

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 218**

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 10179330 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2359866**

54 Título: **Cápsides de AAV rh48 modificadas, composiciones que las contienen y usos de las mismas**

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:

06.11.2013

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF
PENNSYLVANIA (100.0%)
3160 Chestnut Street, Suite 200
Philadelphia, Pennsylvania 19104-3147, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Julio

ES 2 428 218 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

Cápsides de AAV rh48 modificadas, composiciones que las contienen y usos de las mismas.

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).

20 Recientemente, los investigadores han descrito una gran número de AAVs de secuencias diferentes [G. Gao et al., Proc. Natil. 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 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 AAVrh48 modificada (rh48.2), comprendiendo dicha cápside modificada una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, la cual ha sido modificada para que contenga una asparagina en la posición 304 de residuo de aminoácido, la cual es una serina en forma natural. En algunas realizaciones, la cápside está además modificada para que contenga un ácido glutámico en una posición 217 de residuo de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, la cual
30 es de forma natural una lisina.

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.

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

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

40 Según otro aspecto, la invención proporciona una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cápside de AAVrh48 modificada, que posee una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 44 que ha sido modificada para que contenga una asparagina en la posición 304 de residuo de aminoácido, la cual es de forma natural una serina. En algunas realizaciones, la cápside está además modificada para que contenga un ácido glutámico en la posición 217 de residuo de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, la cual es de forma natural una lisina.

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

45 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;

50 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.

5 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];

10 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];

15 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

20 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 singletones. 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).

25 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

30 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
35 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 singletones. Una secuencia de AAV parental puede tener más de 6 singletones.

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.

40 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
45 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.

50 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.

5 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

10 "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

15 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

25 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

30 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

40 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.

55

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.

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

10 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 singletons, 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 singletons con anterioridad a la evaluación del AAV modificado en cuanto a potenciación de la función deseada.

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

15 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.

20 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 singletons alterados para incrementar la función en una o todas esas características, en comparación con la función del AAV dominante.

25

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.

30 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.

35 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.

40

45 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.

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

55

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.

- 5 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.

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.

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.

35 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.

40 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.

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.

55 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.

5 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.

10 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.

15 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

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

45 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.

50 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 *rep78/68* pueden ser de AAV2, mientras que las secuencias *rep52/40* 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 procarionta 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.
- 10 Aunque la(s) molécula(s) que proporciona(n) *rep* y *cap* pueden existir en la célula anfitrion 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 anfitrion, por ejemplo a modo de episoma o por integración en el cromosoma de la célula anfitrion. 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.
- 15
- 20 En otra realización de la presente invención, la proteína *rep* o *cap* puede ser suministrada de forma estable por una célula anfitrion.

C. Funciones auxiliares

- La célula anfitrion 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 anfitrion 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 anfitrion 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 anfitrion.
- 25
- 30

- 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.
- 35

- 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 anfitrion 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 anfitrion, 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.
- 40
- 45
- 50
- 55

D. Células anfitrion y líneas de células de empaquetamiento

La propia célula anfitrion 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

5 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.

15 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.

20 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.

25 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 CaPO₄ 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*).

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

55 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 un casete de expresión que exprese un solo transgén (o una subunidad del mismo) y un segundo AAV puede portar un casete de expresión que exprese un segundo transgén (o una subunidad diferente) para co-expresión en la célula anfitrión. Un primer AAV puede portar un 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 un 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 foliculo (FSH), hormona leutinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetinas, angiostatina, factor de estimulación de colonia de granulocito (GCSF), 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 herogluína/neurogluína/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, netrina-1 y netrina-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., XX^o 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 cadenas (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 hiper-proliferativas caracterizadas por células hiper-proliferantes, como son los cánceres y la psoriasis.
- 5 Los polipéptidos objetivos incluyen aquellos polipéptidos que se producen exclusivamente, o a niveles más altos, en células hiper-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.
- 10
- 15 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.
- 20

C. Transgenes inmunogénicos

- 25 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.
- 30

- 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 encefalomielitis 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
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

(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 bingavirus 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 poliomasvirus (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 alfaherpesvirinae, la cual abarca los géneros simplexvirus (VHS I, VHS II), varicelovirus (seudo-rabias, varicela zóster) y la subfamilia betaherpesvirinae, la cual incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gammaherpesvirinae, 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 radinivirus. 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 patogénicos gram-positivos que incluyen neumococos, estafilococos (y las toxinas producidas por los mismos, por ejemplo la enterotoxina B), y estreptococos. Los cocos patogénicos gram-negativos incluyen el meningococcus, gonococcus. Los bacilos patogénicos entéricos gram-negativos incluyen enterobacteriaceae; pseudomonas, acinetobacterias y eikenella; melioidosis, salmonella; shigella; hemófilos; moraxella; *H. ducreyi* (que provoca cancroide); 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 patogénicas 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 patogénicas incluyen la sífilis; trepanomatosis; la sífilis pián, pinta y endémica; y la leptoespirosis. Otras infecciones causadas por bacterias patógenas mayores y por hongos patogénicos incluyen muermo (*Burkholderia mallei*); actinomicosis; nocardiosis; criptococosis; blastomicosis; histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis y mucormicosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petrieliidiosis, torulopsosis, micetoma y cromomicosis; y dermatofitosis. Las infecciones de Rickettsia incluyen la fiebre del tifus, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre Q (*Coxiellaburnetti*), y rickettsiosis pustulosa. Ejemplos de infecciones de micoplasma y clamidiales incluyen: micoplasma penumoniae; linfogranuloma venereum; psitacosis; e infecciones clamidiales perinatales. Los eucariotas patogénicos abarcan protozoos patogénicos 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).

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

5 *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 arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]], todos los cuales están clasificados en la actualidad como agentes de Categoría A; *Coxiella burnetii* (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 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 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.

15 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. 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 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.

30 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.

35 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".

40 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 transfección, cultivo celular, purificación y aislamiento, son conocidas por los expertos en la materia.

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

Ejemplo 1

50 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.

55 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.

60 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

ES 2 428 218 T3

5 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.

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		V6511				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		T6111				
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.

- 5 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*.

15 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.

- 20 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)
		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

- 25 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.

30 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 AAV22/8 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.

- 40 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.

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.

- 45 **Ejemplo 3 – Análisis *in vitro* de vectores virales con cápsidas alteradas**

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 seudotipado 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).

5 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 seudotipadas 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.

10 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.

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.

15 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*

20 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.

25 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.

30 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.

35 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.

40 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.

45 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.

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

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.

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

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.

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.

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-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).

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

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.

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).

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.

- 5 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.
- 10 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.

15

20

25

30

35

40

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 2 428 218 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 2 428 218 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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
 <213> clon 32/33 de virus adeno-asociado de Rhesus
 <400> 2

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

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 2 428 218 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 2 428 218 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
 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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 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 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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
 gacagcaggg gtcttgtgct tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

ES 2 428 218 T3

aagggagagc cggccaacga ggcagacgcc ggggccctcg agcacgacaa agcctacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
caggagcggc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttcag 360
gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctcgg 420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gtggagccag actcctcctc gggaaccgga 480
aaggcgggcc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
tcagtaectg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctcttgg tctgggaact 600
aatacgatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgcggacgga 660
gtgggttaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggga cagagtcctc 720
accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caaacaatt 780
tccagccaat caggagcctc gaacgacaat cactactttg gctacagcac ccttggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcctc 900
aacaacaact ggggatccg acccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960
aaagaggta cgcagaatga cggtaagcag acgattgcca ataaccttac cagcagcgtt 1020
cagggtgtta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcacaaagga 1080
tgctccccc cgttcccagc agacgtcttc atggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggga gtcaggcagt aggacgctc tcattttact gcctggagta ctttctctc 1200
cagatgctgc gtaccgaaa caactttacc ttcagctaca cttttgagga cgttctctc 1260
cacagcagct acgctcacag ccagagctcg gaccgtctca tgaatcctc catcagaccg 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaact ccaagtggaa ccaccacgca gtcaaggctt 1380
cagtttctc aggcgggagc gagtgacatt cgggaccagt ctaggaactg gcttctctgga 1440
cctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctcggg ataacaaca cagtgaatac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccactc aatggcagag actctctggt gaatccgggc 1560
ccggccatgg caagccacaa ggacgatgaa gaaaagtttt tctctcagag cggggttctc 1620
atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaagg catgattaca 1680
gacgaagagg aatcaggac aaccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatc 1740
accaacctc agagaggcaa cagacaagca gctaccgag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttcagga cggctctgga ggacagagat gtgtacctc aggggccat ctgggcaaaag 1860
attccacaca cggacggaca ttttaccctc tctcctca tgggtggatt cggacttaa 1920
caccctctc cacagattc catcaagaac acccggtag ctgcgaatc ttcgaccacc 1980
ttcagtggc caaagtttgc tctctcctc acacagtact ccacgggaca ggtcagcgtg 2040

ES 2 428 218 T3

gagatcgagt gggagctgca gaaggaaaac agcaaacgct ggaatcccgga aattcagtac 2100
 acttccaact acaacaagtc tgttaatgtg gactttactg tggacactaa tggcgtgtat 2160
 tcagagcctc gccccattgg caccagatac ctgactogta atctgtaa 2208

<210> 8

<211> 2187

<212> ADN

5 <213> ácido nucleico de cy.5

<400> 8

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgagggca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtgggtggg acttgaaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aggtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
 aagcagctcg agcaggggga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cggcagattt 300
 caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
 gccaaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaga gacctataga atccccgac tcctccacgg gcacgcgcaa gaacggccag 480
 ccgcccgcta aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccagc 540
 ccccaactc tcggagaacc tccgcgcgcg cctcaggtc tgggatctgg tacaatggct 600
 gcaggcggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt ggtaatgcc 660
 tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctgggcgaca gagtcatcac caccagcacc 720
 cgcacctggg cctgcccac ctacaacaac cacctctaca agcagatata aagtcagagc 780
 ggggtacca acgacaacca cttcttcggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc 840
 aacagattcc actgccactt ctaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg 900
 ggattccggc ccagaaagct gcggttcaag ttgttcaaca tccaggtaaa ggaggtcacg 960
 acgaacgagc gcgttacgac cctcgtcaat aacctacca gcacgattca ggtcttctcg 1020
 gactcggagt accaactgcc gtacgtctc ggctctgcgc accagggctg cctccctcgg 1080
 ttccctgcgg acgtgttcat gattctcag tacggatata tgactctaaa caacggcagt 1140
 cagtctgtgg gacgttctc cttctactgc ctggagtact ttcttctca gatgctgaga 1200
 acgggcgata actttgaatt cagctacacc tttgaggaag tgectttca cagcagctat 1260
 gcgcacagcc agagcctgga ccggctgatg aatccccca tcgaccagta cctgtactac 1320
 ctggcccgga ccagagcac tacgggttcc acaagggagc tgcagttcca tcaggctggg 1380
 cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgccc gacctgtta tcggcagcag 1440
 agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact 1500

ES 2 428 218 T3

aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccogg gcgtagccat ggccaccaac 1560
aaggacgacg aggaccagt cttteccatc aacggagtgc tggtttttgg caaaacgggg 1620
gdtgccaaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc 1680
accaatcccc tggctacaga agaatacggg gtggtctoca gcaacctgca atcgtctacg 1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccggcat ggtctggcag 1800
aaccgggacg tgtacctgca gggteccatc tgggccaaaa ttctcacac ggacggcaac 1860
tttccccctg ctccccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgctcc tcaaatctc 1920
atcaaaaaaca ccccggtacc tgctaactct ccagaggtgt ttactctcgc caagtttgc 1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag 2040
aaagaaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
aataatgtgg aatttgcgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg cccattggc 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 ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgct tcttggttac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aaggggggag ccgtcaacgc ggcggaagca gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgggttata accacgccga cgcaggttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgttaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgttctc cagactctc tacgggcac 480
ggcaagaag gccagcagc cgcgaaaaag agactcaact ttgggcagac tggcgactca 540
gagtcaagtgc ccgacctca accaatcgga gaaccccccg caggccctc tggctcggga 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660
ggagtgggta gttctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcacctgaac ctgggccctc cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacttoggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgact taacagatc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcaacttcaa gctcttcaac 960

ES 2 428 218 T3

atccaggfca aggaggfca gacagaatgaa ggcaccaaga ccategccaa taaccttacc 1020
 agcacgattc aggtctttac ggactcggaa taccagctcc cgtacgtcct cggctctgcg 1080
 caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacgggtac 1140
 ctgactctga acaatggcag tcaggccgtg ggccgttccct ccttctactg cctggagtac 1200
 tttccttctc aaatgctgag aacgggcaac aactttgagt tcagctacca gtttgaggac 1260
 gtgccttttc acagcagcta cgcgcacagc caaagcctgg accggctgat gaacccctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cctgtctcgg actcagctca cgggaggtag cgcaggaact 1380
 cagcagttgc tattttctca ggccgggctt aataacatgt cggctcaggc caaaaactgg 1440
 ctaccggggc cctgctaccg gcagcaacgc gtctccacga cactgtcgcg aaataacaac 1500
 agcaactttg cctggaccgg tgccaccaag tatcatctga atggcagaga ctctctggta 1560
 aatcccgggtg tcgctatggc aaccacacaag gacgacgaag agcgattttt tccgtccagc 1620
 ggagtcttaa tgtttgggaa acagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcagcgtt 1680
 atgctaacca gtgaggaaga aattaaaacc accaaccagc tggccacaga acagtacggc 1740
 gtggtggcgc ataacctgca acagcaaac gccgctccta ttgtaggggc cgtcaacagt 1800
 caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggctctatc 1860
 tgggccaaga ttctcacaac ggacggaaac tttcatccct cgcgctgat gggaggcttt 1920
 ggactgaaac acccgctcc tcagatctcg attaagaata cacctgttcc cgcggatcct 1980
 ccaactacct tcagtaage taagctggcg tcgttcatca cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaagaaaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
 attcaataca cttecaacta ctacaaatct acaaatgtgg 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
 gagtggtagg acttgaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
 aagcagctcg agcaggggga caaccgctac ctcaagtaca accacgccga cgcagagttt 300
 caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggagagc agtctctcag 360
 gccagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420

ES 2 428 218 T3

ggaaagaaga gacccataga atcccccgac tctccacgg gcatcggcaa gaaaggccag 480
 cagcccgcta aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccgac 540
 ccccaacctc tcggagaacc tcccgcgcg ccctcaggtc tgggatctgg tacaatggct 600
 gcaggcggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg cgcacggagt gggtaatgcc 660
 tccggaaatt ggcattgcga tccacatgg ctggggcgaca gagtcatcac caccagcacc 720
 cgcacctggg cctgcccac ctacaacaac cacctctaca agcagatata aagtcagagc 780
 ggggctacca acgacaacca cttcttggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc 840
 aacagattcc actgccactt ctcaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg 900
 ggattccggc ccagaaagct ggggttcaag ttgttcaaca tccaggtaa ggaggtcacg 960
 acgaacgagc gcgttacgac catcgcta atacctacca gcacgattca ggtctctcg 1020
 gactcggagt accaactgcc gtacgtctc ggctctgcg accagggctg cctccctcgg 1080
 ttccctgcyg acgtgttcat gattctctag tacggatata tgactctaaa caacggcagt 1140
 cagtctgtgg gacgttctc cttctactgc ctggagtaet ttcttctca gatgctgaga 1200
 acgggcaata actttgaatt cagctacacc tttgaggaag tgcctttcca cagcagctat 1260
 gcgcacagcc agagcctgga ccggetgatg aatccccca tgcaccagta cctgtactac 1320
 ctggcccgga cccagagcac tacggggtcc acaaggagc tgcagttcca tcaggctggg 1380
 cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgccc gaccctgta tcggcagcag 1440
 agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact 1500
 aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccgg gcgtagccat ggccaccaac 1560
 aaggacgagc aggaccagtt ctttccatc aaeggagtgc tggtttttg cgaaacgggg 1620
 gctgccaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc 1680
 accaatcccg tggctacaga agaatacggg gtggtctcca gcaacctgca atcgtctacg 1740
 gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccggcat ggtctggcag 1800
 aaccgggagc tgtacctgca gggctccatc tgggcaaaa ttctcacac ggacggcaac 1860
 tttcaccgct ctccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgctcc tcaaattctc 1920
 atcaaaaaca ccccggtacc tgctaatoct ccagaggtgt ttactctgc caagtttgcc 1980
 tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtg agatcgagt ggaactgcag 2040
 aaagaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
 aataatgtgg aatttctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg cccatttggc 2160
 acccgttacc 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 aagcccaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtgct tectggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg aqcacgaaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgct tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggggcagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctct	420
ggaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actctctctc gggcatcggc	480
aagacaggcc agcagccccg taanaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag	540
tcagtccccg atccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccctgc tgtgggacct	600
actacaatgg ctccaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggetgggga cagagtcac	720
accaccagca cccgcacctg ggccttgccc acctacaata accacctta caagcaaatc	780
tccagtgcct caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag caccccctgg	840
gggtattttg atttcaacag attccactgc cacttttca cactgactg gcagcgactc	900
atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaactctt caacatccaa	960
gtcaaggagg tcaggacgaa tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcag	1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ctcccgtaag tctcggctc tgcgcaccag	1080
ggetgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcatgattc cgcaatcgg ctacctgacg	1140
ctcaacaatg gcagccaagc cgtgggacgt tcatctttt actgcctgga atatttccct	1200
tctcagatgc tgagaacggg caacaacttt accttcagct acacctttga ggaagtgcct	1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
caatacctgt attacctgaa cagaactcaa aatcagtccg gaagtgccca aaacaaggac	1380
ttgctgttta gccgtgggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct	1440
ggaccctgtt 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

ES 2 428 218 T3

gcattacctg gcatggtgtg gcaagataga gacgtgtacc tgcaggggcc catttgggccc 1860
 aaaattcctc acacagatgg acactttcac ccgctcctc ttatggggcg ctttggactc 1920
 aagaacccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttctcgogaa tctccggcg 1980
 gagttttcag ctacaaagt tgccttcattc atcacccaat actccacagg acaagtgagt 2040
 gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaagc gctggaatcc cgaagtgcag 2100
 tacacatcca attatgcaaa atctgccaac gttgatttta ctgtggacaa caatggactt 2160
 tatactgagc ctgcgccat tggcaccgt taccttacc 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 caaccacaag cgaaccaaca acaccaggac 120
 aaccgtcggg gtcttgtgct tccgggttac aaatacctcg gaccggtaa cggactcgac 180
 aaaggagagc cggtaacga ggcggacgcg gcagccctcg aacacgacaa agcttacgac 240
 cagcagctca aggccggtga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgcagagttt 300
 caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc ttggcagagc agtcttcag 360
 gccaaaaaga ggatccttga gcctcttggg ctggttgagg aagcagctaa aacggctcct 420
 ggaaagaagg gggctgtaga tcagtctctt caggaaccgg actcatcctc tgggtttggc 480
 aaatcgggca aacagcctgc cagaaaaaga ctaaatttcg gtcagactgg agactcagag 540
 tcagtccag acctcaacc tctcggagaa ccaccagcag ccccacaag tttgggatct 600
 aatacaatgg ctccaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga 660
 gtgggtaatt cctcagaaa ttggcattgc gattcccaat ggctgggga cagagtcctc 720
 accaccagca ccagaacctg ggccctgccc acttacaaca accatctcta caagcaaatc 780
 tccagccaat caggagcttc aaacgacaac cactactttg gctacagcac ccttggggg 840
 tattttgact ttaacagatt ccaactgccac ttctaccac gtgactggca gcgactcatt 900
 aacaacaact ggggattccg gcccaagaaa ctcagcttca agctcttcaa catccaagtt 960
 agaggggtca cgcagaacga tggcagcagc actattgcca ataaccttac cagcaagggt 1020
 caagtgttta cggactcggg gtatcagctc ccgtaactgc tgggtcggc gcaccaaggc 1080
 tgtctccgc cgtttccagc ggacgtcttc atggctcctc agtatggata cctcaccctg 1140
 aacaacggaa gtcaagcgtt gggacgctca tcttttact gcctggagta cttcccttcg 1200
 cagatgctaa ggactggaaa taacttcaa ttcagctata ccttcgagga tgtacctttt 1260

ES 2 428 218 T3

```

cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcgcttga tgaatcctct tattgatcag 1320
tatctgtact acctgaacag aacgcaagga acaacctctg gaacaacca ccaatcacgg 1380
ctgcttttta gccaggttgg gcctcagctc atgtctttgc aggccagaaa ttggtacct 1440
gggccctgct accggcaaca gagactttca aagactgcta acgacaacca caacagtaac 1500
tttcttggga cagcggccag caaatatcat ctcaatggcc gcgactcgtt ggtgaatcca 1560
ggaccagcta tggccagtca caaggacgat gaagaaaaat ttttcctat gcacggcaat 1620
ctaataattg gcaaagaagg gacaacggca agtaacgcag aattagataa tgtaatgatt 1680
acggatgaag aagagattcg taccaccaat cctgtggcaa cagagcagta tggaaactgtg 1740
gcaataaact tgcagagctc aaatacagct cccacgactg gaactgtcaa tcatcagggg 1800
gccttacctg gcatgggtgtg gcaagatcgt gacgtgtacc ttaaggacc tatctgggca 1860
aagattcctc acacggatgg acactttcat ccttctctc tgatgggagg ctttgactg 1920
aaacatccgc ctctcaaat catgatcaaa aatactccgg taccggcaaa tctctccagc 1980
actttcagcc cggccaagtt tgcttcattt atcactcagt actccactgg acaggtcagc 2040
gtggaaattg agtgggagct acagaaagaa aacagcaaac gttggaatcc agagattcag 2100
taccttcca actacaacca 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 acttgaacc tggagccccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtct tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggatgca gggccctcg agcacgaca ggcttacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcaggtt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tggggcagc agtcttcag 360
gccagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggtgctaa gacggctct 420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtegcc caagagccag actcctctc gggcattggc 480
aagacaggcc agcagccccg taaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa ccccgctgc tgtggacct 600
actacaatgg ctccaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cggcgacgga 660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggtcgggcga cagagtcac 720

```

ES 2 428 218 T3

accaccagca ccggaacatg ggcccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaatc 780
 tccagtgctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact teggetacag caccacctgg 840
 gggatatttg atttcaacag attccactgc cattttctca cagtgactg gcagcgactc 900
 atcaacaaca attggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960
 gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
 gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgccaccag 1080
 ggctgcctcc ctccgttccc ggccggacgtg ttcattgatc cgcagtacgg ctacctaacg 1140
 ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca 1200
 tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttca ggacgtgcct 1260
 ttccacagca gctacggcga cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320
 cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcag gaagtccca aaacaaggac 1380
 ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaa ctggctacct 1440
 ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaaca caacagcaac 1500
 tttacctgga ctgggtgctc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacct 1560
 ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgtgtc 1620
 atgatttttg gaaaggagag cgcgggagct tcaaacactg cattggacaa tgatcatgac 1680
 acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg 1740
 gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800
 gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc 1860
 aaaattctc acacggatgg acactttcac ccgtctctc tcatggggcg ctttggactt 1920
 aagcaccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tctccggca 1980
 gagttttcgg ctacaaagt ttgcttcttc atcaccaggt attccacagg acaagtggc 2040
 gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag 2100
 tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160
 tatactgagc ctgcacctat tggcaccctg tacctcaccg gcccctg 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 tggagccccc aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 aacggccggg gtctgggtgct tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

ES 2 428 218 T3

aagggggagc cgtcaacgc gggggacgca ggggcccctcg agcacgacaa ggectacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtcattt gggggcaacc tcgggogagc agtcttccag 360
gccaaagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
gcaaagaaga gaccggtaga gccgtcacct cagcgttccc ccgactcctc caagggcate 480
ggcaagaaag gccagcagcc cgccagaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca 540
gagtcagtcc ccgaccctca acctctcggg gaacctccag cagcgcctc tagtgtggga 600
tctggtagagc tggctgcagg cgggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggtgccgac 660
ggagtgggta atgcctcagg aaattggcat tgggattcca catggctggg cgacagagtc 720
attaccacca gcaaccgaac ctgggcccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccagtg aaactgcagg tagtaccac gacaacacct acttcggcta cagcaccctc 840
tgggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccaattct caccacgtga ctggcagga 900
ctcatcaaca acaactgggg attccggccc aagaagetgc ggttcaagct cttcaacatc 960
caggtcaagg aggtcacgac gaatgacggc gttacgacca tcgctaataa cettaccage 1020
acgattcagg tattctcggg ctcggaatac cagctgccgt acgtctcgg ctctgcgac 1080
cagggctgcc tgccctcgtt cccggcggac gtcttcatga ttctcagta cggctacctg 1140
actctcaaca atggcagtcg gtctgtggga cgttctcct tctactgcct ggagtacttc 1200
ccctctcaga tgctgagaac gggcaacaac tttagattca gctacagctt cgaggacgtg 1260
cctttccaca gcagctacgc acacagccag agcctggacc ggctgatgaa tcccctcctc 1320
gaccagtact tgtactacct ggccagaaca cagagtaacc caggaggcac agctggcaat 1380
cgggaactgc agttttacca gggcgggctt tcaactatgg ccgaacaagc caagaattgg 1440
ttacctggac cttgcttccg gcaacaaaga gtctccaaa cgctggatca aaacaacaac 1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa taccacctga acggcagaaa ctggttggtt 1560
aatcccggcg tcgccatggc aactcacaag gacgacgagg accgctttt cccatccage 1620
ggagtccctg tttttgaaa aactggagca actaacaaaa ctacattgga aaatgtgta 1680
atgacaaatg aagaagaaat tcgtcctact aatcctgtag ccacggaaga atacgggata 1740
gtcagcagca acttacaagc ggctaatact gcagcccaga cacaagttgt caacaaccag 1800
ggagccttac ctggcatggt ctggcagaac cgggacgtgt acctgcaggg tccatctgg 1860
gccaaagattc ctacacgga tggcaactt caccctctc cttgatggg cggttttggg 1920
cttaaacatc cgctctctca gatcctgatc aagaacactc ccgttccgc taatcctcg 1980
gaggtgttta ctctgcaa gtttgcctcg ttcacacac agtacagcac cggacaagtc 2040

ES 2 428 218 T3

agcgtggaaa tcgagtggga gctgcagaag gaaaacagca agcgcctggaa cccggagatt 2100
 caglacacct ccaactttga aaagcagact ggtgtggact ttgccgttga cagccagggg 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 gtctgggtgct tcttgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
 cagcagetgc aggcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcogagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
 gccaaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgtca gacggctcct 420
 ggaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgttctc cagactctc tacgggcac 480
 ggcaagaaag gccaacagcc cgcagaaaa agactcaatt ttggtcagac tggcgactca 540
 gagtcaagtc cagacctca acctctcgga gaacctcag cagcgcctc tgggtgggga 600
 cctaatacaa tggctgcagg cgggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggcgcgac 660
 ggagtgggta gttcctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
 atcaccacca gcaccgaac ctgggcccctg cccacctaca acaaccact ctacaagcaa 780
 atctccaacg ggacatcggg aggagccacc aacgacaaca cctacttogg ctacagcacc 840
 ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tttcaccag tgactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggtea aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgcaa taacctcacc 1020
 agcaccatcc aggtgtttac ggactcggag taccagctgc cgtacgttct cggetctgcc 1080
 caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtgttca tgattccca gtacggctac 1140
 ctaacactca acaacggtag tcaggcgtg ggacgtcct ccttctactg cctggaatac 1200
 tttccttcgc agatgctgag aaccggcaac aacttccagt ttacttacac cttcgaggac 1260
 gtgccttttc acagcagcta cgcccacagc cagagcttgg accggctgat gaatcctctg 1320
 attgaccagt acctgtacta cttgtctcgg actcaaaca caggaggcac ggcaaatagc 1380
 cagactctgg gcttcagcca aggtgggcct aatacaatgg ccaatcagc aaagaactgg 1440
 ctgccaggac cctgttaccg ccaacaacgc gtctcaacga caaccgggca aaacaacaat 1500

ES 2 428 218 T3

agcaactttg cctggactgc tgggaccaaa taccatctga atggaagaaa ttcattggct 1560
aatcctggca tcgctatggc aacacacaaa gacgacgagg agcgtttttt tcccagtaac 1620
gggatcctga tttttggcaa acaaaatgct gccagagaca atgcggatta cagcgatgtc 1680
atgctcacca gcgaggaaga aatcaaaacc actaacctg tggctacaga ggaatacggf 1740
atcgtggcag ataacttgca gcagcaaac accgctctc aaattggaac tgtcaacagc 1800
cagggggcct taccgggtat ggtctgagc aaccgggacg tgtacctgca ggtcccatc 1860
tgggccaaga ttccctcacac ggacggcaac ttccaccctg ctccgctgat gggcgctttt 1920
ggcctgaaac atcctccgcc tcagatcctg atcaagaaca cgctgtacc tgcggatcct 1980
ccgaccacct tcaaccagtc aaagctgaac tctttcatca cgcaatacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaggaaaaca gcaagcgtg gaaccocgag 2100
atccagtaca cctccaacta ctacaaatct acaagtgtgg actttgctgt taatacagaa 2160
ggcgtgtact ctgaaccccg cccattggc acccgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

<210> 16

<211> 2208

<212> ADN

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

<400> 16

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttgtgct tcttgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcagacaaa ggcttacgac 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
tccttacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag ccccctctgg tctgggaact 600
aatacgatgg ctccaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg cgcgcagga 660
gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggca cagagtcctc 720
accaccagca ccogaactg ggcctgccc acctacaaca accatctcta caagcaaatc 780
tcagccaat caggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac ccttggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac tttcaccac gtgactggca aagactcctc 900
aacacaact ggggatccg gcccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960

ES 2 428 218 T3

aaagaggcca cgcagaatga cggtagcagc acgattgcc aataccttac cagcacggtt 1020
 cagggtgtta ctgactcggg gtaccagctc ccgtagctcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
 tgccctccgc cgttcccagc agacgtcttc atggtagcac agtatggata cctcaccctg 1140
 aacaacggga gtcaggcagt aggacgtctc tcattttact gcctggagta ctttccttct 1200
 cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cctttgagga cgttccttcc 1260
 cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
 tacctgtatt acttgagcag aacaaacct ccaagcggaa ccaccacgca gtccaggctt 1380
 cagttttctc aggccggagc aagtgcatt cgggaccagt ctaggaactg gcttcctgga 1440
 ccttgttacc gccagcagc agtatcaaag acatctgcgg ataacaaca 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
 ctccaggca tggctcggca ggacagagac gtgtacctgc aggggccat ctgggcaaag 1860
 attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctcccctca tgggcggatt cggacttaa 1920
 caccctctc cacagattct catcaagaac accccgtac ctgcgaatcc ttcgaccacc 1980
 ttcagtgcgg caaagtttg tctttctc acacagtatt ccacgggca ggtcagcgtg 2040
 gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatcccga gatccagtac 2100
 acttcaact acaacaatc 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
 cagtgggtga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaac cgcagagcg gcataaggac 120
 gacagcagg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
 aaggagagc cggtaacga ggacagccc gcggccctcg agcagcaca ggctacgac 240
 cggcagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
 caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
 gccaaaaaga ggattcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420

ES 2 428 218 T3

```

ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gggagccag actctctctc gggaaaccgga 480
aaagcgggcc agcagcctgc aagaaagaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg cggcgcagga 660
gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggoga cagagtcatc 720
accaccagca cccgcacctg ggccttgccc acctacaaca accatctgta caagcaaatc 780
tccagccagt ctggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttctccccac gtgactggca aagactcatc 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcagcttca agctctttaa cattcaagtc 960
aaagaggtea cgcagaatga cggtagcagc acgattgcca ataaccttac cagcacggtt 1020
caggtgttta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tcggetcggc gcatcaagga 1080
tgcctcccg cgttcccagc agacgtcttc atgggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggca gtcaggcggg aggacgtctc tccttttact gcctggagta ctttcttct 1200
cagatgcttc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cctttgaaga cgttcttct 1260
catagcagct acgctcacag ccaaagtctg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacct ccaagcggaa ccaccacgat gtcaggctt 1380
cagttttctc aggcgggagc aagtgcattc cgggaccagt ctagaaactg gcttcttggg 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaag acagctgcgg acaacaaca cagtgattac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggaagag actctctggt gaatccgggc 1560
ccagctatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaaatatt ttctcagag cggggttctc 1620
atctttggaa aacaagactc gggaaaaact aatgtggaca ttgaaaaggg tatgattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctcc agagcggcaa cacacaagca gctacctcag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttccaggca tggctcggca ggacagagac gtgtacctgc aggggcccat ctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca tttteacccc tctcccctca tggcgggatt cggacttaa 1920
caccctctc cacaattct catcaagaac accccggtae ctgcgaatcc ttcgaccaet 1980
ttcagtgcgg caaagtttgc ttcttctatc acacagtact ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatccga aattcagtac 2100
acttccaact acaacaate tgttaatgtg gactttactg tggacactaa tgggtgtgat 2160
tcagagcctc gcccatttg caccagatcc ctgactcgtg atctgtaa 2208

```

<210> 18
 <211> 2217
 <212> ADN

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

ES 2 428 218 T3

<400> 18

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtggtagg acctgaaacc tggagcccc aagcccaagg ccaaccagea gaagcaggac 120
 gacggcgggg gtctgggtgt tectgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactogac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc gggggacgca ggggcccccg agcagacaa ggcttacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcaggttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
 gccaaagaag gggttctcga acctctcggg ctgggtgagg aagctgctaa gacggctect 420
 gaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc cggactcttc cagggccttc 480
 ggcaagaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca 540
 gagtcagtc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggccccctc tggctcggga 600
 tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660
 ggagtgggta gttctcagc aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
 atcaccacca gcacctgaac ctgggccccg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
 atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctactctgg ctacagcacc 840
 cctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgaactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggta aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatgccaa taaccttacc 1020
 agcagcagtc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctcggcg 1080
 caccagggtt gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcccc gtacggctac 1140
 cttacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttctt ccttctactg cctggaatat 1200
 tttccatctc aatgctgcg aactggaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac 1260
 gtgcctttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagttca caggaggaa tcaaggtacc 1380
 cagcaattgt tattttctca agctgggctt gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg 1440
 ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcga aaacaacaac 1500
 agcaactttg cttggactgg tgccacaaa tateacctga acggaagaga ctctttggta 1560
 aatcccgggtg tcgccatggc aaccacaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcaggt 1620
 ggagtcctga tgttcggaaa acaggggtgt ggaagagaca atgtggacta cagcagcgtt 1680
 atgctaacca gcgaagaaga aattaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacggg 1740
 gtggtggctg acaacttga gcaaaccaat acagggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc 1800

ES 2 428 218 T3

caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggccccatc 1860
 tgggccaaaga ttcctcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaata gggaggatth 1920
 ggactgaagc acccacctcc tcagatcctg atcaagaaca cgccgggtacc tgccgatcct 1980
 ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccagag 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 tcttgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgcac 180
 aagggagagc cggtaacga ggcagagcc ggggcccctg agcacgaca ggcctacgac 240
 cggcagctcg acagcggaga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cggcggagtt 300
 caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
 gcgaaaaaga ggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctctc gcggagccag actcctctc gggaaccgga 480
 aaagcggggc agcagcctgc aagaaaaaga ctgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
 tccgtacctg acccccagcc tctcagacag ccaccagcag cccccacaag tttgggatct 600
 actacaatgg ctacaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga 660
 gtgggtaatt cctcaggaat ttggcattgc gattcccaat ggctgggcca cagagtcac 720
 accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accaccttta caagcaaatc 780
 tccagccaat caggagcctc aaacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
 tattttgact tcaacagatt coactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcacc 900
 aacaacaact ggggatctcg acccaagaga ctcaacttca agctctttaa cattcaagtc 960
 aaagaggta cgcagaatga cggtagcag acgattgcca ataaccttac cagcacggtt 1020
 cagggtgtta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
 tgctccccgc cgtttccagc ggacgtcttc atgggtccac agtatggata cctcacctg 1140
 aacaacggga gtcaggcggg aggacgtctt tccttttact gctggagta ctttctctt 1200
 cagatgctgc gtactggaaa caactttcag ttcagctaca cttttgaaga cgtgcctttc 1260

ES 2 428 218 T3

cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcggtga tgaatcctct gatcgaccag 1320
 tacctgtatt atcctaacag aacacaaaaca gctagtgga ctcagcagtc tcggctactg 1380
 tttagccaag ctggaccac aagcatgtct cttcaagcta aaaactggct gcctggaccg 1440
 tgttatcgcc 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
 cctgggatgg tgtggcagga tcgagacgtg tacctgcagg gaccatttg ggccaagatt 1860
 cctcacaccg atggacactt tcatecttct ccaactgatg gaggttttgg actcaaacac 1920
 ccgctcctc agattatgat caaaaacact cccgttccag ccaatcctcc cacaaactc 1980
 agttctgcca agtttgcttc ctctatcaca cagtattcca cgggacaggt cagcgtggag 2040
 atcgagtggg agctgcagaa ggagaacagc aaacgctgga atcccgaat tcagtacact 2100
 tccaactaca acaaatctgt taatgtggac ttactgtgg aactaatgg tgtgtattca 2160
 gagcctcgcc ccattggcac cagatacctg actcgtaatc 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 tggagccccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac 120
 gacggccggg gtctgggtgct tccctggctac aagtaacctg gacccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcagacaa ggcctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgctgtata accacgccga cgcagagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggggcagc agtcttccag 360
 gccagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc ccgactcctc cacgggcate 480
 ggcaagaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca 540
 gagtcagtcc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggccctc ttggtctggga 600
 tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660
 ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720

ES 2 428 218 T3

atcaccacca gcaccogaac ctgggacctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
 atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
 cctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggcca aggaggteac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcgcaa taaccttacc 1020
 agcagcattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctccgag 1080
 caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac 1140
 cttacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttctt ccttctactg cctggaatat 1200
 tttccatctc aatgctgcg aactggaaac aattttgaa tcagctacac cttcgaggac 1260
 gtgcctttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagtcga caggaggaac tcaagggtacc 1380
 cagcaattgt tattttctca agctgggctt gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg 1440
 ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcga aaacaacaac 1500
 agcaactttg cttggactgg tcccacaaa taccacctga acggaagaga ctctttggtc 1560
 aatcccgggt tggccatggc aaccacaaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgagt 1620
 ggagtccctg tgtttggaaa acaggggtct ggaagagaca atgtggacta cagcagcgtt 1680
 atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaacctg tagccacaga acaatcgggt 1740
 gtggtggctg ataacttgca gcaaaccaat acggggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc 1800
 caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggcccac 1860
 tgggccaaga ttctcaccac ggacggcaac ttccaccctt caccgcta at gggaggattt 1920
 ggactgaagc acccaccctc tcagatctg atcaagaaca cgcgggtacc tgcggatcct 1980
 ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgtgg aatcagatg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
 attcagtaca cttcaacta ctacaatct 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
 gagtgggtgg acttgaacc tggagccccc aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gcctgggtct tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180

ES 2 428 218 T3

aaggggggagc ccgtaacgc gggggacgca ggggcccctcg agcagcacia ggccctacgac 240
cagcagctcg aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcagagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccaaagaagc gggttctcga acctctcggc ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccagtaga gcagtcaccc caagaaccag actcctctctc gggcatcggc 480
aagaaaggcc aacagcccgc cagaaaaaga ctcaattttg gccagactgg cgactcagag 540
tcagttccag acctcaacc tctcggagaa cctccagcag cgcctctgg tgtgggacct 600
aatacaatgg ctgcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgcagcagga 660
gtgggtagtt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcca cagagtcac 720
accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caagcaaatc 780
tccaacggga catcgggagg agccaccaac gacaacacct acttcggcta cagcaccctc 840
tgggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccaatttt caccacgtga ctggcagcga 900
ctcatcaaca acaactgggg attcgggccc aagagactca gcttcaagct cttcaacatc 960
caggtcaagg aggtcacgca gaatgaaggc accaagacca tcgccaataa cctcaccagc 1020
accatccagg tgtttacgga ctcggagtac cagctgccgt acgttctcgg ctctgcccc 1080
cagggctgcc tgccctcgtt cccggcggac gtgttcatga ttccccagta cggctacct 1140
acactcaaca acggtagtca ggccgtggga cgctctctct tctactgcct ggaatacttt 1200
ccttcgcaga tgctgagaac cggcaacaac ttccagtta cttacacctt cgaggacgtg 1260
cctttccaca gcagctacgc ccacagccag agcttggacc ggctgatgaa tctctgatt 1320
gaccagtacc tgtactactt gtctcggact caaacaacag gaggcagggc aaatacgcag 1380
actctgggct tcagccaagg tgggcctaat acaatggcca atcaggcaaa gaactggctg 1440
ccaggacct gttaccgcca acaacgcgtc tcaacgacia cggggcaaaa caacaatagc 1500
aactttgctt ggactgctgg gaccaaatac catctgaatg gaagaaatc attggcta 1560
cctggcatcg ctatggcaac acacaagac gacgaggagc gttttttccc agtaacggga 1620
tctgtttttt ggcaacaaaa tgctgccaga gacaatgcgg attacagcga tgtcatgctc 1680
accagcagag aagaaatcaa aaccactaac cctgtggcta cagaggaata cggtatcgtg 1740
gcagataact tgcagcagca aaacacggct cctcaaatg gaactgtcaa cagccagggg 1800
gccttaccgg gtatggctcg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggctc catctgggct 1860
aagattcctc acacggacgg caacttccac ccgtctccgc tgatgggagg ctttggcctg 1920
aaacatctct cgctcagat cctgatcaag aacacgcctg tacctgagga tctccgacc 1980
accttcaacc agtcaagct gaactcttct atcagcfaat acagcaccgg acaggtcagc 2040

ES 2 428 218 T3

gtggaaattg aatgggagct acagaaggaa aacagcaagc gctggaacce cgagatccag 2100
 tacacctcca actactacaa atctacaagt gtggactttg ctgttaatac agaaggcgty 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
 gagtgggtggg acctgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gtctgggtct tcttggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata atcacgccga cgcagagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtctccag 360
 gccaaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaga gaccggtaga gccgtcacca cagcgttccc cegactctc cacgggcate 480
 ggcaagaaag gccagcagcc cgcagaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca 540
 gagtcagtc cgcacctca acctatcgga gaacctccag cagcgcctc tagtgtggga 600
 tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcga ccaatggcag acaataacga aggtgccgac 660
 ggagtgggta gttctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
 atcaccacca gcacctgaac ctgggcccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
 atctccaacg ggacctcggg aggcagcaac aacgacaaca cctactttgg ctacagcacc 840
 ccttgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggtea aagaggteac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgccaa taacctcacc 1020
 agcaccatcc aggtgtttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctctgcc 1080
 caccagggct gcctgcctcc gtteccggcg gacgtcttea tgattcctca gtacggetac 1140
 ctgactctca acaacggtag tcaggccgtg ggacgtcct cctctactg cctggagtae 1200
 ttcccctctc agatgetgag aacgggcaac aacttttctc tcagctacac ttctgaggac 1260
 gtgcctttcc acagcageta cgcgcacagc cagagtttg acaggctgat gaatcctctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cctgtcaaga acccagteta cgggaggcac agcgggaacc 1380
 cagcagttgc tgttttctca gcccggcct agcaacatgt cggctcaggc cagaaactgg 1440
 ctgcctggac cctgctacag acagcagcgc gtctccacga cactgtcgca aaacaacaac 1500

ES 2 428 218 T3

```

agcaactttg cctggactgg tgccaccaag tatcatctga acggcagaga ctctctggtg 1560
aatccggggcg tcgccatggc aaccaacaag gacgacgagg accgcttctt cccatccagc 1620
ggcctcctca tgtttgcaa gcagggagct ggaaaagata acgtggacta tagcaacgtg 1680
atgctaacca gcgaggaaga aatcaaggcc accaaccocg tggccacaga acagtatggc 1740
gtggtggctg ataacctaca gcagcaaac accgctccta ttgtgggggc cgtaacagc 1800
cagggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca ggtcctatt 1860
tgggccaaga ttctcacac agatggcaac ttcaaccogt ctctttaa gggcggcttt 1920
ggacttaaac atccgctcc tcagatcctc atcaaaaaca ctctgttcc tgcggatcct 1980
ccaacagcgt tcaaccaggc caagctgaat tctttcatca cgcagtacag caccggacaa 2040
gtcagcgtgg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaagcgtg gaaccagag 2100
attcagtata ctccaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt taatactgag 2160
ggtgttact 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
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

```

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

```

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 2 428 218 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
 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
 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
 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 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 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

```

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 2 428 218 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			

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 T3

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	Ala	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	Val	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	Glu	Thr	Ala	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				

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

530 535 540

Phe Gly Lys Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp Tyr Ser Asp 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 Glu Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Thr Ala
 580 585 590

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

Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser 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 Ser 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> 32
- <211> 735
- <212> PRT
- <213> proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.13
- <400> 32

5

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

ES 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 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 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

ES 2 428 218 T3

			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					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			
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					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> 34

<211> 738

<212> PRT

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

<400> 34

ES 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

<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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

<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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

370 375 380

Gly Ser Gln Ala Leu 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 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 Val
 435 440 445

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

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

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

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

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

Asp Asp Asp Asp Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly
 530 535 540

Lys Gln Gly Ala Gly Asn Asp Gly Val Asp Tyr Ser Gln Val Leu Ile
 545 550 555 560

Thr Asp Glu Glu Glu Ile Lys Ala Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu
 565 570 575

Tyr Gly Ala Val Ala Ile Asn Asn Gln Ala Ala Asn Thr Gln Ala Gln
 580 585 590

Thr Gly Leu Val His Asn Gln Gly Val Ile 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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

	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					

ES 2 428 218 T3

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 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

ES 2 428 218 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 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 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 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 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 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 2 428 218 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					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	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					480	
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Phe	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Leu	Asp	
				485					490					495		

ES 2 428 218 T3

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

ES 2 428 218 T3

<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 2 428 218 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

ES 2 428 218 T3

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

- 5 1.- Un vector de virus adeno-asociado (AAV) que tiene una cápside AAVrh48 (rh48.2) modificada, comprendiendo dicha cápside modificada la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, la cual ha sido modificada para que contenga una asparagina en la posición 304 de residuo de aminoácido, que de forma nativa es una serina.
- 10 2.- El vector de AAV conforme a la reivindicación 1, en el que la cápside AAVrh48 está además modificada para que contenga un ácido glutámico en la posición 217 de residuo de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, que de forma nativa es una lisina.
- 3.- El vector de AAV conforme a la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que dicho vector 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.
- 15 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 AAVrh48 modificada, que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, la cual ha sido modificada para que contenga una asparagina en la posición 304 de residuo de aminoácido, que es de forma nativa una serina.
- 20 7.- La molécula de ácido nucleico conforme a la reivindicación 6, en la que la cápside AAVrh48 está además modificada para que contenga un ácido glutámico en la posición 217 de residuo de aminoácido de SEQ ID Núm. 44, que es de forma nativa una lisina.

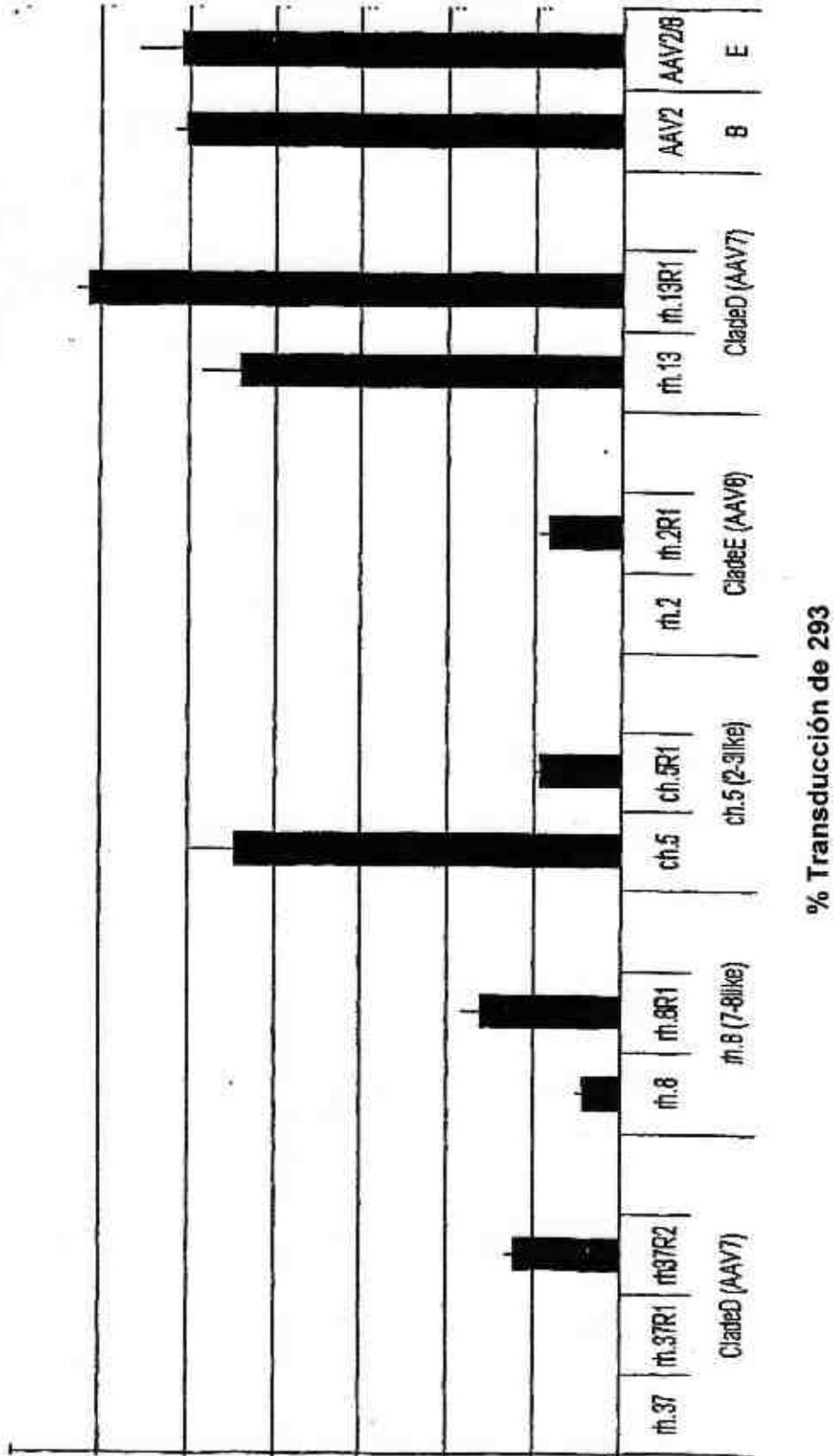
25

30

35

40

Fig. 1 – Transducción de lisato *In Vitro* de singletón



FIGs. 2A- 2C

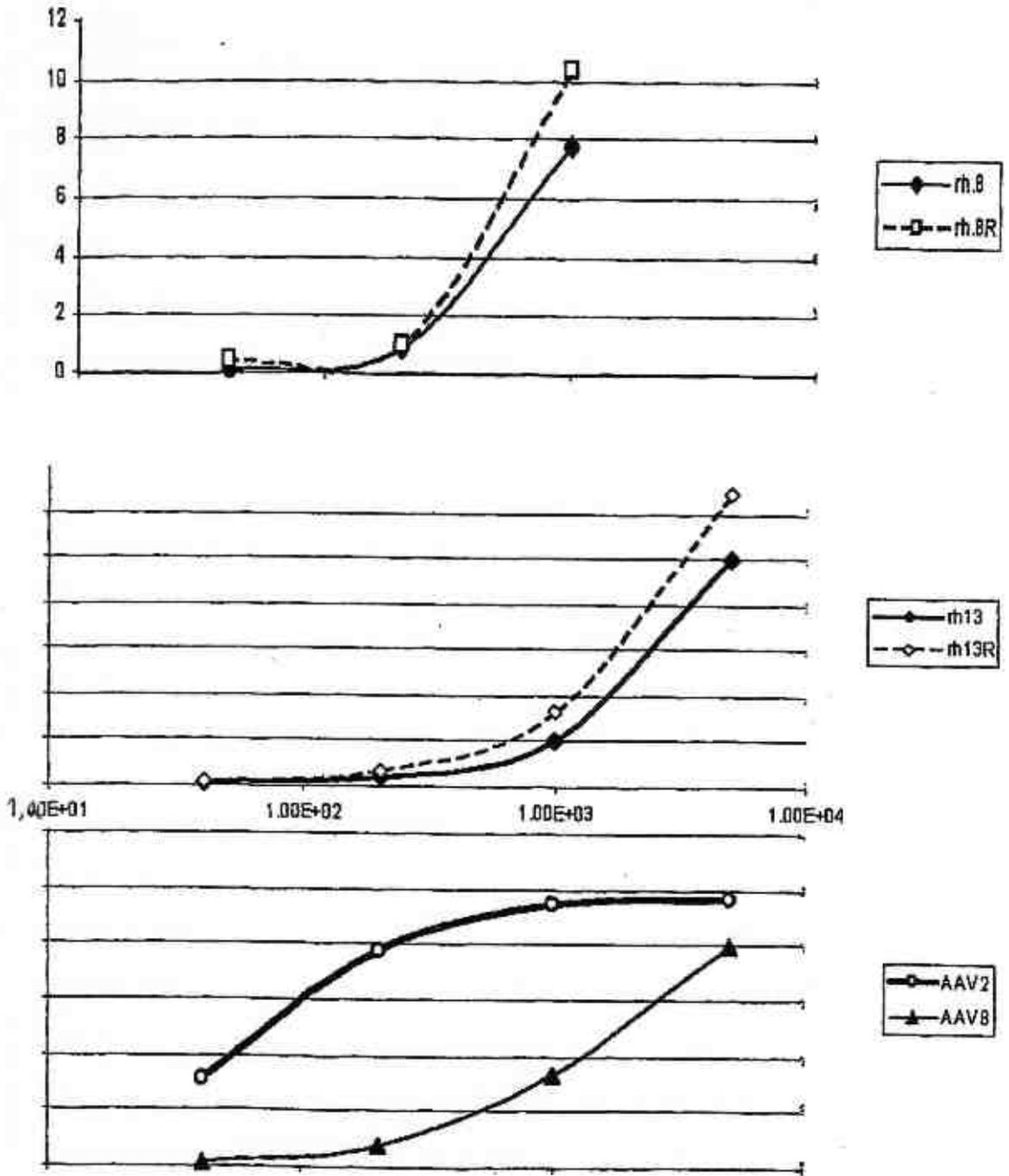
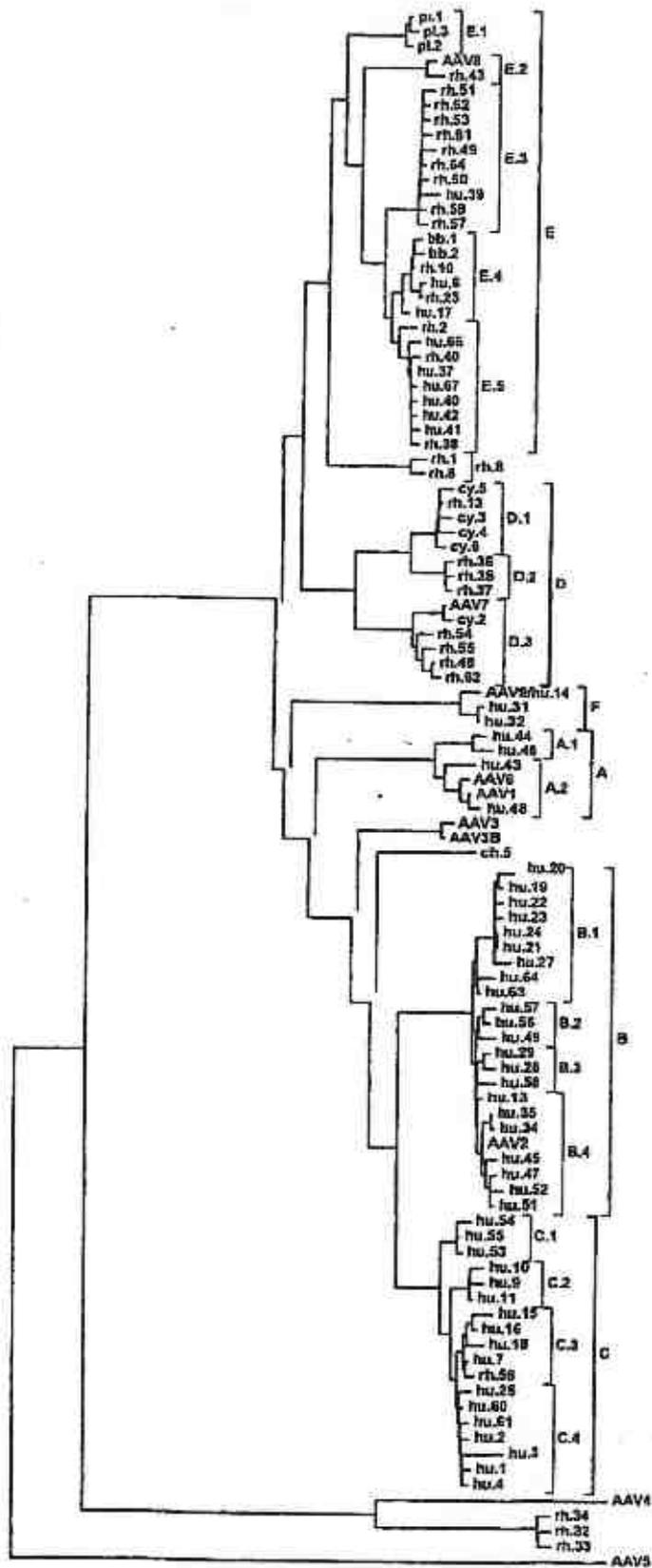


Fig. 3



	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
AAV2
cy.5	ggcagacg	ccggccctc	gagcagca	aaagcctac	gacgacg	ccggcagct	gacagcgg	agcagcag	cccgtaacc	ctcaagta
rh.10	g.....	gag.....
rh.13	a.....	g.....	gcg.....
AAV1	g.....
AAV3	g.....
AAV6	g.....
AAV7	g.....
AAV8	g.....
hu.13	g.....
hu.26	g.....
hu.37	g.....
hu.53	g.....
rh.39	g.....
rh.43	g.....
rh.46	g.....
AAV2
cy.5	caggagc	ccctaaaga	gatacgtc	tttgggga	acctcggg	agcagcag	ctctccag	ggcgaaga	agaggg	ttcttga
rh.10
rh.13
AAV1
AAV3
AAV6
AAV7
AAV8
hu.13
hu.26
hu.37
hu.53
rh.39
rh.43
rh.46

FIG. 4B

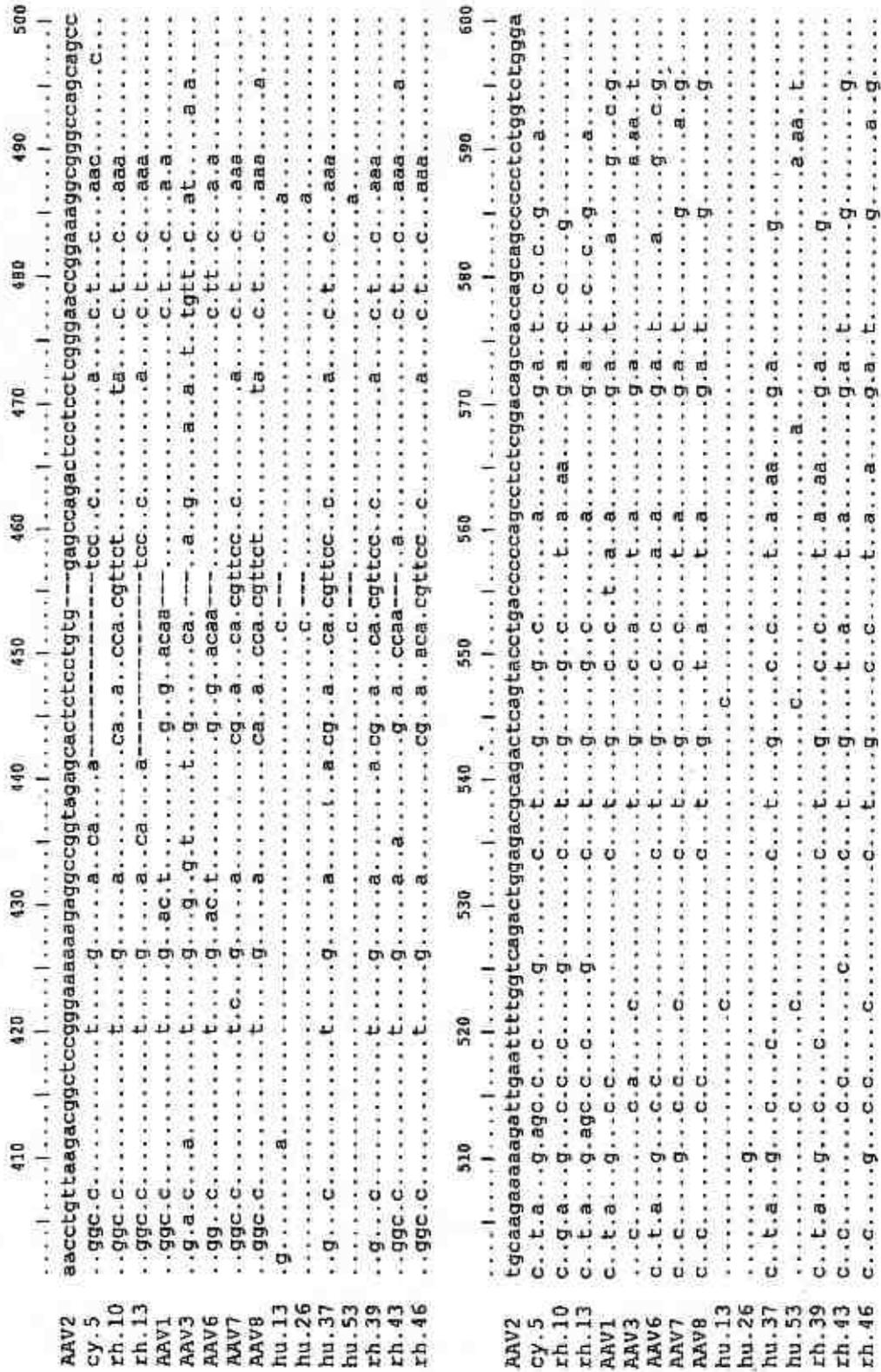


FIG. 4C

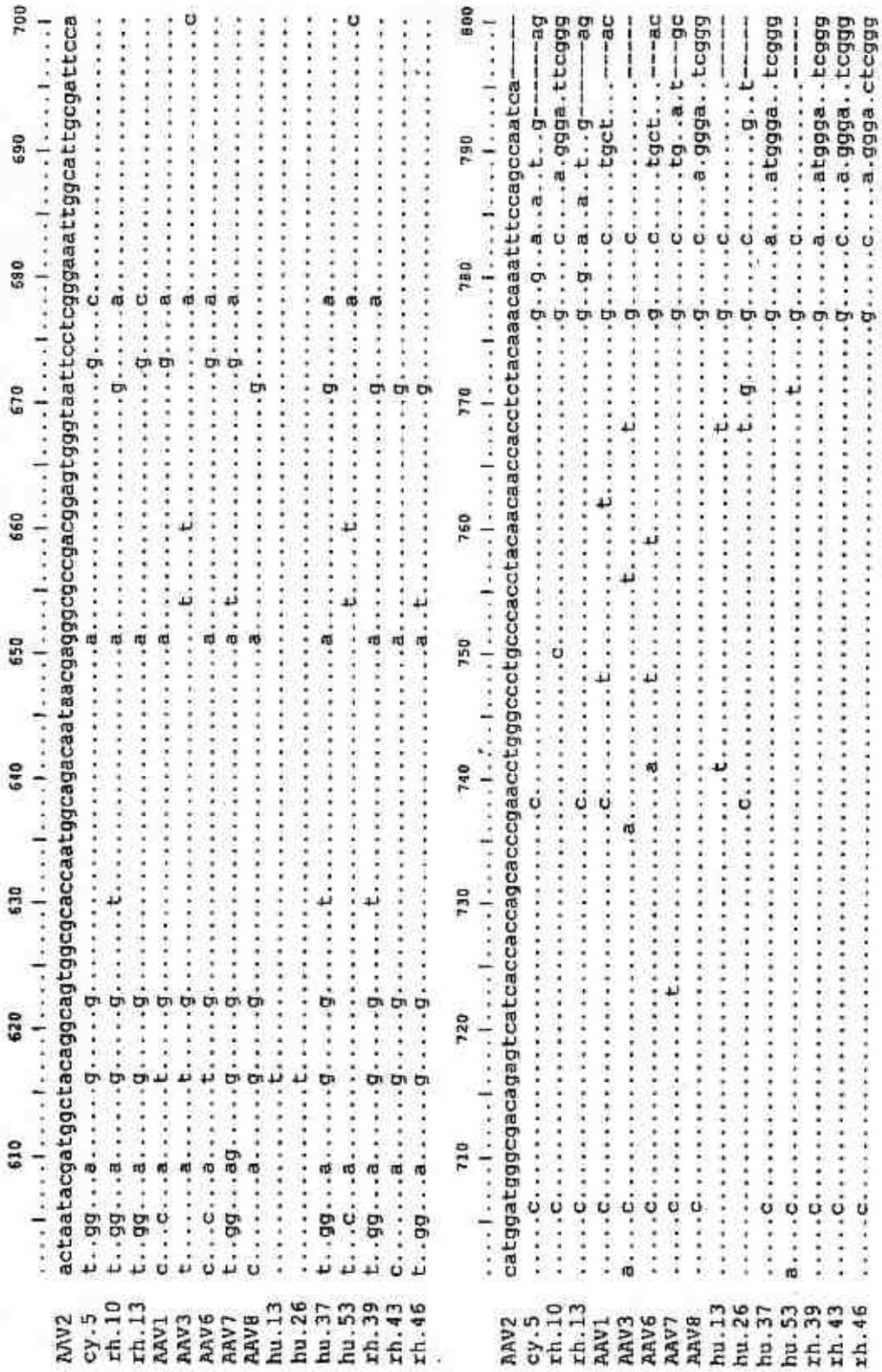


FIG. 4D

	1010	1020	1030	1040	1050	1060	1070	1080	1090	1100
AAV2
cy.5	cgattgcc	aatacc	agcagc	ggttcagg	tttactg	actcag	ctccag	ctccg	ctccg	ctccg
rh.10
rh.13
AAV1
AAV3
AAV6
AAV7
AAV8
hu.13
hu.26
hu.37
hu.53
rh.39
rh.43
rh.46

	1110	1120	1130	1140	1150	1160	1170	1180	1190	1200
AAV2
cy.5	gttcocag	cagctt	ctcatg	gtgcca	gattgg	atacct	ccacc	ctgaa	caacgg	gagtc
rh.10
rh.13
AAV1
AAV3
AAV6
AAV7
AAV8
hu.13
hu.26
hu.37
hu.53
rh.39
rh.43
rh.46

FIG. 4F

	1210	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280	1290	1300
AAV2	tttccttcagatgctggtaccgggaacaactttacottcagctacacttttgaggacgttcctttccacagcagctacgctcacagccagagctctgg									
cy.5a.a.g.c.g.t.....gaa.....c.....a.g.....g.....t.g.....a.c.....									
rh.10a.a.g.c.....cag.....g.....t.g.....g.....a.c.....									
rh.13a.a.g.c.t.....gaa.....c.....a.g.....t.g.....g.....c.....									
AAV1a.a.g.c.....c.....c.....a.g.....t.g.....g.....c.....									
AAV3aa.g.t.....t.....ccaa.....t.c.c.....t.a.....t.....g.....t.....									
AAV6a.a.g.c.t.....t.....c.c.....c.c.....g.....g.....g.....c.....									
AAV7a.a.g.c.....gag.....gc.c.....c.....g.....g.....a.....c.....									
AAV8a.a.....c.....ccag.t.ct.....c.c.....g.....c.....c.....ct.....									
hu.13t.....c.....c.....c.....a.....t.....t.....t.....									
hu.26a.....a.t.....t.gaa.....c.c.....g.....g.....a.....ct.....									
hu.37t.....t.....cag.....a.....g.....g.....t.....t.....									
hu.53a.....a.t.....t.gaa.....c.c.....c.c.....g.....g.....a.....ct.....									
rh.39g.....a.a.....c.....ccag.t.ct.....c.c.....g.....g.....c.....ct.....									
rh.43a.a.g.c.....t.....c.....c.....c.....g.....g.....c.....ct.....									
rh.46a.a.g.c.....t.....c.....c.....c.....g.....g.....c.....ct.....									

	1310	1320	1330	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400
AAV2	accgtctcatgactctcctcctcagaccagctacctgtattacttgagagaacaac---actccaagtggaaaccaccacgcagtcacaggtcagttcagtttcc									
cy.5g.g.....c.....c.....c.g.c.g.c.g.c.gagc.....a.gg.g.....t.cacaaggga.....g.....cca									
rh.10g.g.....c.....c.....c.ctc.g.....tc.g---t.ca.gg.a.....t.g.aggaactcagca.t.g.ta.....									
rh.13g.g.....c.....c.....c.g.c.g.c.g.c.gagc.....a.gg.g---t.cacaaggga.....g.....cca									
AAV1g.g.....a.....a.....c.....a.....tc.a---a.agtcc.....gtg.caaa.caaggact.g.t.....ag									
AAV3t.t.t.....t.....c.c.c.a.....gc.agga.aa.ctc.....a.....ac.a.....c.....g.tt.....ag									
AAV6g.g.....c.....c.....c.a.....tc.g---a.agtcc.....gtg.caaa.caaggact.g.t.....ag									
AAV7g.g.....c.....c.....c.g.c.....c.gagt.ac.....g.a.c.c.ag.tggca.tcgggaa.g.....a									
AAV8g.g.....g.t.....c.....tctc.g.....tc.a---aa.g.a.c.c.gg.a.atac.cag.ct.gggc.cag									
hu.13c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....									
hu.26a.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									
hu.37a.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									
hu.53t.g.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									
rh.39a.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									
rh.43g.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									
rh.46a.g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....									

FIG. 4G

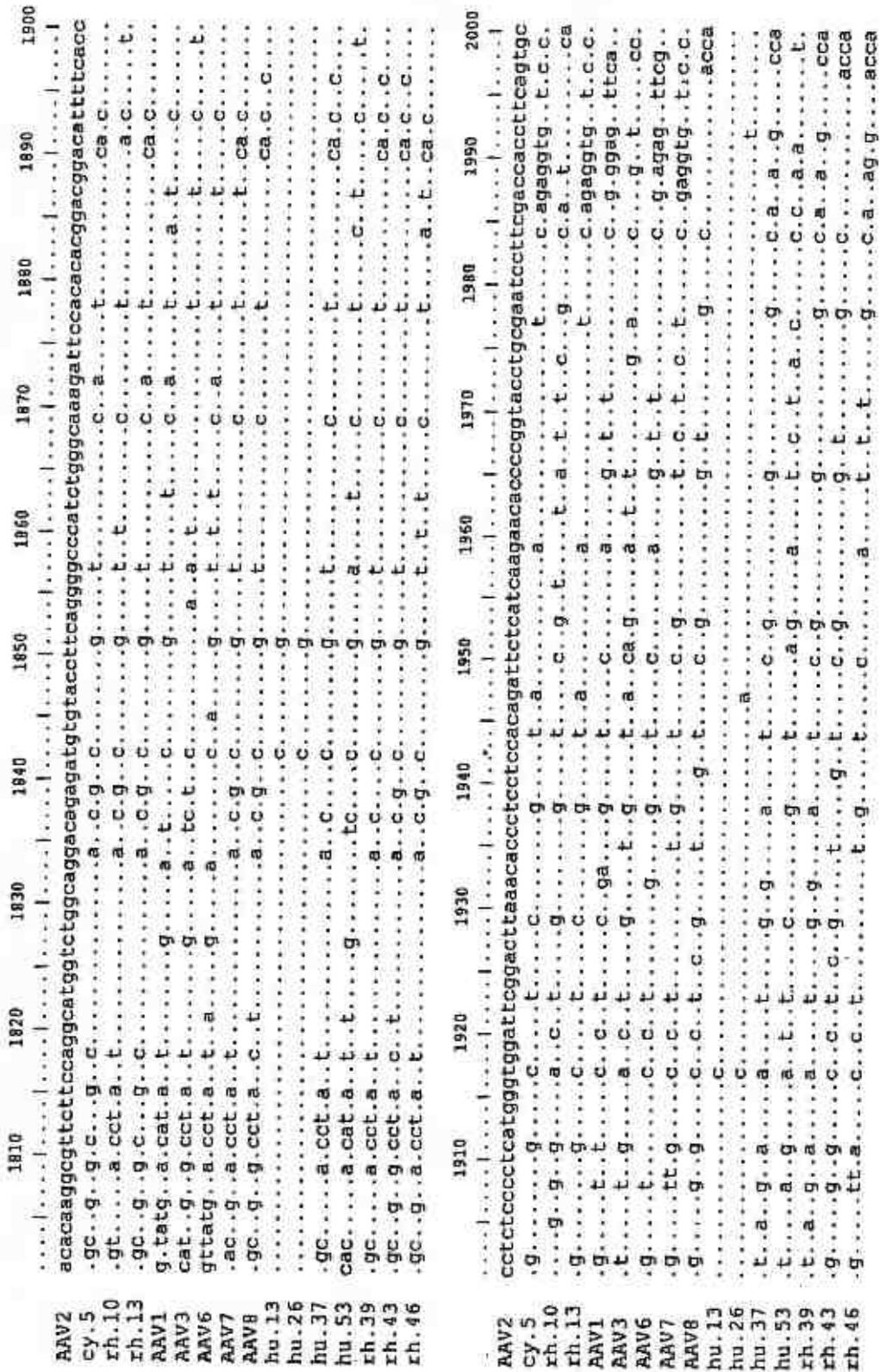


FIG. 4.I

	2210	2220

AAV2	acctgactogtaaatctgtaa	
cy.5c.c.....c.....	
rh.10c.c.....	
rh.13c.c.....c.....	
AAV1t.c...ccc.....	
AAV3	.t.c...a...a...ct...--	
AAV6c.c...ccc.....	
AAV7c.c.....	
AAV8c.c.....	
hu.13	
hu.26	
hu.37c.c.....	
hu.53	
rh.39c.c.....	
rh.43c.c.....	
rh.46c.c.....	

FIG. 4L

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
 AAV2 MAADG Y L P D W L E D T L S E G I R Q W W K L K R G P P P K P A E R H K D D S R G L V L P G Y K Y L G P F N G L D K G E P V N E A D A A L E H D K A Y D R Q L D S G D N P Y L K Y N H A D A E F
 cy.5 GN. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. R. K. E. Q.
 rh.10 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.
 rh.13 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. K. E. Q.
 AAV1 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.
 AAV3 N. E. A. V. Q. A. N O O K Q. G. G. Q. K. A. R.
 AAV6 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.
 AAV7 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. N G. A. Q. K. A. R.
 AAV8 N. E. A. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. Q. A. R.
 hu.13
 hu.26
 hu.37 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.
 hu.53
 rh.39 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.
 rh.43 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. E. A. R.
 rh.46 N. E. D. A. K. A. N O O K Q. G. A. Q. K. A. R.

110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
 AAV2 Q E R L K E D T S F G C N L G R A V F O A K K R V L E P L C L V E E P V K T A P G K K R F V E H S P V - E P D S S G T G K A G Q Q P A R K R I N F G Q T G D A D S V D F Q P L G Q P P A P S G L G
 cy.5 Q. GA. I. S. T. I. N. P. K. K. SE. E.
 rh.10 Q. GA. P. QRS. T. I. K. K. SE. I. E. G.
 rh.13 Q. GA. I. S. T. I. K. K. K. SE. E.
 AAV1 Q. GA. Q. Q. I. T. K. SE. E. T. AAV.
 AAV3 Q. I. AA. GA. DQ. Q. V. S. K. SE. E. TS.
 AAV6 Q. GA. F. Q. I. T. K. SE. E. T. AAV.
 AAV7 Q. GA. A. P. QRS. T. I. K. SE. E. SV.
 AAV8 Q. GA. P. QRS. T. I. K. SE. E. V.
 hu.13 I.
 hu.26 I.
 hu.37 Q. AA. P. QRS. T. I. K. K. SE. I. E. G.
 hu.53 Q. AA. P. QRS. T. I. K. K. SE. R. TS.
 rh.39 Q. GA. Q. I. K. SE. I. E. G.
 rh.43 Q. GA. P. QRS. T. I. K. SE. E. V.
 rh.46 Q. GA. P. QRS. T. I. K. SE. I. E. SV.

FIG. 5A

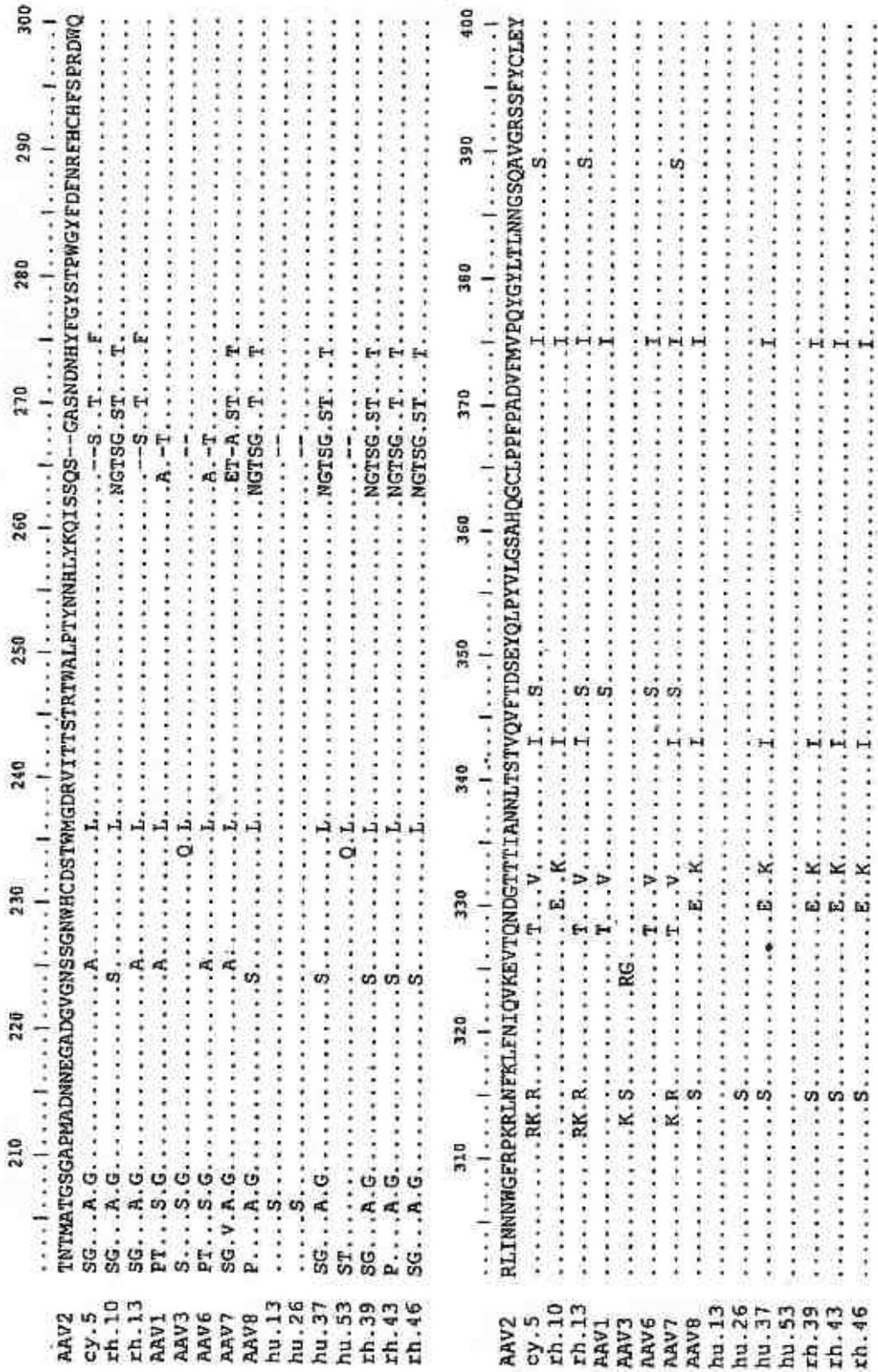


FIG. 5B

	510	520	530	540	550	560	570	580	590	700																		
AAV2	TQGLPGM	VQDRD	VYLGQ	PIWAKI	PHTDGH	PHSP	PLMG	FG	LKHPP	QILIK	NTFP	ANP	STF	SA	KFA	SFT	QY	STG	QV	SVE	IE	WEL	QK	EN	S	KRW	NP	
cy.5	S..A...	N.....																										
rh.10	S..A...	N.....																										
rh.13	S..A...	N.....																										
AAV1	AM..A..	N.....																										
AAV3	H..A...	N.....																										
AAV6	VM..A..	N.....																										
AAV7	N..A...	N.....																										
AAV8	S..A...	N.....																										
hu.13
hu.26
hu.37	S..A...	N.....																										
hu.53	H..A...	N.....																										
rh.39	S..A...	N.....																										
xh.43	S..A...	N.....																										
rh.46	S..A...	N.....																										

	710	720	730	740					
AAV2	EIQYTS	NYNK	SVNV	DFV	DTNG	VYSE	PRPI	GTRY	LTRNL*
cy.5
rh.10	A..N..	E..A..	NNE..	T.....
rh.13	Y..T..	A..N..	D..T.....
AAV1	A..N..	E..A..	NNE..	T.....
AAV3	V.....	A..A..	N..L..	T.....
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

```

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100
rh.13 MAADGYPDWLEDNLSEGIREWDLKPGAPKPKANQQDDGRGLVLPYKYLGPFNGLDKGEPVNEADAALAEHDKAYDKLEQGDNPYLKYNHADAEEF
rh.2 .....
rh.37 .....
rh.8 .....
hu.29 T.....Q.K...P.P.PAERHK.S.....
rh.64 .....

110 120 130 140 150 160 170 180 190 200
rh.13 QERLQEDTSFGGNLGRAVFOAKKRVLEPLGLVEEGAKTAPGKKRPIE-----SPDSSTGIGKKGQQPAKKLNFQGTGDSSEVDPQPLGEPPEAPEGSLG
rh.2 .....
rh.37 .....
rh.8 .....
hu.29 K.....V.PSPQR.....D-----V.QSPQ-E...S...T.....R.....
rh.64 .....V.HSP-AE...S.T.S.N...R.R...D...Q.....V.PSPQR.....R.R.....I...SV.

210 220 230 240 250 260 270 280 290 300
rh.13 SGTMAAGGAPMADNNEGADGVGNASGNWHCDSTWLGSRVITTSIRWALPTYNNHLYKQIS-SQS-GATNDNHFFGYSITPWGYDFNRFHCHFSERDWQ
rh.2 .....
rh.37 .....
rh.8 .....
hu.29 .....SS.....SS.....M.....NGT.G.S...TY.....S.S...Y.....NGT.G.S...TY.....-SQS.S...Y.....NGT.G.S...TY.....
rh.64 .....

310 320 330 340 350 360 370 380 390 400
rh.13 RLINNNWGFRRKLRFKLENIQVKEVTINDGVTTIANNLTSTIQVSDSEYQLPYVLGSAHQGLPPEFADVFMIPQYGLTLNNGSQSVGRSSFYCLEY
rh.2 .....
rh.37 .....
rh.8 .....
hu.29 .....Q.E.TK.....V.....E.TK.....V.T...V.....Q.I...V.T...V.....Q.E.TK.....T.....Q.E.TK.....T.....
rh.64 .....

```

FIG. 6A

