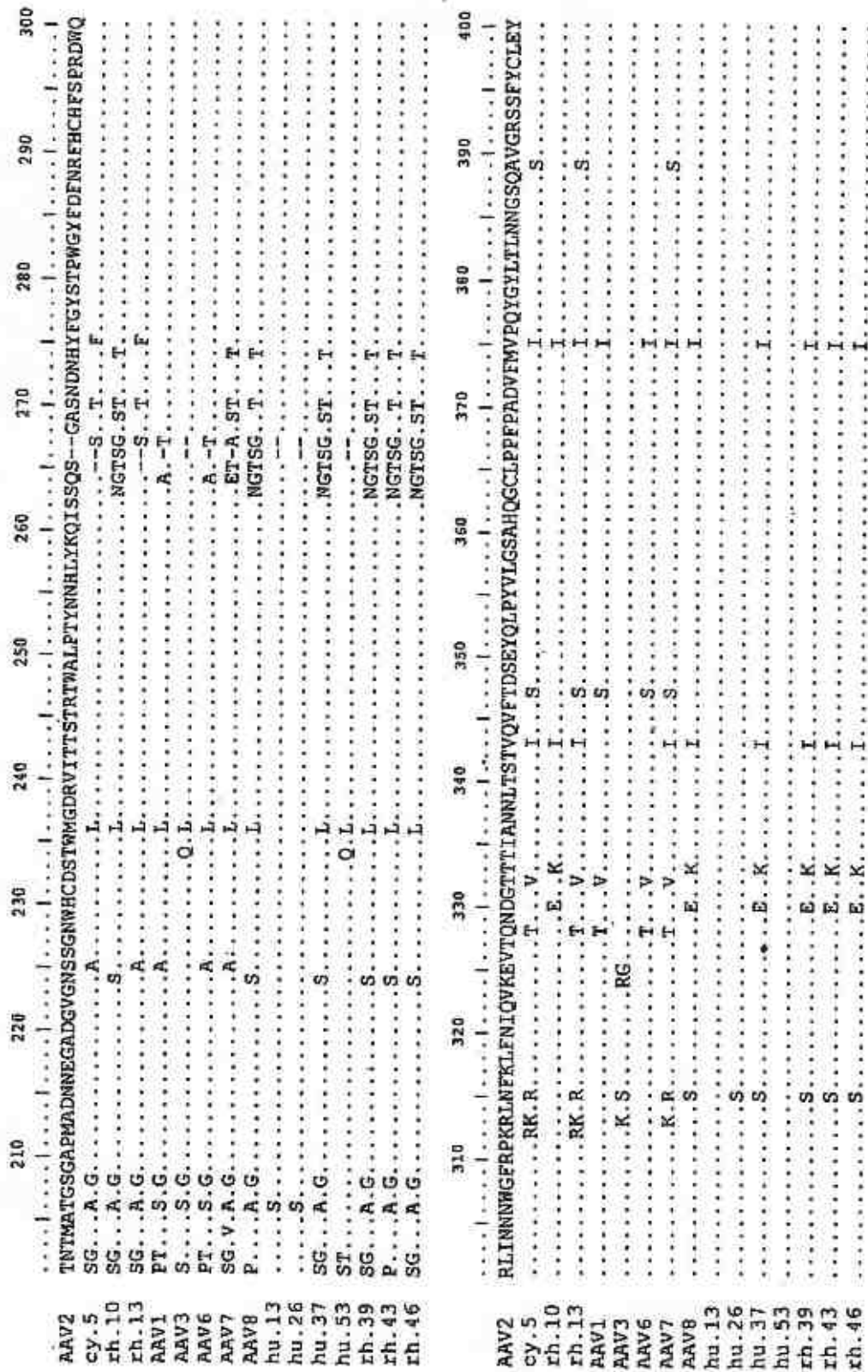


FIG. 5B

	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
AAV2	TPSQMLRTGNFTSYTFEDVPFHSSVAHSQSLDRMLNPLIDQYLYLSRIN-TPSGTTSRLQFSQAGASDIRDQSRNWLPGPCYRQQRVSKTSADNN									
cy.5	D.E.....E.....	A.QS.TG---STRE...H...PNTMAE.K...L.NIDS..								
rh.10	E.Q.....	Q-STG..ACTQQ.L...PNNMSA.AK...T.LSQ..								
rh.13	E.E.....E.....	A.QS.TG---STRE...H...PNTMAE.K...L.NIDS..								
AAV1	E.E.....E.....	N.Q-NQ..SAQMKD.L..RGSFAGMSV.PK...KT..								
AAV3	Q.....	N.QG.T...N...L...PQSM.SL.A...L..AN..								
AAV6	E.S.....	N.Q-NQ..SAQMKD.L..RGSFAGMSV.PK...KT..								
AAV7	Q.T.....	A.QSN.G..AGNRE...Y.G.P.TMAE.AK...F...LDO..								
AAV8	Q.T.....	Q-TG..ANTQT.G...G.PNTMAN.AK...T.TGQ..								
hu.13										
hu.26										
hu.37	E.....	Q-STG..QGTQQ.L...PANMSA.AK...T.LSQ..								
hu.53	Q.....	N.Q-A.-Q...L...PTSM.SL.AK...L.QAN..								
rh.39	E.....	Q-STG..QGTQQ.L...PANMSA.AK...T.LSQ..								
rh.43	Q.T.....	Q-TG..ANTQT.G...G.PNTMAN.AK...T.TGQ..								
rh.46	S.....	Q-STG..QGTQQ.L...PANMSA.AK...T.LSQ..								
AAV2	NSEYSWTGATKYHLNGRDSLVPNGPAMASHKODEEKEFPQSGVLIEFGKQSEKTNVDIEKVMITDEEEYRTNTPVATEQYGSVSTNLQRGNROAATADV									
cy.5	NFA.....N.T...V..TN...DQ..IN...V...T.AAN-KTTL.N.LM.S...K...E.V.S...SSTAGPQ.QT..									
rh.10	NFA.....V..T...R...S...M...AG.D...YSS..L.S...K...V.AD...Q.AAPIVGA..									
rh.13	NFA.....N.T...V..TN...DQ..IN...V..ET.AAN-KTTL.N.LM.S...K...E.V.S...SSTAGPQ.QT..									
AAV1	NFT...S.N...E.II...T...D...M...M...ESAGAS.TALDN...KA...RF.T.AV.F.SSSTD.P.G..H									
AAV3	NFP..A.S.....	MH.N...E.TTAS.AELDN...T.AN...SS.TAPT.GT..								
AAV6	NFT...S.N...E.II...T...KD...M...M...ESAGAS.TALDN...KA...RF.T.AV...SSSTD.P.G..H									
AAV7	NFA.....N...V..T...DR...S...T.ATN-KTTL.N.LM.N...P...E.I.S...AA.TA.Q.QV..									
AAV8	NFA..AG.....N.A..I...T...R...SN..I...NAARD.A.YSD..L.S...K...E.I.AD...QQ.TAPQIGT..									
hu.13										
hu.26	D.....	Y...D.G.....G.T...S...T...S...								
hu.37	NFA.....V..T...R...S...M...AGR.D...YSS..L.S...K...V.AD...QT.TGPIVGN..									
hu.53	NFP.....Y.....	MH.T...E.TNA..AEL.N...Y.N...NS.TA.S.ET..								
rh.39	NFA.....V..T...R...S...M...AGR.D...YSS..L.S...K...V.AD...QT.TGPIVGN..									
rh.43	NFA..AG.....N.A..I...T...R...VT.-SC.WQ.NAARD.A.YSD..L.S...K...E.I.AD...QQ.TAPQIGT..									
rh.46	NFA.....V..TN...DR...S...I.M...AG.D...YSD..L.S...K...V.AD...QQ.TAPIVGA..									

FIG. 5C

	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
AAV2	TQGLPGMWQDRD	VYLGQPIWAKIP	HTDGHFHPSP	LMGGFGLKHPP	QILIKNTFVP	PANPSTTF	SAAKFASFT	QYSTGQV	SVETELQK	ENSKRWNP
cy.5	S..A.....N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
rh.10	S..A.....N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
rh.13	S..A.....N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV1	AM.A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV3	H..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV6	VM.A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV7	N..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV8	S..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
hu.13										
hu.26										
hu.37	S..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
hu.53	H..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
rh.39	S..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
xh.43	S..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
rh.46	S..A.....	N	N	N	N	N	N	N	N	N
AAV2	EIQYTSN	YNKSVN	VDFTVD	TNGVYSE	RRPIGTRY	LTRNL*				
cy.5		A..N..E..A..NNE..	T.....							
rh.10		Y..T.....A..N..D..T.....								
rh.13		A..N..E..A..NNE..	T.....							
AAV1	V.....	A..A.....N..L..T.....								
AAV3										
AAV6	V.....	A..A.....N..L..T.....								
AAV7		FE..QTG...A..SQ.....								
AAV8		Y..TS...A..N..E.....								
hu.13										
hu.26										
hu.37		Y..T.....A..N..E..T.....								
hu.53										
rh.39		Y..T.....A..N..E..T.....								
rh.43		Y..TS...A..N..E.....								
rh.46		Y..T.....A..N..E.....								

FIG. 5D

rh.13	MAADG	YLPD	WLED	NLSE	GIRE	WDLK	PGAP	KPKAN	QKDD	GRGL	VLPG	YKYL	GPFG	LDKGE	PVNE	ADAA	LEHDK	AYDK	QLEQ	SDNP	YLYK	YNH	ADAE	F
rh.2																								
rh.37																								
rh.8																								
hu.29																								
rh.64																								
rh.13																								
rh.2																								
rh.37																								
rh.8																								
hu.29																								
rh.64																								
rh.13																								
rh.2																								
rh.37																								
rh.8																								
hu.29																								
rh.64																								
rh.13																								
rh.2																								
rh.37																								
rh.8																								
hu.29																								
rh.64																								
rh.13																								
rh.2																								
rh.37																								
rh.8																								
hu.29																								
rh.64																								

FIG. 6A

	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
rh.13										
rh.2	FPQMLATGNNEFSYTFEEVPHSSYAHQSGLRLMNFIDQLYLARTQETT--GSTRELQFHQAGPNTMAPQSKNWLPGPCYRQQRLSKNIDSNNN									
rh.37										
rh.8										
hu.29										
rh.64										
	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
rh.13										
rh.2	SNFATGATKYHLNGRNSLNPVGAMATNKDDEQFFPINGVLVGETGAAN-KTTLENVMTSEEEIKTTNPVATEEYGVVSSNLOSSTAGPQTQTVNS									
rh.37										
rh.8										
hu.29										
rh.64										
	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700
rh.13										
rh.2	QGALPGMVWQNRDVYLQGPWAKIPHDTGDNFHPSPLMGGFGLKHPPOILKNTVPANPPEVFTPAKFASFITQYSTGQSVSEIENELQENSKRWNP									
rh.37										
rh.8										
hu.29										
rh.64										
	710	720	730							
rh.13										
rh.2	IQYTSNYAKSNVVEFVNNVEGVYTEPPRPIGTRYLTRNL*									
rh.37										
rh.8										
hu.29										
rh.64										

FIG. 6B