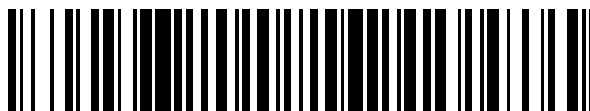


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 143**

51 Int. Cl.:

C12N 15/864 (2006.01)

C12N 7/00 (2006.01)

A61K 35/76 (2006.01)

A61K 48/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2006 E 10184600 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2383346**

54 Título: **Cápsides de AAVrh.64 modificado, 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:
18.12.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

DE PABLOS RIBA, Julio

ES 2 525 143 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 AAVrh.64 modificado, 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 lineal de cadena simple de 4,7 kilobases (kb) a 6 kb. El virus se asigna al género, *Dependovirus*, debido a que el virus fue descubierto como contaminante en poblaciones de adenovirus purificados. El ciclo de vida del AAV incluye una fase latente en la que los genomas de AAV, tras la infección, son el sitio específicamente integrado en cromosomas anfitrión, y una fase infecciosa en la que, a continuación de la infección ya sea por adenovirus o ya sea por virus de herpes simplex, los genomas integrados son posteriormente rescatados, replicados y empaquetados en virus infecciosos. Las propiedades de no patogenicidad, amplia gama de infectividad de anfitrión, incluyendo las células que no se dividen, y la integración cromosómica potencial específica del sitio, hacen que el AAV sea una herramienta atractiva para transferencia de gen.

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

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

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

Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona, en un aspecto, un vector de virus adeno-asociado (AAV) que comprende una cápside de AAVrh32/33 que tiene la secuencia de aminoácido SEQ ID Núm. 2, en la que 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.

30 El producto de gen puede ser, por ejemplo, un inmunógeno o un antígeno. En realizaciones particulares, el producto de gen se deriva de un inmunógeno o un antígeno viral.

El vector puede ser para uso en el suministro de un producto de gen a una célula anfitrión.

La invención se extiende también a una composición que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un vector de AAV según se describe.

35 La invención se extiende además a una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cápside de AAVrh32/33, que tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 2.

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

Breve descripción de los dibujos

40 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 detrás del nombre del vector con, si está presente, un número para indicar el número de mutaciones realizadas.

45 Las Figuras 2A-2C son gráficos lineales que ilustran la titulación de vectores de AAV sobre células 293 en multiplicidades de rango de infección desde 10^1 a 10^4 , con una comparación entre rh.8 parental y rh.8 corregido en singletón (rh.8R) en la Figura 2A, rh.37 parental y rh.37 modificado (Figura 2B), y AAV2 y AAV8 en la Figura 2C. Como control, está presente una titulación similar de AAV2 y AAV2/8 eGFP que expresa el vector. El porcentaje (%) de células positivas de eGFP se presenta en 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.

50 Las Figuras 4A-4K son un alineamiento de las 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], hu.39 [SEQ ID Núm. 20], rh.43 [SEQ ID Núm. 21], y rh.46 [SEQ ID Núm. 22].

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

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

Descripción detallada de la invención

La presente invención fue concebida usando el "método de singletón" de la solicitante, el cual tiene como objetivo mejorar la producción de empaquetamiento, eficacia de transducción, y/o eficacia 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 constituye también el objeto de la solicitud de Patente Europea núm. 06749685.1 (de la que deriva la presente solicitud por división).

Según se utiliza a través de la presente descripción y de las reivindicaciones, los términos "comprendiendo" e "incluyendo" son inclusivos de otros componentes, elementos, integradores, etapas y similares. A la inversa, el término "consistiendo" y sus variantes son excluyentes de otros componentes, elementos, integradores, etapas y similares.

Método de singletón

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

El AAV seleccionado para modificación según el método, es uno para el que resulta deseable incrementar una cualquiera o más de las tres propiedades funcionales siguientes de AAV, a saber, empaquetamiento en la partícula viral que tiene la cápside de la secuencia de AAV seleccionada, incremento de la eficacia de transducción, o incremento de la 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 más baja que otro AAV relacionado cercanamente. En otro ejemplo, el AAV parental puede tener una eficacia de transducción más baja en comparación con AAVs relacionados cercanamente. 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 cercanamente. En otros ejemplos, el AAV parental está caracterizado por una función adecuada en cada una de esas categorías, pero una o más áreas de función incrementada si se desea.

De ese modo, el método proporciona una librería de AAVs funcionales, cuyas secuencias van a ser comparadas con el AAV (parental) seleccionado. Adecuadamente, la librería contiene AAVs que tienen una función deseada que es el objetivo a mejorar en el AAV parental seleccionado. En otras palabras, cada una de las secuencias de la librería de AAVs funcionales se caracteriza 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 o célula objetivo seleccionada 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 se caracteriza por la capacidad para producir partículas virales con eficacia de empaquetamiento y transducción mayor o equivalente a la de uno cualquiera de AAV1, AAV2, AAV7, AAV8 o AAV9. La función puede ser evaluada en un escenario de pseudotipado con ITRs de AAV2 rep y de AAV2. De ese modo, se puede construir un AAV parental alterado usando técnicas convencionales y el vector de AAV se considera funcional si el virus se produce a partir del AAV parental en títulos de al menos el 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, se puede construir un AAV parental de tal modo que contenga un gen marcador que permita una detección fácil del virus. Por ejemplo, el AAV contiene eGFP u otro gen que permita detección fluorescente. Donde el AAV contiene CMV-eGFP, cuando el virus producido a partir de la cápside de AAV parental alterada es transducido en células 293 en una multiplicidad de infección de 10^4 , se demuestra la función donde la eficacia de transducción es mayor del 5% de fluorescencia GFP del total de las células en un contexto en que las células fueron pretratadas con adenovirus tipo 5 humano de tipo natural en una multiplicidad de infección de 20 durante 2 horas.

Adecuadamente, una librería se compone de al menos tres o al menos cuatro secuencias de cápside de AAV funcionales 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 algunos ejemplos, están representados tres, cuatro, cinco, seis o más clados.

Un "clado" es un grupo de AAVs que están relacionados filogenéticamente entre sí según se determina usando un algoritmo Neighbor-Joining mediante un valor de rutina de carga de al menos el 75% (de al menos 1000 repeticiones) 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.

El algoritmo Neighbor-Joining ha sido descrito extensamente en la literatura. Véase, por ejemplo, M. Nei y S. Kumar, *Evolución Molecular y Filogenética* (Oxford University Press, New York (2000)). Hay disponibles programas de ordenador que pueden ser usados para implementar este algoritmo. Por ejemplo, el programa MEGA v2.1 implementa el método Nei-Gojobori modificado. Usando estas técnicas y programas de ordenador, y la secuencia de una proteína de cápside de 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, en otro clado, o en otro caso, si está fuera de esos clados.

Mientras que los clados de AAV están basados principalmente en cápsides de vp1 de AAV que ocurren de forma natural, los clados no se limitan a los AAVs que ocurren de forma natural. Los clados pueden abarcar AAV que se produzca de forma no natural incluyendo, aunque sin limitación, AAVs recombinantes, modificados o alterados, quiméricos, híbridos, sintéticos, artificiales, etc., que estén relacionados filogenéticamente según se determina usando un algoritmo Neighbor-Joining al menos al 75% (de al menos 1000 repeticiones) y una medición de corrección de distancia 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 Clado C (representado por el híbrido AAV2-AAV3), Clado D (representado por AAV7), Clado E (representado por AAV8), y 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 descritos con anterioridad son miembros de un solo clado (Clado A) en el que se recuperaron 4 aislados procedentes de 3 humanos. Los serotipos de AAV3 y AAV5 descritos con anterioridad son claramente distintos entre sí, pero no fueron detectados en el escenario descrito en la presente memoria y no han sido incluidos en ninguno de esos clados.

Una discusión adicional de clados de AAV se proporciona en G. Gao, et al., *J. Virol.*, 78(12): 6381-6388 (Junio de 2004) y las publicaciones de Patentes Internacionales núm. WO 2004/028817 y WO 2005/033321. El 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, como donde el AAV parental es similar a AAV5, puede resultar deseable incluir esa secuencia en el alineamiento.

Aunque se puede construir una librería que contenga el número mínimo de secuencias, la eficacia de identificación de singletons puede ser optimizada utilizando una librería que contenga un número más grande de secuencias. Adecuadamente, la librería contiene un mínimo de cuatro secuencias, estando representados al menos dos clados. Con preferencia, la librería contiene al menos dos secuencias 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 tres a 100 secuencias de AAV. En otro ejemplo más la librería contiene al menos seis a 50 secuencias de AAV.

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

Las al menos tres secuencias de dentro de la librería son al menos un 85% idénticas a través de la longitud completa de sus secuencias de cápside alineadas.

El término "porcentaje (%) de identidad" puede ser determinado fácilmente para secuencias de aminoácido, a través

de la longitud completa de una proteína, o de un fragmento de la misma. Adecuadamente, un fragmento tiene al menos aproximadamente una longitud de 8 aminoácidos, y puede llegar hasta 700 aminoácidos. En general, cuando se hace referencia a "identidad", "homología" o "similitud" entre dos virus adeno-asociados diferentes, la "identidad", "homología" o "similitud" se determina con referencia a secuencias "alineadas". Secuencias "alineadas" o "alineamientos" se refieren a múltiples secuencias de ácido nucleico o secuencias de proteína (aminoácidos) que con frecuencia contienen correcciones en cuanto a bases o aminoácidos faltantes o adicionales cuando se comparan con una secuencia de referencia.

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

Los programas de alineamiento múltiple de secuencia están también disponibles para secuencias de ácido nucleico. Ejemplos de tales programas incluyen "Clustal W", "Ensamblaje de Secuencia CAP", "MAP" y "MEME", los cuales son accesibles a través de Servidores Web por Internet. Los expertos en la materia conocen otras fuentes para tales programas. Alternativamente, también se usan utilidades NTI de Vector. Existe también un número de algoritmos conocidos en el estado de la técnica que pueden ser usados para medir identidad de secuencia de nucleótido, que incluyen los contenidos en los programas descritos en lo que antecede. Según otro ejemplo, se pueden comparar secuencias de polinucleótido usando Fasta™, un programa en GCG, Versión 6.1. Fasta™ proporciona alineamientos y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones de mejor solapamiento 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 en GCG Versión 6.1, incorporado en la presente memoria por referencia.

Las secuencias de la cápside de AAV objetivo o parental, sospechosas de contener un singletón, se comparan con las secuencias de las cápsides de AAV del interior de la librería. Esta comparación se realiza usando un alineamiento de 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, están conservadas completamente), pero el AAV parental tiene un residuo de aminoácido diferente.

Típicamente, cuando se prepara un alineamiento basado en la proteína vp1 de cápside de AAV, el alineamiento contiene inserciones y supresiones que son identificadas por tanto con respecto a una secuencia de AAV de referencia (por ejemplo, el AAV2) y la numeración de los residuos de aminoácido están basados en una escala de referencia 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, el término "la misma posición" o la "posición correspondiente" se refieren al aminoácido situado en el mismo número de residuo en cada una de las secuencias, con respecto a la escala de referencia para las secuencias alineadas. Sin embargo, cuando se toman fuera del alineamiento, cada una de las proteínas vp1 de AAV puede tener esos aminoácidos situados en números de residuo diferentes.

Opcionalmente, el método puede ser llevado a cabo usando un alineamiento de ácido nucleico e identificando como singletón un codón que codifica 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, se considera que son sinónimas y no son un singletón.

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

A la inversa, esta sustitución puede ser realizada usando técnicas de mutagénesis convencionales dirigidas al sitio sobre el codón para el aminoácido variable. Típicamente, la mutagénesis dirigida al sitio se realiza usando tan pocas etapas como se requiera 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 llevados a cabo usando métodos publicados y/o kits disponibles comercialmente [por ejemplo, disponibles en Stratagene y 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, una estructura de plásmido) por conveniencia. Alternativamente, un experto en la materia puede alterar el AAV parental usando otras técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Un AAV parental puede tener más de un singletón, por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco, seis o más. Sin embargo, se

puede observar una mejora en la función tras la corrección de un singletón. En el ejemplo en que un AAV parental porta múltiples singletones, cada singletón puede ser alterado en un instante, seguido de evaluación del AAV modificado para potenciación de la función deseada. Alternativamente, se pueden alterar múltiples singletones con anterioridad a la evaluación en cuanto a potenciación de la función deseada.

- 5 Incluso cuando un AAV parental contiene múltiples singletones y se observa una mejora funcional alterada de un primer singletón, puede ser deseable optimizar la función alterando el (los) singletón(es) restante(s).

Típicamente, un AAV parental que ha tenido uno o más singletones alterados conforme al método, es evaluado en cuanto a función mediante empaquetamiento del 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.

- 10

Estos AAVs alterados tienen nuevas cápsides producidas conforme al método de singletón y son evaluados en cuanto a función. Los métodos adecuados para la evaluación de función de AAV han sido descritos en la presente memoria e incluyen, por ejemplo, la capacidad de producir partículas protegidas de DNAsa, eficacia de transducción celular *in vitro*, y/o transferencia de gen *in vivo*. Adecuadamente, los AAVs alterados tienen un número suficiente de singletones alterados para incrementar la función en una o en todas esas características, en comparación con la función del AAV parental.

- 15

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 singletón.

- 20 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 análisis, e identificar la ausencia de cualquier singletón en la cápside de AAV parental en un alineamiento que comprende la secuencia de cápside de AAV parental y una librería de secuencias de cápside de AAV funcional. Una vez que se ha determinado 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.

- 25

El término "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se refiere a ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que cuando se alinean óptimamente inserciones o supresiones de un nucleótido apropiado con otro ácido nucleico (o con su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótido en al menos un 95 a 99% de las secuencias alineadas. Con preferencia, la homología es sobre la longitud completa, o sobre una estructura de lectura abierta de la misma, u otro fragmento adecuado que sea al menos de 15 nucleótidos de longitud. En la presente memoria se describen ejemplos de fragmentos adecuados.

- 30

Los términos "identidad de secuencia", "porcentaje de identidad de secuencia" o "porcentaje idéntico" en el contexto de las secuencias de ácido nucleico, se refieren a los residuos en las dos secuencias que son iguales cuando se alinean para su máxima correspondencia. 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 gen, o sobre un fragmento de al menos alrededor de 500 a 5000 nucleótidos, según se desee. Sin embargo, se puede desear también identidad entre fragmentos más pequeños, por ejemplo de al menos alrededor de nueve nucleótidos, normalmente al menos de alrededor de 20 a 24 nucleótidos, al menos alrededor de 28 a 32 nucleótidos, al menos alrededor de 36 o más nucleótidos.

- 35

El término "homología sustancial" o "similitud sustancial", cuando se refiere a aminoácidos o a fragmentos de los mismos, indica que, cuando se alinean óptimamente con inserciones o supresiones de aminoácido apropiadas con otro aminoácido (o con su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de aminoácido en al menos alrededor de un 90% a alrededor de un 99% de las secuencias alineadas, y en algunas realizaciones, alrededor del 97% de las secuencias alineadas. Con preferencia, la homología es sobre la secuencia de longitud completa o sobre 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 de forma más deseable, de al menos 15 aminoácidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen en la presente memoria.

- 40
- 45

El término "altamente conservado" significa al menos una identidad del 80%, con preferencia una identidad de al menos el 90%, y más preferiblemente, una identidad de alrededor del 97%. Un experto en la materia determina fácilmente la identidad recurriendo a algoritmos y programas de ordenador conocidos por los expertos en la materia.

- 50

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 con el 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 frente a un AAV específico en un conejo y en otro modelo de animal adecuado usando los virus adeno-asociados. En este ensayo, el suero generado frente a un AAV específico se prueba a continuación en cuanto a su capacidad para neutralizar el mismo AAV (homólogo) o

- 55

bien un AAV heterólogo. La dilución que alcanza 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 el mismo serotipo. A la inversa, si la relación del título heterólogo sobre el título homólogo es de 16 o superior de una manera recíproca, los dos AAVs se consideran serotipos distintos.

En un ejemplo adicional, el método puede ser usado para proporcionar un AAV que tenga nuevas cápsides, incluyendo rh.20, rh.23/33, rh.39, rh.46, rh.73 y rh.74. Las secuencias de rh.20 tienen la misma secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 1 o una secuencia de 95 a 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 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 2. Esta cápside de rh.39 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 3, o secuencias de 95% a 99% idénticas con la misma 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 de 95% a 99% idénticas con la misma 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 de 95% a 99% idénticas con la misma 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 de 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 6. Con preferencia, la identidad de secuencia de estas nuevas 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, las nuevas secuencias de AAV incluyen las proteínas de cápside de AAV corregidas en singletón y las secuencias que codifican esas proteínas de cápside. Ejemplos de secuencias de AAV adecuadas corregidas en singletón incluyen las 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, la AAV6 corregida en singletón, incluyendo las AAV6.1, AAV6.2 y AAV6.1.2., han mostrado una mejora funcional significativa sobre la secuencia de AAV6 parental.

Las proteínas particularmente deseables incluyen las proteínas de cápside de AAV, las cuales son codificadas por las secuencias de nucleótido identificadas con anterioridad. La cápside de AAV está compuesta por tres proteínas, las vp1, vp2 y vp3, las cuales son variantes de empalme alternativas. Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside incluyen las regiones constante y variable, situadas entre regiones hipervariables (HVR). Otros fragmentos deseables de la proteína de cápside incluyen las propias HVR.

Un algoritmo desarrollado para determinar áreas de la divergencia de secuencia en AAV2 ha producido 12 regiones hipervariables (HVR) de las que 5 se superponen o son parte de las cuatro regiones variables descritas con anterioridad. [Chiorini 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 determina la 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 se basa en un alineamiento que usa la vp1 de AAV2 como punto de referencia]. Usando el alineamiento proporcionado en la presente memoria, llevado a cabo usando el programa Clustal X en configuraciones por defecto, o usando otros programas de alineamiento disponibles comercialmente o públicamente en configuraciones por defecto tales como las descritas en la presente memoria, un experto en la materia puede determinar fácilmente fragmentos correspondientes de las nuevas cápsides de AAV de la invención.

Adecuadamente, los fragmentos son de al menos 8 aminoácidos de longitud. Sin embargo, se pueden utilizar fácilmente fragmentos de otras longitudes deseadas. Tales fragmentos pueden ser producidos recombinantemente o mediante otros medios adecuados, por ejemplo mediante síntesis química.

El método de singletón puede ser usado también para proporcionar otras secuencias de AAV que se identifican 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 caminante (Siebert, et al., 1995, Nucleic Acid Research, 23: 1087-1088, Friezner-Degen et al., 1986, J. Biol. Chem. 261: 6972-6985, BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). El genoma caminante es particularmente adecuado para identificar y aislar las secuencias adyacentes a las nuevas secuencias identificadas conforme al método. Esta técnica es también útil para aislar repeticiones terminales invertidas (ITRs) del nuevo AAV, en base a la nueva cápside y a secuencias rep de AAV proporcionadas en la presente memoria.

Las nuevas secuencias de aminoácido de AAV, péptidos y proteínas pueden ser expresados a partir de las secuencias de ácido nucleico de AAV de la invención. Adicionalmente, estas secuencias de aminoácido, péptidos y proteínas pueden ser generados mediante otros métodos conocidos en el estado de la técnica, incluyendo por ejemplo síntesis química, mediante otras técnicas sintéticas, o mediante otros métodos. Las secuencias de cualquiera de las cápsides de AAV que se proporcionan en la presente memoria pueden ser generadas fácilmente usando una diversidad de técnicas.

Las técnicas de producción adecuadas son bien conocidas por los expertos 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 ser también sintetizados mediante métodos bien conocidos de síntesis de péptidos de fase sólida (Merrifield, J. Amer. Chem. Soc., 85: 2149 (1962); Stewart and Young, Síntesis de Péptido de Fase Sólida (Freeman, San Francisco, 1969), pp. 27-62). Estos y otros métodos adecuados de producción caen dentro del conocimiento de los expertos en la materia y no constituyen una limitación de la presente invención.

Las secuencias y proteínas de la invención pueden ser producidas con cualesquiera medios adecuados, 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 constituyen una limitación de la presente invención.

10 III. Producción de rAAV con nuevas cápsides de AAV

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

En otro aspecto, la presente invención proporciona moléculas que utilizan las nuevas secuencias de AAV de la invención para la producción de vectores virales útiles para el suministro de un gen heterólogo o de secuencias de ácido nucleico a una célula objetivo.

Las moléculas de la invención que contienen secuencias de AAV incluyen cualquier elemento (vector) genético 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, un portador a base de lípido), virus, etc., que transfiera las secuencias portadas por el mismo.

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 ingeniería genética, ingeniería recombinante, y técnicas sintéticas. Véase, por ejemplo, Sambrook et al., Clonación Molecular: Un Manual de Laboratorio, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY.

En una realización, los vectores de la invención contienen, *inter alia*, secuencias que codifican una cápside de AAV de la invención. En otra realización, los vectores de la invención contienen, como mínimo, secuencias que codifican una proteína rep de AAV o un fragmento de la misma. Opcionalmente, los vectores de la invención pueden contener ambas proteínas rep y cap 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 un marco 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 y otros vectores descritos en la presente memoria pueden contener un minigén que comprenda un transgén seleccionado que esté flanqueado por la ITR 5' de AAV y por la ITR 3' de AAV.

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

La invención permite la generación de un virus adeno-asociado recombinante (rAAV) que tiene una nueva cápside de AAV según la invención. Dicho método incluye cultivar una célula anfitrión que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica una nueva proteína de cápside de AAV de la invención; un gen rep funcional; un minigén compuesto, como mínimo, por 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 que requieren 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 proporcionadas por una célula anfitrión estable que haya sido diseñada de modo que contenga uno o más de los componentes requeridos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. De manera más adecuada, una célula anfitrión estable de ese tipo contendrá 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 elementos reguladores adecuados para su uso con el transgén. En otra alternativa más, una célula anfitrión estable seleccionada puede contener un(os) 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 derive de células 293 (que contenga funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contiene las proteínas rep y/o cap bajo el control de promotores inducibles. Incluso otras células anfitrión más pueden ser generadas por un experto en la materia. El minigén, las secuencias *rep*, las secuencias *cap*, y las funciones auxiliares requeridas para producir el rAAV de la invención pueden ser suministrados a la célula anfitrión de empaquetamiento en forma de cualquier elemento genético que transfiera las secuencias portadas por el mismo. El elemento genético seleccionado puede ser suministrado mediante cualquier método adecuado, incluyendo los descritos en la presente memoria. Los métodos usados para construir cualquier realización de la invención son conocidos por los expertos en manipulación de ácido nucleico e incluyen 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 ninguna limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, K. Fisher 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 seleccionados fácilmente a partir de cualquier AAV, incluyendo sin limitación los AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV9 y una de las 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 en referencia a secuencias publicadas tal como las que están disponibles en la literatura o en bases de datos tales como, por ejemplo, GenBank®, PubMed®, o similar.

A. El minigén

El minigén está compuesto, como mínimo, por un transgén y sus secuencias reguladoras, y por repeticiones terminales invertidas (ITRs) 5' y 3' de AAV. En una realización deseable, se utilizan las ITRs del serotipo 2 de AAV. Sin embargo, pueden seleccionarse ITRs de otras fuentes adecuadas. Este minigén se empaqueta en una proteína de cápside y se suministra a una célula anfitriona 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 operativamente enlazada a componentes reguladores de una manera tal que permite la transcripción, traducción y/o expresión de transgén en una célula anfitrión.

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

Estas secuencias de codificación, cuando están asociadas a elementos reguladores que activan su expresión, proporcionan señales detectables con medios convencionales, incluyendo ensayos enzimáticos, radiográficos, colorimétricos, de fluorescencia u otros ensayos espectrográficos, ensayos de clasificación de célula de activación de fluorescencia y ensayos inmunológicos, incluyendo el ensayo inmunoabsorbente enlazado a enzima (ELISA), el radioinmunoensayo (RIA) y la inmunohistoquímica. Por ejemplo, cuando la secuencia marcadora es el gen LacZ, la presencia del vector portador de la señal se detecta 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 mediante producción de color o 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 de ARN útil es una secuencia que inhibe o extingue la presencia de una secuencia de ácido nucleico objetivada en el animal tratado. Típicamente, las secuencias objetivo adecuadas incluyen objetivos oncológicos y enfermedades virales. Véase, como ejemplo 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 son expresados a niveles menores que los normales 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 sea expresado 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 se expresa en una célula anfitrión. La invención incluye además el uso de múltiples transgenes. En algunas 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, para el factor de crecimiento derivado de plaqueta, o para 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, las diferentes subunidades de una proteína pueden ser codificadas mediante el mismo transgén. En este caso, un transgén simple incluye el ADN que codifica cada una de las subunidades, estando el ADN para cada unidad separado por un sitio de entrada de ribozima interna (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, el cual se autoescinde en un evento post-traslacional. Véase, por ejemplo, M.L. Donnelly, et al., J. Gen. Virol., 78(Pt 1): 13-21 (Enero 1997); Furler, S., et al., Gene Ther., 8(11): 864-873 (Junio 2001); Klump H., et al., Gene Ther., 8(10): 811-817 (Mayo 2001). Este péptido 2A es significativamente más pequeño que un IRES, lo que hace que sea muy adecuado para su uso cuando el espacio es un factor limitativo. Con más frecuencia, cuando el transgén es grande, consiste en múltiples subunidades, o se co-suministran dos transgenes, portando el RAAV el (los) transgén(es) deseado(s) o se co-administran las subunidades para permitirles concatamerizar *in vivo* para formar un genoma de vector simple. En una realización de ese tipo, un primer AAV puede portar una casete de expresión que exprese un transgén simple y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que exprese un transgén diferente para su 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.

Los transgenes adecuados pueden ser seleccionados fácilmente por un experto en la materia. 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 operativamente enlazados al transgén de una manera que permiten su transcripción, traducción y/o expresión en una célula transfectada con el vector de plásmido o infectada con el virus producido por la invención. Según se utiliza en la presente memoria, 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 transcripción, iniciación, promotoras y potenciadoras apropiadas; señales de procesamiento eficiente de ARN tal como señales de empalme y poliadenilación (poliA); secuencias que estabilizan mRNA citoplásmico; secuencias que potencian la eficiencia de traducción (es decir, secuencias de consenso de Kozak); secuencias que potencian la estabilidad de la proteína; y cuando se desee, secuencias que aumentan la secreción del producto codificado. Un gran número de secuencias de control de expresión, incluyendo las promotoras que son naturales, constitutivas, inducibles y/o específicas del tejido, son conocidas en el estado de la técnica y pueden ser utilizadas.

Ejemplos de promotores constitutivos incluyen, sin limitación, el promotor LTR del virus del sarcoma retroviral de Rous (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 mediante compuestos suministrados exógenamente, mediante factores ambientales tales como la temperatura, o por la presencia de un estado fisiológico específico como 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 a partir de una diversidad de fuentes comerciales, incluyendo, 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 de mama de ratón (MMTV) inducible por dexametasona (Dex), el sistema promotor de polimerasa T7 [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., Ciencia, 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 por 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 que se regulan mediante un estado fisiológico específico, por ejemplo la temperatura, una fase aguda, un

estado de diferenciación particular de la célula, o en células replicantes solamente.

En otra realización, se utilizará el promotor natural para el transgén. El promotor natural puede ser el preferido cuando se desea que la expresión del transgén imite la expresión natural. El promotor natural puede ser usado cuando la expresión del transgén debe ser regulada temporalmente o durante el desarrollo, o de una manera específica del tejido, o en respuesta a estímulos transcripcionales específicos. En una realización adicional, se pueden usar también 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 operativamente enlazado a un promotor específico del tejido. Por ejemplo, si se desea expresión en el músculo esquelético, se deberá usar un promotor activo en el músculo. Esto incluye los promotores procedentes de genes que codifican para la β -actina esquelética, la cadena ligera 2A de miosina, la creatina quinasa de músculo, así como promotores de músculo sintéticos con actividades más altas que los promotores que se producen de forma natural (véase Li et al., Nat. Biotech. 17: 241-245 (1999)). Ejemplos de promotores que son específicos del tejido son conocidos para el hígado (albúmina, Miyatake et al., J. Virol., 71: 5124-32 (1997); promotor de núcleo del virus de la hepatitis B, Sandig et al., Gene Ther., 3: 1002-9 (1996); alfa-fetoproteína (AFP), Arbunthnot 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 célula T), promotor neuronal tal como promotor de enolasa específica de 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 neurona (Piccioli et al., Neuron, 15: 373-84 (1995)), entre otros.

Opcionalmente, los plásmidos portadores de transgenes terapéuticamente útiles pueden incluir también genes marcadores o informadores seleccionables (situados preferentemente fuera del genoma viral que va a ser rescatado mediante el método de la invención) pueden ser usados para indicar la presencia de los plásmidos en las células bacterianas, tal como por resistencia a la ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación. La selección de estos y otros promotores y elementos de vector, se hace de manera convencional y muchas de esas secuencias están disponibles [véase, por ejemplo, Sambrook et al., y las referencias citadas en la misma].

La recombinación de transgén, de promotor/potenciador, y de las ITRs 3' y 5' de AAV, se menciona como "minigén" por facilidad de referencia en la presente memoria. Siempre según las enseñanzas de esta invención, el diseño de tal minigén puede hacerse recurriendo a técnicas convencionales.

3. Suministro del minigén a una célula anfitrión de empaquetamiento

El minigén puede ser portado sobre cualquier vector adecuado, por ejemplo un plásmido, que se suministre a una célula anfitrión. Los plásmidos útiles en la presente invención pueden estar diseñados de tal modo que sean adecuados para replicación y, opcionalmente, para integración en células procarióticas, en células de mamíferos, o en ambas. Estos plásmidos (u otros vectores portadores de la ITR 5' de AAV – molécula heteróloga – ITR 3' de AAV) contienen secuencias que permiten la replicación del minigén en marcadores eucariotas y/o procariotas y de selección para esos sistemas. Los genes marcadores o informadores seleccionables pueden incluir secuencias que codifican la resistencia a la geneticina, a la higromicina o a la purimicina, entre otras. Los plásmidos pueden contener también ciertos genes informadores o marcadores seleccionables que pueden ser usados para indicar la presencia del vector en células bacterianas, tal como por resistencia a ampicilina. Otros componentes del plásmido pueden incluir un origen de replicación y un amplicón, tal como el sistema de amplicón que emplea el antígeno nuclear del virus de Epstein Barr. Este sistema de amplicón, u otros componentes de amplicón similares, permiten una replicación episómica de alta copia en las células. Con preferencia, la molécula que porta el minigén es transfectada en la célula, donde puede existir transitoriamente. Alternativamente, el minigén (que porta la ITR 5' de AAV – molécula heteróloga – ITR 3' de AAV), puede estar integrado de forma estable en el genoma de la célula anfitrión, ya sea cromosómicamente o ya sea como episoma. En algunas realizaciones, el minigén puede estar presente en múltiples copias, opcionalmente en concatámeros de cabeza con cabeza, cabeza con cola, o cola con cola. Las técnicas de transfección adecuadas son conocidas y pueden ser fácilmente utilizadas para suministrar el minigén a la célula anfitrión.

En general, cuando se suministra el vector que comprende el minigén mediante transfección, el vector es suministrado en una cantidad que va desde aproximadamente 5 μ g a aproximadamente 100 μ g de ADN, aproximadamente 10 μ g a aproximadamente 50 μ g 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 células anfitrión pueden ser ajustadas por un experto en la materia, quién puede tener en cuenta factores tales como el vector seleccionado, el método de suministro y las células anfitrión seleccionadas.

B. Secuencias *rep* y *cap*

Adicionalmente al 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 comprende un fragmento de las mismas) en la

célula anfitrión y secuencias *rep* de la misma fuente que la fuente de las ITRs de AAV encontradas en el minigén, o de una fuente de complementación cruzada. Las secuencias *cap* y *rep* de AAV pueden ser obtenidas, de forma 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 los expertos en la materia, según se ha descrito con anterioridad. Adicionalmente, cuando se pseudotipa un vector de AAV, las secuencias que codifican cada una de las proteínas *rep* esenciales pueden ser suministradas mediante diferentes fuentes de AAV (por ejemplo, los AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9). Por ejemplo, las secuencias *rep78/68* pueden proceder del AAV2, mientras que las secuencias *rep52/40* pueden proceder del AAV8.

En una realización, la célula anfitrión contiene de forma estable la proteína de cápside bajo el control de un promotor adecuado, tal como los que se han descrito con anterioridad. Más deseablemente, en esta realización, la proteína de cápside se expresa bajo el control de un promotor inducible. En otra realización, la proteína de cápside se suministra 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 contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de la proteína de cápside seleccionada en la célula anfitrión. Más deseablemente, cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, el plásmido que porta la proteína de cápside porta también otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo las secuencias *rep*.

En otra realización, la célula anfitrión contiene de forma estable las secuencias *rep* bajo el control de un promotor adecuado, tal como los que se han descrito en lo que antecede. 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 contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de las proteínas *rep* seleccionadas en la célula anfitrión. Más deseablemente, cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, el plásmido que porta la proteína de cápside porta también otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo, las secuencias *rep* y *cap*.

Así, en una realización, las secuencias *rep* y *cap* pueden ser transfectadas en la célula anfitrión sobre una molécula simple de ácido nucleico y existir establemente en las células a modo de episoma. En otra realización, las secuencias *rep* y *cap* están integradas establemente en el cromosoma de la célula. Otra realización tiene las secuencias *rep* y *cap* expresadas transitoriamente en la célula anfitrión. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico útil para tal transfección comprende, desde 5' hasta 3', un promotor, un espaciador opcional intercalado 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 contiene otras secuencias de ADN que han de ser introducidas en las células anfitrión. Por ejemplo, el vector puede contener la construcción de rAAV que comprende 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 VAI ARN.

Con preferencia, el promotor utilizado en esta construcción puede ser cualquiera de entre los promotores constitutivos, inducibles o naturales conocidos por los expertos en la materia o según se ha discutido 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 constituye una limitación de la invención.

En otra realización preferida, el promotor para la *rep* es un promotor inducible, tal como los que se han discutido anteriormente 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 constitutivamente o ya sea induciblemente, la polimerasa de T7. Véase la publicación de Patente Internacional núm. WP 98/10099, publicada el 12 de Marzo de 1998.

El espaciador es un elemento opcional en el diseño del vector. El espaciador es una secuencia de ADN intercalada entre el promotor y el sitio de inicio ATG de gen *rep*. El espaciador puede tener cualquier diseño deseado; es decir, puede ser una secuencia aleatoria de nucleótidos, o alternatively, puede codificar un producto de gen, tal como un gen marcador. El espaciador puede contener genes que incorporen típicamente sitios de inicio/detención y poliA. El espaciador puede ser una secuencia de ADN no codificadora, procedente de una procariota o eucariota, una secuencia no codificadora repetitiva, una secuencia de codificación sin controles transcripcionales, o una secuencia de codificación con controles transcripcionales. Dos ejemplos de fuentes de secuencias espaciadoras 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 espaciador puede ser un tamaño cualquiera 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 espaciador puede estar comprendida, por lo tanto, entre alrededor de 10 bp y alrededor de 10,0 kbp, con preferencia en la gama de alrededor de 100 bp a alrededor de 8,0 kbp. Para reducir la posibilidad de recombinación, el espaciador es preferentemente de una longitud menor de 2 kbp; sin embargo, la invención no está limitada por ello.

Aunque la(s) molécula(s) que proporciona(n) *rep* y *cap* pueden existir en la célula anfitrión transitoriamente (es decir,

mediante transfección), se prefiere que tanto las proteínas *rep* y *cap* como el (los) promotor(es) que controla(n) su expresión esté(n) expresado(s) de forma estable en la célula anfitrión, por ejemplo como episoma o mediante integración en el cromosoma de la célula anfitrión. Los métodos empleados para construir las realizaciones de esta invención son técnicas convencionales de ingeniería genética o de ingeniería recombinante tales como las descritas en las referencias que anteceden. Mientras 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 espaciadores, promotores P5 y otros elementos, incluyendo al menos una señal de inicio y detención traslacional, y la adición opcional de sitios de poliadenilación.

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

C. Las funciones auxiliares

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

Mediante "ADN adenoviral que expresa el producto de gen E1a", se entiende cualquier secuencia de adenovirus que codifique E1a o cualquier porción de E1a funcional. 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 están incluidos cualesquiera alelos u otras modificaciones del gen adenoviral o de la porción función del mismo. Tales modificaciones pueden ser introducidas deliberadamente recurriendo a técnicas convencionales mutagénicas o de ingeniería genética para potenciar la función adenoviral de alguna manera, así como las variantes alélicas de las mismas que ocurren de forma natural. Tales modificaciones y métodos para manipular ADN para conseguir esas funciones de gen de adenovirus son conocidos por los expertos en la materia.

Los productos de gen E1a, E1b, E2a y/o E4ORF6, así como cualesquiera otras funciones auxiliares deseadas, pueden ser proporcionados usando cualesquiera medios que permitan su expresión en una célula. Cada una de las secuencias que codifican esos productos puede estar en un vector separado, o uno o más genes pueden estar en el mismo vector. El vector puede ser cualquier vector conocido en el estado de la técnica o descrito en lo que antecede, incluyendo los plásmidos, cósmidos y virus. La introducción en la célula anfitrión del vector puede ser lograda con cualquier medio conocido en el estado de la técnica o descrito en lo que antecede, incluyendo transfección, infección, electroporación, suministro de liposoma, técnicas de fusión de membrana, gránulos recubiertos de ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplasto, entre otros. Uno o más de los genes adenovirales pueden estar integrados de forma estable en el genoma de la célula anfitrión, expresados de forma estable como episomas, o expresados transitoriamente. Los productos de gen pueden estar todos expresados transitoriamente, sobre un episoma o integrados de forma estable, o algunos de los productos de gen pueden estar expresados de forma estable mientras otros están expresados de forma transitoria. Además, el promotor para cada uno de los genes adenovirales puede ser seleccionado independientemente a partir de un promotor constitutivo, un promotor inducible o un promotor adenoviral natural. Los promotores pueden estar regulados por un estado fisiológico específico del organismo o de la célula (es decir, por el estado de diferenciación o en células replicantes o quiescentes) o por otros medios, por ejemplo mediante factores añadidos exógenamente.

D. Células anfitrión y líneas de células de empaquetamiento

La célula anfitrión, en sí misma, puede ser seleccionada a partir de cualquier organismo biológico, incluyendo las células procarióticas (por ejemplo, bacterianas) y células eucarióticas, incluyendo células de insecto, células de levadura y células de mamífero. Las células anfitrión particularmente deseables se eligen entre especies cualesquiera de mamífero, 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, HT1080, HepG2, y fibroblasto primario, hepatocito y células de mioblasto derivadas de mamíferos incluyendo el ser humano, el mono, el ratón, la rata, el conejo y el 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 de tumor, etc. Los requisitos para la célula son que no porte ningún gen de adenovirus distinto de E1, E2a y/o E4 ORF6; no contenga cualquier otro gen de virus que pudiera dar como resultado la recombinación homóloga de un virus contaminante durante la producción de rAAV; y, que sea capaz de infección o transfección de ADN y de expresión del ADN transfectado. En una realización preferida, la célula anfitrión es una que tiene *rep* y *cap* transfectadas establemente en la célula.

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

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

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

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

Así, la invención proporciona además vectores generados usando las secuencias de ácido nucleico y de aminoácido del nuevo AAV de la invención. Tales vectores son útiles para una diversidad de propósitos, incluyendo el suministro de moléculas terapéuticas y el uso en regímenes de vacuna. Particularmente deseables para el suministro de moléculas terapéuticas son los AAV recombinantes que contienen cápsides del nuevo AAV de la invención. Estas u otras construcciones de vector, que contienen nuevas secuencias de AAV según la invención, pueden ser usadas en regímenes de vacuna, por ejemplo para el suministro de una citoquina o para el suministro de un inmunógeno en sí mismo.

IV. Virus recombinantes y usos de los mismos

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

A. Suministro de virus

Los vectores conforme a la presente invención proporcionan un método para el suministro de un gen 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 un fragmento funcional del mismo) de la invención. Los métodos de suministro son bien conocidos por los expertos en la materia y no constituyen una limitación de la presente invención.

En una realización deseable, la invención habilita un método para el 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 la expresión del mismo y las proteínas de cápside modificadas de las cápsides.

Opcionalmente, una muestra del anfitrión puede ser en primer lugar sometida a ensayo en cuanto a la presencia de anticuerpos respecto a una fuente de AAV seleccionada (por ejemplo, un serotipo). Una diversidad de formatos de ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes son bien conocidos por los expertos en la materia. La selección de un ensayo de ese tipo 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 de Gen Humano*, 9: 477-485 (1 de Marzo de 1998). Los resultados del ensayo pueden ser usados para determinar qué vector de AAV que contiene proteínas de cápside de una fuente particular, es el preferido para el suministro, por ejemplo mediante la ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos para esa fuente de cápside.

En otro 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. Así,

el suministro de gen a través de vectores de AAV puede ser usado repetir el suministro de gen a una célula anfitrión seleccionada. Deseablemente, los vectores de rAAV suministrados 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, serotipos diferentes) que difieren del primer vector. Por ejemplo, si un primer vector tiene proteínas de una cápside corregida en singletón, los vectores administrados posteriormente pueden tener proteínas de cápside seleccionadas entre el otro AAV, opcionalmente, procedente de otro serotipo o procedente de otro clado.

Opcionalmente, se pueden usar múltiples vectores de rAAV para suministrar transgenes grandes o múltiples transgenes mediante co-administración de vectores de rAAV concatamerizados *in vivo* para formar un genoma de vector simple. En una realización de ese tipo, un primer AAV puede portar una casete de expresión que exprese un transgén simple (o una subunidad del mismo) y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que exprese un segundo transgén (o una subunidad diferente) para su co-expresión en la célula anfitrión. Un primer AAV puede portar una casete de expresión que es una primera pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un promotor y transgén, o una subunidad) y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que es una segunda pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un transgén o subunidad y una secuencia de poliA). Estas dos piezas de una construcción policistrónica concatamerizan *in vivo* para formar un genoma de vector simple que co-expresa los transgenes suministrados por el primer y el segundo AAVs. En tales realizaciones, el vector de rAAV que porta la primera casete de expresión y el vector de rAAV que porta la segunda casete de expresión pueden ser proporcionados 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 sustancialmente de forma simultánea, o una o poco antes o un poco después que la otra.

Los vectores recombinantes descritos en lo que antecede pueden ser suministrados a células anfitrión de acuerdo con métodos publicados. El rAAV, suspendido con preferencia 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 el virus de transferencia sea dirigido. Por ejemplo, un portador adecuado incluye solución salina, la cual puede ser formulada con una diversidad de soluciones tampón (por ejemplo, solución salina tamponada con fosfato). Otros portadores ejemplares 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, adicionalmente al rAAV y al (a lo) portador(es), otros ingredientes farmacéuticos convencionales, tal como conservantes o esterilizadores químicos. Ejemplos adecuados de conservantes incluyen el clorobutanol, sorbato de potasio, 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 para proporcionar un beneficio terapéutico sin efectos adversos indebidos, o con efectos fisiológicos médicamente aceptables, los cuales pueden ser determinados por los expertos en las artes médicas. Las vías de administración convencionales y farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, suministro directo a un órgano (por ejemplo, el hígado (opcionalmente a través de la arteria hepática) o el pulmón), oral, inhalación, intratraqueal, intraocular, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intradérmico, y otras rutas de administración parentales. 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, el peso y el estado de salud del paciente, y por lo tanto pueden variar entre pacientes. Por ejemplo, una dosificación humana terapéuticamente eficaz del vector viral está por lo general comprendida en la gama de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 100 ml, de solución que contiene concentraciones de 1×10^9 a 1×10^{16} genomas de vector viral. Una dosis humana preferida para su suministro a un órgano grande (por ejemplo, el hígado, el músculo, el corazón o el pulmón), puede ser de aproximadamente 5×10^{10} a 5×10^{13} genomas de AAV por 1 kg, a un volumen de aproximadamente 1 a 100 ml. Una dosis preferida para su suministro al ojo es de aproximadamente 5×10^9 a 5×10^{12} copias de genoma, a un volumen de aproximadamente 0,1 ml a 1 ml. Las dosis podrán ser ajustadas para equilibrar el beneficio terapéutico frente a cualquier efecto colateral, 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 con fines terapéuticos, para inmunización, usando las composiciones de la invención.

Ejemplos de productos terapéuticos y de productos inmunogénicos para su suministro mediante vectores de la invención que contienen AAV, se proporcionan en lo que sigue. Estos vectores pueden ser usados para una diversidad de regímenes terapéuticos y de vacuna, según se describe en la presente memoria. Adicionalmente, esos 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 de diferenciación incluyendo, aunque sin limitación, insulina, glucagón, hormona del crecimiento (GH), hormona paratiroidea (PTH), factor de liberación de hormona de crecimiento (GRF), hormona de estimulación de folículo (FSH), hormona leutinizante (LH), gonadotropina coriónica humana (hCG), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), angiopoyetina, angiostatina, factor de estimulación de colonia de granulocito (GCSF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de 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 una familia de factor de crecimiento de transformación, incluyendo la TGF α , activinas, inhibinas, o cualquiera de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) BMPs 1-15, uno cualquiera de la familia de factores de crecimiento de heroglúina/neuroglúina/neu factor de crecimiento (NDF), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofinas NT-3 y NT-4/5, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor neurotrófico derivado de línea celular glial (GDNF), neurturina, agrina, uno cualquiera de la familia de semaforinas/colapsinas, netri-1 y netrin-2, factor de crecimiento de hepatocito (HGF), efrinas, noggin, erizo sónico y tirosina hidroxilasa.

Otros productos de transgén útiles incluyen proteínas que regulan el sistema inmune incluyendo, sin limitación, citoquinas tal como la trombopoyetina (TPO), interleuquinas (IL) IL-1 a IL-25 (incluyendo, por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-12 e IL-18), proteína quimioatrayente de monocito, factor inhibidor de leucemia, factor de estimulación de colonia de granulocito-macrófago, ligando Fas, factores α y β de necrosis tumoral, interferonas α , β y γ , factor de células madre, ligando flk-2/flt3. Los productos de gen producidos por el sistema inmune son también útiles en la invención. Éstos incluyen, sin limitación, 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 MHC de clase I y de clase II, así como inmunoglobulinas de diseño y moléculas de MHC. Los productos de gen útiles incluyen también proteínas reguladoras de complemento tal como proteínas reguladoras de complemento, proteína de cofactor de membrana (MCP), factor de aceleración de pudrición (DAF), CR1, CF2 y CD59.

Otros productos de gen útiles adicionales incluyen uno cualquiera de los receptores para hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, linfoquinas, proteínas reguladoras y proteínas de 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 scavengers. La invención abarca vectores que incorporan productos de gen tales como miembros de la superfamilia del receptor de hormona esteroide incluyendo los receptores de glucocorticoide y los receptores de estrógeno, la Vitamina D y otros receptores nucleares. Adicionalmente, los productos de gen útiles incluyen factores de transcripción tales como *jun*, *fos*, *máx*, *mad*, factor de respuesta de suero (SRF), AP-1, AP2, *myb*, MyoD y miogenina, proteínas que contienen ETS-box, TFE3, E2F, ATF1, ATF2, ATF3, ATF4, AF5, NFAT, CREB, HNF-4, c/EBP, SP1, proteínas de enlace de CCAAT-box, por ejemplo GATA-3, y la familia forkhead 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, fosfobilinógeno desaminasa, cistationa beta-sintasa, acetoácido descarboxilasa de cadena ramificada, albúmina, isovaleril-coA deshidrogenasa, pripionil CoA carboxilasa, metil malonil CoA mutasa, glutaril CoA deshidrogenasa, insulina, beta-glucosidasa, piruvirato carboxilato, fosforilasa hepática, fosforilasa quinasa, glicina descarboxilasa, proteína H, proteína T, una secuencia reguladora de transmembrana de fibrosis cística (CFTR), y un producto de gen de distrofina [por ejemplo, una mini- o micro-distrofina]. Incluso otros productos de gen adicionales incluyen enzimas tales que puedan ser útiles en terapia de sustitución de enzima, la cual es útil en una diversidad de condiciones que resultan 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 el que codifica la β -glucuronidasa (GUSB)).

Incluso otros productos de gen útiles incluyen los usados para el tratamiento de la hemofilia, incluyendo la hemofilia B (incluyendo Factor IX) y la hemofilia A (incluyendo Factor VIII y sus variantes, tal como la cadena ligera y la cadena pesada del heterodímero y el dominio suprimido en B; Patente US núm. 6.200.560 y Patente US núm. 6.221.349). El gen de Factor VIII codifica 2351 aminoácidos y la proteína tiene seis dominios, designados desde el amino 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 en el interior 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 ser 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 se suprime en forma de precoagulante activado de la proteína. Adicionalmente, en la proteína natural, dos cadenas de polipéptido ("a" y "b"), que flanquean el 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 codifican la secuencia 10 de señal de aminoácido, 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 a partir del 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 de Factor VIII se proporcionan en un solo minigén separado por 42 ácidos nucleicos que codifican 14 aminoácidos del dominio B [Patente US núm. 6.200.560].

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

La presente invención no se limita a ninguna secuencia específica de Factor VIII. Se han aislado y generado muchas formas naturales y recombinantes de Factor VIII. Ejemplos de formas que ocurren de manera natural y recombinantes de Factor VII pueden ser encontradas en la literatura científica y de patentes incluyendo las 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; 5.045.455; 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 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 0 506 757, 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 Congreso Int. de la Fed Mundial de Hemofilia (1992), y Lind et al., Eur. J. Biochem., 232: 19 (1995).

Las secuencias de ácido nucleico que codifican el Factor VIII anteriormente descrito pueden ser obtenidas usando métodos recombinantes o derivando la secuencia de un vector que se sepa que la incluye. Además, la secuencia deseada puede ser aislada directamente de células y tejidos que la contienen, usando técnicas estándar, tal como extracción de fenol y PCR de cADN o ADN genómico [Véase, por ejemplo, Sambrook et al.]. Las secuencias de nucleótido pueden ser también producidas sintéticamente, en vez de clonadas. La secuencia completa puede ser ensamblada mediante solapamiento de nucleótidos preparados con 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. De hecho, se pretende que la presente invención abarque vectores que incorporan el Factor VIII procedentes de animales distintos de los humanos, incluyendo aunque sin limitación los animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos y equinos), el ganado (por ejemplo, los bovinos, caprinos y ovinos), animales de laboratorio, mamíferos marinos, grandes gatos, etc.

Los vectores de AAV pueden contener un ácido nucleico que codifica fragmentos de Factor VIII que en sí mismo no sea biológicamente activo, que incluso cuando se administra al sujeto mejora o restablece 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 es escindido durante el procesamiento. Según se ha demostrado mediante la presente invención, la co-transducción de células receptoras con la cadena pesada y la cadena ligera de Factor VIII conduce a la expresión del 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 al paciente para suministrar la otra cadena.

Otros productos de gen útiles incluyen los polipéptidos que ocurren de forma no natural, tal como los 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 secuencia de gen que ocurre de forma no natural, incluyen moléculas antisentido y ácidos nucleicos catalíticos, tal como ribozimas, que podrían ser usadas para reducir la sobreexpresión de un objetivo.

La reducción y/o la modulación de la expresión de un gen es particularmente deseable para el tratamiento de condiciones hiperproliferativas caracterizadas por células hiperproliferantes, como son los cánceres y la psoriasis. Los polipéptidos objetivo incluyen los polipéptidos que se producen exclusivamente, o a niveles más altos, en células hiperproliferantes 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, los polipéptidos objetivo para tratamientos anti-cáncer y regímenes protectores incluyen regiones variables de anticuerpos formados por linfomas de célula B y regiones variables de receptores de célula T de linfomas de célula T que, en algunas realizaciones, se usan también como antígenos objetivo para enfermedad autoinmune. Otros polipéptidos asociados a tumor pueden ser usados como polipéptidos objetivo tal como los polipéptidos que se encuentran a niveles más altos en células de tumor incluyendo el polipéptido reconocido por el anticuerpo monoclonal 17-1A y los polipéptidos de enlace de folato.

Otros polipéptidos terapéuticos adecuados y proteínas incluyen los que pueden ser útiles para el tratamiento de individuos que sufren enfermedades y desórdenes autoinmunes, que confieren una respuesta inmune protectora de base amplia frente a objetivos que asociados a autoinmunidad incluyendo los receptores celulares y las células que producen anticuerpos dirigidos a la "corteza". Las enfermedades autoinmunes mediadas por células T incluyen la artritis reumatoide (RA), esclerosis múltiples (MS), síndrome de Sjögren, sarcoidosis, diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM), tiroiditis autoinmune, artritis reactiva, espondilitis anquilosante, escleroderma, polimiositis, dermatomiositis, psoriasis, vasculitis, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Crohn y colitis ulcerante. Cada una de esas enfermedades se caracteriza por receptores de célula T (TCRs) que enlazan con antígenos endógenos y que inician la casca inflamatoria asociada a enfermedades autoinmunes.

10 C. Transgenes inmunogénicos

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

Ejemplos de transgenes inmunogénicos adecuados incluyen los seleccionados a partir de una diversidad de familias virales. Ejemplos de familias virales deseables frente a las que podría ser deseable una respuesta inmune, incluyen la familia picomavirus, la cual incluye los géneros rinovirus, los cuales son responsables de alrededor de un 50% de los casos de resfriado común; los géneros enterovirus, los cuales incluyen los poliovirus, coxsackievirus, ecovirus, y enterovirus humanos tal como el virus de la hepatitis A; y los géneros aftovirus, los cuales son responsables de las 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 los VP1, VP2, VP3, VP4 y VPG. Otras familias virales incluyen la familia de los astrovirus y los calcivirus. La familia calcivirus abarca el grupo de virus de Norwalk, los cuales son un importante agente causante de gastroenteritis epidémica. Otra familia deseable más para su uso en antígenos de objetivación para inducir respuestas inmunes en animales humanos y no humanos, es la familia togavirus, la cual incluye los géneros alphavirus, los cuales incluyen el virus de Sindbis, el virus de Ross River, y la encefalitis equina Venezolana, Eastern & Western, y los rubivirus, incluyendo el virus Rubella. La familia flaviviridae incluye el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, la encefalitis de St. Louis, y los virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Otros antígenos objetivo pueden ser generados a partir de la hepatitis C o de la familia coronavirus, la cual incluye un número de virus no humanos tal como el virus de la bronquitis infecciosa (aves de corral), el virus gastroentérico transmisible porcino (cerdo), el virus de la encefalomielite 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 los cuales incluyen la causa putativa del síndrome respiratorio repentino agudo (SARS). Dentro de la familia de coronavirus, los antígenos objetivo incluyen el E1 (también denominado M o proteína matriz), E2 (también denominado S o proteína de Spike), E3 (también denominado HE o hemaglutina-elterosa), glicoproteína (no presente en todos los coronavirus), o N (nucleocápside). Incluso otros antígenos pueden estar 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, rabias). Dentro de la familia rhabdovirus se pueden derivar antígenos adecuados a partir de la proteína G o de la proteína N. La familia filoviridae, la cual incluye virus de fiebre hemorrágica tal como los virus de Marburg y de Ébola, pueden ser una fuente adecuada de antígenos. La familia paramixovirus incluye el virus de parainfluenza tipo 1, virus de parainfluenza tipo 3, virus de parainfluenza bovina tipo 3, rubulavirus (virus de las paperas, virus de parainfluenza tipo 2, virus de la enfermedad de Newcastle (pollos), peste bovina, morbilivirus, el cual incluye el sarampión y el moquillo canino, y neumovirus, el cual incluye el virus sincitial respiratorio. El virus de la influenza se clasifica dentro de la familia ortomixovirus y es una fuente adecuada de antígeno (por ejemplo, la proteína HA, la proteína N1). La familia bunyavirus incluye los géneros bunyavirus (encefalitis de California, La Crosse), flebovirus (fiebre del Valle del Rift), hantavirus (el puremala es un virus de la fiebre hemahagin), nairovirus (enfermedad de la oveja de Nairobi), y varios bungavirus no asignados. La familia arenavirus proporciona una fuente de antígenos frente a LCM y al virus de la fiebre de Lassa. Otra fuente de antígenos es la familia bornavirus. La familia reovirus incluye los géneros reovirus, rotavirus (el cual causa gastroenteritis aguda en niños), orbivirus, y cultivirus (fiebre de la garrapata de Colorado, Lebombo (humanos), encefalitis equina, lengua azul). La familia etrovirus incluye la subfamilia oncovirinal que abarca enfermedades humanas y veterinarias tales como el virus de la leucemia felina, HTLV I y HTLV II, lentivirinal (que incluye el VIH, el virus de la inmunodeficiencia del simio, el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la anemia infecciosa equina, y espumavirinal).

Con respecto a al VIH y al VIS, se han descrito muchos antígenos adecuados y 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 envoltante (env) incluyen, por ejemplo, gp41, gp140 y gp 120. Adicionalmente, se ha descrito una diversidad de modificaciones en esos y otros antígenos de VIH y VIS. Antígenos adecuados para ese propósito son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede seleccionar una secuencia que codifique las

gag, pol, Vif y Vpr, Env, Tat y Tev, entre otras proteínas. Véase, por ejemplo, la proteína gag modificada que se ha descrito en la Patente US núm. 5.972.596. Véase también las proteínas de VIH y de VIS descritas en 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 por si solas, o en combinación por medio de vectores separados o desde un vector simple.

La familia papovavirus incluye la subfamilia polioma virus (BKU y JCU) y la subfamilia papilomavirus (asociados a 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 el parvovirus felino (enteritis felina), panleucopeniavirus felino, parvovirus canino, y parvovirus porcino. La familia herpesvirus incluye la subfamilia alfa herpesvirinae, la cual abarca los géneros simplexvirus (HSV1, HSV2), varicellovirus (pseudo-rabias, varicela zóster) y la subfamilia beta herpesvirinae, la cual incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gamma herpesvirinae, la cual incluye los géneros linfocryptovirus, EBV (linfoma de Burkitts), herpesvirus humano 6A, 6B y 7, herpesvirus asociado a sarcoma de Kaposi y herpesvirus cercopitecino (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 (Viruela 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 antígeno es el virus de la hepatitis delta, el virus de la hepatitis E, y los priones. Otro virus que es una fuente de antígeno es el virus Nipán. Otras fuentes virales más 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 arteritis equina y varios virus de encefalitis.

La presente invención puede abarcar también vectores que incorporan inmunógenos que son útiles para inmunizar un animal humano o no humano frente a otros patógenos que incluyen bacterias, hongos, microorganismos parásitos o parásitos multicelulares que infectan vertebrados humanos y no humanos, o procedentes de células cancerígenas o de células tumorales. Ejemplos de patógenos bacterianos incluyen los cocos patógenos gram-positivos incluyendo los neumococos; estafilococos (y las toxinas producidas por los mismos, por ejemplo, la enterotoxina B); y, estreptococos. Los cocos patógenos gram-negativos incluyen los meningococos; gonococos; Los bacilos entéricos patógenos gram-negativos incluyen los enterobacteriáceos; las pseudomonas, acinetobacterias y eikenella; melioidosis; salmonella; shigella; hemófilos; moraxella; *H. ducreyi* (que causa el chancroide); especies de brucella (brucelosis); *Fraseriella tularensis* (que causa la tularemia); *Yersinia pestis* (plaga), y otra yersinia (pasteurella); estreptobacilo moniliformis y spirillum; bacilos gram-positivos que incluyen listeria monocitogenes; erysipelothrix rhusiopathiae; *Corynebacterium diphtheria* (difteria); cólera; *B. anthracis* (ántrax); donovanosis (granuloma inguinal); y, bartonellosis. Las enfermedades causadas por bacterias anaerobias patógenas incluyen el tétanos; botulismo (*Clostridium botulinum* y su toxina); *Clostridium perfringens* y su toxina épsilon; otras clostridias; tuberculosis; lepra, y otras micobacterias. Las enfermedades espiroquetales patógenas incluyen la sífilis; trepanomatosos; sífilis pian, pinta y endémica; y, leptoespirosis. Otras infecciones causadas por bacterias patógenas mayores y por hongos patógenos incluyen muermo (*Burkholderia mallei*); actinomicosis; nocardiosis; criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis, y mucomicosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petriellidiosis, torulopsosis, micetoma y cromomicosis; y dermatofitosis. Las infecciones rickettsianas incluyen la fiebre del tifus, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre Q (*Coxiella burnetii*), y Rickettsialpox. Ejemplos de micoplasma e infecciones clamidiales incluyen: infecciones por mycoplasma pneumoniae; linfogranuloma venéreo; psitacosis; perinatal chlamydial. Las eucariotas patógenas abarcan protozoos patógenos y helmintos y las infecciones producidas por los mismos incluyen: amebiasis; malaria; leishmaniasis; tripanosomiasis; toxoplasmosis; *Pneumocystis carinii*; *Trichans*; *Toxoplasma gondii*; babesiosis; giardiasis; triquinosis; filariasis; esquistomosis; nematodos, trematodos o fasciolas; e infecciones de cestodos (tenia).

Muchos de esos organismos y/o de las toxinas producidas por los mismos han sido identificados por los Centros para Control de Enfermedades [(CDC), Departamento de Salud y de Servicios Humanos, USA], como agentes que tienen potencial para su uso en ataques biológicos. Por ejemplo, algunos de esos agentes biológicos incluyen el *Bacillus anthracis* (ántrax), el *Clostridium botulinum* y su toxina (botulismo), el *Yersinia pestis* (plaga), la variola mayor (viruela), la *Francisella tularensis* (tularemia), y las fiebres hemorrágicas virales [filovirus, por ejemplo Ébola, Marburg y arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]], todos los cuales están actualmente clasificados como Agentes de Categoría A; *Coxiella burnetii* (fiebre Q); especies de brucella (brucelosis), *Burkholderia mallei* (muermo), *Burkholderia pseudomallei* (melioidosis), *Ricinus communis* y su toxina (toxina ricina), *Clostridium perfringens* y su toxina (toxina épsilon), especies de estafilococos y sus toxinas (enterotoxina B), *Chlamydia psittaci* (psitacosis), ataques a la seguridad del agua (por ejemplo, *Vibrio cholerae*, *Cryptosporidium parvum*), fiebre del tifus (*Rickettsia powazekii*) y encefalitis viral (alfavirus, por ejemplo, encefalitis equina Venezolana; 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 el suministro de antígenos a partir de esos organismos, virus, sus toxinas u otros subproductos, los cuales impedirán y/o tratarán la infección u otras reacciones adversas con esos agentes

biológicos.

La administración de los vectores de la invención para suministrar inmunógenos frente a la región variable de las 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. Estas TCRs incluyen V-3, V-14, V-17 y V-17. De ese modo, el suministro de una secuencia de ácido nucleico que codifique al menos uno de esos polipéptidos proporcionará una respuesta inmune que objetivará 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 esos polipéptidos proporcionará una respuesta inmune que objetivará células T involucradas en MS. En escleroderma, varias regiones variables específicas de TCRs que están involucradas en la enfermedad han sido caracterizadas. Estas 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. De ese modo, el suministro de una molécula de ácido nucleico que codifica al menos uno de esos polipéptidos proporcionará una respuesta inmune que objetivará células T involucradas en escleroderma.

Así, el vector viral recombinante derivado de rAAV de la invención proporciona un vehículo eficaz de transferencia de gen que puede suministrar un transgén seleccionado a una célula anfitrión seleccionada *in vivo* o *ex vivo* incluso cuando el organismo posee 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 son cultivadas usando metodologías convencionales; y las células transducidas son re-infundidas en el paciente.

Estas composiciones son particularmente adecuadas para suministro de gen a efectos terapéuticos y para inmunización, incluyendo la inducción de inmunidad protectora. El AAV de la invención y las composiciones que contienen al mismo pueden ser usadas también en regímenes de inmunización tal como los descritos en el documento de propiedad compartida de solicitud de Patente US núm. 60/565.936, depositada el 28 de Abril de 2004, por "Adenovirus Secuencial y Suministro Mediado por AAV de Moléculas Inmunogénicas".

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

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

Ejemplo 1

De acuerdo con el método descrito con anterioridad, las secuencias de AAV han sido identificadas como dotadas 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 va a ser alterado hasta una secuencia conservada. Para ciertas mutaciones, el singletón va seguido de un * y a continuación el residuo de aminoácido que lo sustituye. Para otras mutaciones, el singletón va seguido por su posición de aminoácido y el residuo que lo sustituye.

La numeración de aminoácido está basada 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 de 2004) y publicación de Patente Internacional núm. WO 2204/042397 [todas las secuencias citadas en la misma están depositadas en GenBank], y la publicación de Patente Internacional núm. WO 2005/033321, depositada el 30 de Septiembre de 2004.

Por ejemplo, con referencia a la tabla que sigue, la nomenclatura debe ser leída como sigue. Cy5R1 se refiere a la secuencia de aminoácido de SEQ ID núm. 24, la cual ha sido modificada para que contenga ácido aspártico (D) en la posición 13 de residuo de aminoácido; cy5 tiene una glicina en su secuencia de aminoácido natural en el residuo número 13. Cy5R2 se refiere a la secuencia de aminoácido de SEQ ID núm. 24, la cual ha sido modificada para contener un ácido aspártico en la posición 13 de aminoácido (glicina en la secuencia natural) y una asparagina en la posición 403 de residuo de aminoácido (ácido aspártico en la secuencia natural). Cy5R3 tiene la secuencia de aminoácido de SEQ ID núm. 24, la cual ha sido modificada para tener las mismas modificaciones que la Cy5R2 y, adicionalmente, una lisina en la posición 158 (de forma natural, una asparagina) y una glutamina en la posición 161 (de forma natural, una prolina). Dada esta información, un experto en la materia podría estar fácilmente capacitado para determinar las otras modificaciones de singletón que se citan en la tabla que sigue.

Nombre	SEQ ID No. (AAV Parental)	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	T207M			D
Rh.2	39					E
rh.2R		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
Hu.44	45					A
Hu.44R1		E137K				A
Hu.44R2		E137K	P446L			A
Hu.44R3		E137K	P446L	G609D		A
Rh32/33	2					
Hu.29	42					B
Hu.29R		G396E				B
Ch.5	46					
Ch.5R1		T611I				
rh.67	47					D
rh.58	48			S653N		E
Rh.64	43					E
Rh64R1		R697W				E
Rh64R2		R697W	V686E			E
AAV6	29					A
AAV6.2		F129L				A
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		A

Ejemplo 2

5 En un estudio preliminar fueron seleccionados los clones para probar el método de singletón de la invención. La tabla que sigue proporciona la descripción de fenotipo de los 5 clones. El número de singletons pronosticados se proporciona con el clado y la clasificación de serotipo.

El fenotipo de empaquetamiento se considera insuficiente cuando su título es inferior a 1×10^{11} GC, bajo cuando es

inferior a 1×10^{12} GC, bueno cuando es inferior a 1×10^{13} , excelente cuando es más alto.

Los fenotipos de transferencia de gen fueron establecidos mediante expresión de gen CB.A1AT e indicados como sigue: “+++” cuando son mejores que el candidato principal para el tejido objetivo, “++”, “+” y “-” cuando son respectivamente mejores que el 50%, entre el 10-60% o inferiores al 10% de los niveles de suero de AIAT de los candidatos principales (músculo: AAV1; hígado: AAV8; pulmón: AAV9). “n/a” indicaba que el vector no podía ser producido a niveles suficientes para estudios de transferencia de gen *in vivo*.

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

Se llevó a cabo 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 estaban documentos previamente.

Clon	Empaquetamiento	Fenotipo de transferencia de gen			# Singletón	Clado (serotipo)
	Fenotipo	Pulmón	Hígado	Músculo		
rh.37	Insuficiente	n/a	n/a	n/a	2	D (AAV7)
rh.2	Bajo	++	+	+++	1	E (AAV8)
ch.5	Bueno	-	.	-	1	Ch.5
rh.13	Excelente	+	+	+	1	D (AAV7)
rh.8	Bueno	-	+	++	1	Rh.8

Se apreció un incremento de la expresión de vector para 4 de los 5 clones. El incremento fue más drástico para el rh.37 y el rh.2, vectores que habían mostrado previamente una producción baja de empaquetamiento. Para estos vectores se produjeron partículas productoras a niveles suficientes para su detección. Los vectores rh.8 y rh.13 mostraron un incremento de la transducción.

Con el fin de distinguir los efectos de la mutación del singletón sobre la transducción frente al empaquetamiento y al ensamblaje, se realizaron preparaciones de vector a pequeña escala y se titularon en cuanto a partículas resistentes de Dnasa mediante PCR cuantitativo. Para el rh.37, se obtuvo un incremento dos log en la producción de vector. El rh.8 mostró un moderado incremento de 5 veces en la titulación mientras que el rh.13 se comportó igualmente. Todas las titulaciones de clones corregidos en singletón estuvieron dentro de una gama aceptable en comparación con la producción de AAV2 y AAV8 y cuando se extrapolaron a preparaciones a gran escala, no se ensayó el rh.2 para su titulación.

Posteriormente, se monitorizó el efecto del cambio de singletón *in vitro* en una disposición de transducción con igual número de partículas por célula. Se llevó a cabo una titulación sobre células 293 para el rh.8 y el rh.13. Se describieron incrementos moderados en cuanto a eficacia de transducción en todos los MOIs.

A partir del subconjunto inicial de 5 clones, fueron transducidas 3 células productivamente. Dos clones fueron inhábiles para producir cualquier expresión de eGFP en esta disposición. Lo más probable es que esto se deba a un defecto en el empaquetamiento del vector que no pudo ser pronosticado por la aproximación de singletón.

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

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

Usando los métodos descritos con anterioridad, las proteínas de cápside de rh.64 y hu.29 fueron alteradas y usadas después para construir vectores virales con las cápsides alteradas usando seudotipado según ha sido descrito en el ejemplo 2 y en G. Gao et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 11854-9 (3 Septiembre 2002).

De forma resumida, se usaron vectores que expresan proteína fluorescente verde potenciada (EGFP) para examinar *in vitro* la eficacia de transducción de los vectores en células endoteliales humanas (células 293). Estas células 293 fueron incubadas en presencia de partículas AAVCMVeGFP seudotipadas a razón de 10^4 GC/célula después de un corto período de incubación con wtAd5. El número de células positivas de eGFP para un total de 10.000 células fue

medido mediante análisis FACS con un límite de detección de 5 células/10K.

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

- 5 La modificación de la cápside de Hu.29 produjo viriones de rh.64 modificados que fueron rescatados en cuanto a una capacidad de empaquetamiento deficiente cambiando G396E. Se observó un incremento de producción superior a 1000 veces.

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

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

Se estudiaron los efectos de los mutantes de singletón en una disposición *in vivo*. Se han iniciado estudios de transferencia de gen en ratones C75B/6 sobre un número de vectores modificados según el método de la invención.

- 15 Los estudios dirigidos al músculo y dirigidos al hígado fueron iniciados referenciados respecto a los candidatos principales actuales para la aplicación particular.

La α -antitripsina (A1AT) humana fue seleccionada como un gen informador sensible y cuantitativo en los vectores y expresada bajo el control de promotor de β -actina de pollo potenciado en CMV. El empleo del promotor CB permite que se alcancen altos niveles de transferencia de gen no específico del tejido y de A1AT constitutivo, y también permite el uso de la misma preparación de vector para estudios de transferencia de gen en cualquier tejido de interés.

- 20 Se eligió el músculo como un primer tejido objetivo. 40 nuevos vectores diferentes (basados en 24 clones diferentes, cada uno de ellos con su(s) respectivo(s) mutante(s) de singletón), fueron inyectados intramuscularmente en una extremidad posterior de los ratones C57B/6. Todos los experimentos fueron realizados con 1×10^{11} GC/animal con una casete de transgén CB.A1AT. Cada uno de los vectores fue cada vez dividido en alícuotas de igual volumen (50 μ l) por ratón y grupo por clado. Cada estudio individual comprendía uno o dos clados con grupos de control que incluyen el serotipo representativo, AAV2/8 y AAV2/1 que sirvió como punto de referencia para transferencia de gen objetivada en el músculo. La expresión de transgén fue detectada en los días 7, 14, 28 y 63 post inyección, y evaluada mediante un ELISA de hA1AT específico.
- 25

- 30 Para diversas versiones corregidas de aislados y 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.

- 35 Para un clon particular, especialmente el cy.5, la corrección de singletón parece tener un efecto beneficioso sobre transducción de músculo. El clon cy.5R4 portador de correcciones de singletón mejoró la eficacia de transferencia de gen sobre un tropismo de músculo ya digno mostrado por el aislado original. El comportamiento del cy.5R4 es igual o ligeramente mejor de lo que el referente controla a AAV2/1 y AAV2/7.

Un aislado que anteriormente produjo titulaciones muy bajas respecto a una 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 proporcionó niveles de hA1AT más altos que los conseguidos mediante su serotipo relativo más próximo AAV2/8, pero también que el AAV2/7.

- 40 En otros estudios, se inyectaron ratones con vector por grupos en base a los clados. Se dosificaron 1×10^{11} GC/ratón con expresión de vector CB.hA1AT. Se midieron los niveles de suero de hA1AT mediante ELISA de hA1AT específico.

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

- 45 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.

- 50 Otros clones como rh.64 y AAV6 muestran un perfil de expresión particular. El aislado hu.48R2, por ejemplo, empaqueta de una manera alrededor de 10 veces menos eficiente si se compara con el hu.48R3, pero este último transduce el músculo de forma alrededor de 5 veces menos eficiente. El AAV6 contiene dos singletones. Ambos tienen efectos moderados sobre el empaquetamiento y cuando se combinan llevan el empaquetamiento de AAV6 hasta el nivel del índice de referencia. *In vitro*, la pequeña diferencia es despreciable entre el clon parental y los

diferentes clones. *In vivo*, en el músculo, el AAV6.1 y el AAV6.1.2 muestran transferencia de gen disminuida mientras que el AAV6.2 muestra un incremento moderado.

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

5 Todos los vectores AAV optimizados en cuanto a empaquetamiento y eficacia de transferencia de gen mediante la reversión de residuos de singletón, fueron evaluados adicionalmente en el pulmón y en el hígado. Los datos se presentan tanto para los vectores que fueron identificados como no contenedores de singletón como para los que el residuo de singletón fue convertido en el aminoácido conservado.

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

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

15 Los estudios de transferencia de gen fueron realizados en ratones C57B/6 (machos, 5 por grupo) usando los vectores portadores de ya sea la casete de expresión CB.A1AT (es decir, la ITR 5' de AAV2, el promotor de β -actina de pollo (CB), la α 1-antitripsina (A1AT) humana, la ITR 3' de AAV2), o ya sea la casete de expresión CB.nLacZ (es decir, la ITR 5' de AAV2, la β -galactosidasa localizada nuclear (nLacZ), la ITR 3' de AAV2) en las cápsides descritas con anterioridad. De forma resumida, 50 μ l de esos vectores corregidos en singletón o libres de singletón fueron co-instilados (1×10^{11} copias de genoma (GC)) intratraquealmente con vectores portadores de la A1AT y con vectores
20 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 A1AT (ng de AAT/ml de suero). Los datos mostraron un drástico incremento de expresión de la α 1-antitripsina humana en el pulmón para los rh.2 a rh.2R tras la inyección intratraqueal (IT) de 1×10^{11} GC. Adicionalmente, se evaluó una diversidad de vectores de AAV que estaban libres de residuos de singletón. Todos los vectores mostraron niveles aceptables de expresión en
25 el pulmón.

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

Se evaluaron clones corregidos en singletón de AAV6. El AAV6 modificado (AAV6.2) fue preparado usando el método de corrección de singletón de la invención, y las técnicas de seudotipado que se describen en la presente memoria. Las partículas de AAV6.2 portadoras de casetes de expresión LacZ y A1AT, preparadas según se ha
30 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 estuvieron normalizados para la proteína total. Se midió la expresión LacZ mediante ELISA para la β -galactosidasa a partir de homogenato pulmonar. La necropsia se llevó a cabo en el día 21.

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

El AAV6.2 presentó una mejora estadísticamente significativa frente al AAV6 en excreción de A1AT de suero. El AAV6.2 también mostró niveles más altos de A1AT en comparación con los otros vectores, incluyendo el AAV2/9 y el AAV2/5. Se observó una leve mejoría en BAL como lo fue en expresión LacZ en homogenato de pulmón. Sin embargo, debido a grandes variaciones de animal en animal, no se pudieron extraer conclusiones de la
40 cuantificación de LacZ.

Cuando se evaluó la localización de expresión de gen de AAV, se observó un tintado superior para la LacZ localizada nuclear en el grupo de AAV2/6.2, en comparación con el AAV2/6. Existió una mejora importante sobre el AAV2/6 y el AAV2/5 en el epitelio de las vías respiratorias pulmonares, el principal objetivo para las enfermedades como la fibrosis quística.

45 C. Inyección intraportal (iv) de AAV.CB.A1AT (1×10^{11} GC) en ratones C57B/6 con miembros de AAV de clado B y de clado C

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

50 D. Inyección intravenosa de miembros de AAV de clado E. Los rh.64R1, rh.64R2, rh.2R están optimizados en singletón. Todos los otros vectores están libres de singletón

La expresión a partir de miembros de clado B y C de AAV fue encontrada similar a la equivalente para todos los miembros que incluyen el hu.29R, un clon optimizado en singletón. Este clon particular fue reconstituido en cuanto a

capacidad de empaquetamiento a partir de un hu.29 ahora presenta una funcionalidad de transferencia de gen similar a la de otros miembros de la familia de virus.

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

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

Listado de secuencias

	<110>	Los Fideicomisarios de la Universidad de Pennsylvania vandenbergh, Luk Gao, Guangping Wilson, James M.
5	<120>	Método de incremento de la función de un vector AAV
	<130>	UPN-R3895PCT
	<150>	US 60/669.083
	<151>	07.04.2005
10	<150>	US 60/733.497
	<151>	04.11.2005
	<160>	50
	<170>	Patentin versión 3.3
	<210>	1
	<211>	738
15	<212>	PRT
	<213>	virus adeno-asociado de Rhesus, rh.20
	<400>	1
20		
25		
30		
35		

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 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
 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

Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met
 530 535 540
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val
 545 550 555 560
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr
 565 570 575
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Gln Asn Ala Ala
 580 585 590
 Pro Ile Val Gly Ala Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val
 595 600 605
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile
 610 615 620
 Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe
 625 630 635 640
 Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val
 645 650 655
 Pro Ala Asp Pro Pro Thr Thr Phe Ser Gln Ala Lys Leu Ala Ser Phe
 660 665 670

Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu
675 680 685
Leu Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr
690 695 700
Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu
705 710 715 720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg
725 730 735
Asn Leu

<210> 2
<211> 733
<212> PRT
5 <213> Clon 32/33 de virus adeno-asociado de Rhesus
<400> 2

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
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
		355					360					365			
Cys	Gly	Ile	Val	Thr	Gly	Glu	Asn	Gln	Asn	Gln	Thr	Asp	Arg	Asn	Ala
	370					375					380				
Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn
385					390					395					400
Asn	Phe	Glu	Met	Ala	Tyr	Asn	Phe	Glu	Lys	Val	Pro	Phe	His	Ser	Met
				405					410					415	

Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Leu Asp
 420 425 430
 Gln Tyr Leu Trp His Leu Gln Ser Thr Thr Ser Gly Glu Thr Leu Asn
 435 440 445
 Gln Gly Asn Ala Ala Thr Thr Phe Gly Lys Ile Arg Ser Gly Asp Phe
 450 455 460
 Ala Phe Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Val Lys Gln Gln
 465 470 475 480
 Arg Phe Ser Lys Thr Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly
 485 490 495
 Gly Asn Ala Leu Leu Lys Tyr Asp Thr His Tyr Thr Leu Asn Asn Arg
 500 505 510
 Trp Ser Asn Ile Ala Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro Ser
 515 520 525
 Asp Gly Asp Phe Ser Asn Ala Gln Leu Ile Phe Pro Gly Pro Ser Val
 530 535 540
 Thr Gly Asn Thr Thr Thr Ser Ala Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu
 545 550 555 560
 Glu Glu Ile Ala Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln
 565 570 575
 Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
 580 585 590
 Val Thr Ala Met Gly Val Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp
 595 600 605
 Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Ala Asp Gly
 610 615 620
 His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro
 625 630 635 640
 Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Ala
 645 650 655
 Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
 660 665 670

Thr Gly Gln Val Ala Val Gln Ile Glu Trp Glu Ile Glu Lys Glu Arg
675 680 685
Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly Asn
690 695 700
Gln Ser Ser Met Leu Trp Ala Pro Asp Thr Thr Gly Lys Tyr Thr Glu
705 710 715 720
Pro Arg Val Ile Gly Ser Arg Tyr Leu Thr Asn His Leu
725 730

<210> 3
<211> 738
<212> PRT
5 <213> Cápside de clon 39 de virus adeno-asociado de Rhesus
<400> 3

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

175

Leu Asp Arg₄₃₅ Leu Met Asn Pro Leu₄₄₀ Ile Asp Gln Tyr Leu₄₄₅ Tyr Tyr Leu
 Ser Arg₄₅₀ Thr Gln Ser Thr Gly₄₅₅ Gly Thr Gln Gly Thr₄₆₀ Gln Gln Leu Leu
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro₄₇₀ Ala Asn Met Ser Ala₄₇₅ Gln Ala Lys Asn Trp₄₈₀
 Leu Pro Gly Pro Cys₄₈₅ Tyr Arg Gln Gln Arg₄₉₀ Val Ser Thr Thr Leu₄₉₅ Ser
 Gln Asn Asn Asn₅₀₀ Ser Asn Phe Ala Trp₅₀₅ Thr Gly Ala Thr Lys₅₁₀ Tyr His
 Leu Asn Gly₅₁₅ Arg Asp Ser Leu Val₅₂₀ Asn Pro Gly Val Ala₅₂₅ Met Ala Thr
 His Lys₅₃₀ Asp Asp Glu Glu Arg₅₃₅ Phe Phe Pro Ser Ser₅₄₀ Gly Val Leu Met
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala₅₅₀ Gly Arg Asp Asn Val₅₅₅ Asp Tyr Ser Ser Val₅₆₀
 Met Leu Thr Ser Glu₅₆₅ Glu Glu Ile Lys Thr₅₇₀ Thr Asn Pro Val Ala₅₇₅ Thr
 Glu Gln Tyr Gly₅₈₀ Val Val Ala Asp Asn₅₈₅ Leu Gln Gln Thr Asn₅₉₀ Thr Gly
 Pro Ile Val₅₉₅ Gly Asn Val Asn Ser₆₀₀ Gln Gly Ala Leu Pro₆₀₅ Gly Met Val
 Trp Gln₆₁₀ Asn Arg Asp Val Tyr₆₁₅ Leu Gln Gly Pro Ile₆₂₀ Trp Ala Lys Ile
 Pro His Thr Asp Gly Asn₆₃₀ Phe His Pro Ser Pro₆₃₅ Leu Met Gly Gly Phe₆₄₀
 Gly Leu Lys His Pro₆₄₅ Pro Pro Gln Ile Leu₆₅₀ Ile Lys Asn Thr Pro Val₆₅₅
 Pro Ala Asp Pro₆₆₀ Pro Thr Thr Phe Ser₆₆₅ Gln Ala Lys Leu Ala₆₇₀ Ser Phe
 Ile Thr Gln₆₇₅ Tyr Ser Thr Gly Gln₆₈₀ Val Ser Val Glu Ile₆₈₅ Glu Trp Glu

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

<210> 4
<211> 738
<212> PRT

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

<400> 4

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

				165				170				175			
Thr	Gly	Asp	Ser	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro
			180					185					190		
Pro	Ala	Ala	Pro	Ser	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly
		195					200					205			
Gly	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Ser
	210					215					220				
Ser	Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val
225					230					235					240
Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His
				245					250					255	
Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Asn	Gly	Thr	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Asn	Asp
			260					265					270		
Asn	Thr	Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn
		275					280					285			
Arg	Phe	His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn
	290					295					300				
Asn	Asn	Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Ser	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn
305					310					315					320
Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala
				325					330					335	
Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln
			340					345					350		
Leu	Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe
		355					360					365			
Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn
	370					375					380				
Asn	Gly	Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr
385					390					395					400
Phe	Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Ser	Phe	Ser	Tyr
				405					410					415	
Thr	Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
			420					425					430		

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

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

<210> 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
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

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

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

<210> 6
<211> 736
<212> PRT
5 <213> Cápside de clon 74 de virus adeno-asociado de Rhesus
<400> 6

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

				165					170					175	
Thr	Gly	Glu	Ala	Glu	Ser	Val	Pro	Asp	Pro	Gln	Pro	Ile	Gly	Glu	Pro
			180					185					190		
Pro	Ser	Asp	Pro	Ser	Ser	Val	Gly	Ser	Gly	Thr	Met	Ala	Ala	Gly	Gly
		195					200					205			
Gly	Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn
	210					215					220				
Ser	Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Leu	Gly	Asp	Arg	Val
225					230					235					240
Ile	Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His
				245					250					255	
Leu	Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Thr	Asn	Asp	Asn	His
			260					265					270		
Tyr	Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe
		275					280					285			
His	Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn
	290					295					300				
Trp	Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Ser	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln
305					310					315					320
Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn
				325					330					335	
Leu	Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro
			340					345					350		
Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala
		355					360					365			
Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly
	370					375					380				
Ser	Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro
385					390					395					400
Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe
				405					410					415	
Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp
			420					425					430		

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

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

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

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

<210> 7
<211> 2208
<212> ADN
5 <213> Serotipo 2 de virus adeno-asociado
<400> 7

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga      60
cagtggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac      120
gacagcaggg gtcttgtgct tcttgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac      180
aagggagagc cggccaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa agcctacgac      240
cggcagctcg acagcggaga caacccttac ctcaagtaca accacgccga cgcggaagtt      300
caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag      360
gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg      420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gtggagccag actcctcctc gggaaccgga      480
aagggcgggc agcagcctgc aagaaaaaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac      540
tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctcttgg tctgggaact      600
aatacgatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga      660
gtgggtaatt ctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggcga cagagtcac      720
accaccagca ccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caaacaatt      780
tccagccaat caggagcctc gaacgacaat cactactttg gctacagcac cccttggggg      840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcatc      900
aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttca agctctttta cattcaagtc      960
aaagaggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgccca ataaccttac cagcacgggt      1020
caggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga      1080
tgcctcccgc cgttcccagc agacgtcttc atggtgccac agtatggata cctcaccctg      1140
aacaacggga gtcaggcagt aggacgtctt tcattttact gcctggagta ctttcttct      1200
cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cttttgagga cgttcctttc      1260
cacagcagct acgctcacag ccagagtctg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag      1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagtggaa ccaccacgca gtcaaggctt      1380

```

```

cagttttctc aggccggagc gagtgacatt cgggaccagt ctaggaactg gcttcctgga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctgcgg ataacaacaa cagtgaatac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggcagag actctctggt gaatccgggc 1560
ccggccatgg caagccacaa ggacgatgaa gaaaagtttt ttcctcagag cgggggttctc 1620
atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaaggc catgattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac aaccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctcc agagaggcaa cagacaagca gctaccgcag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttcaggga tggctctggca ggacagagat gtgtaccttc agggggcccat ctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctcccctca tgggtggatt cggacttaaa 1920
caccctctc cacagattct catcaagaac accccgggtac ctgcgaatcc ttcgaccacc 1980
ttcagtgcgg caaagtttgc ttccttcac acacagtact ccacgggaca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggaaaac agcaaacgct ggaatcccga aattcagtac 2100
acttccaact acaacaagtc tgtaaatgtg gactttactg tggacactaa tggcgtgtat 2160
tcagagcctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

<210> 8

<211> 2187

<212> ADN

5 <213> Ácido nucleico de cy.5

<400> 8

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctgcagggca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaaccacaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aggtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
aagcagctcg agcaggggga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cggcagttt 300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gacccataga atcccccgac tcctccacgg gcatcggcaa gaacggccag 480
ccgcccgcta aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccagc 540
ccccaacctc tcggagaacc tcccgccgcg cctcagggtc tgggatctgg tacaatggct 600
gcaggcggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt gggtaatgcc 660
tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctgggcgaca gagtcatcac caccagcacc 720
cgcacctggg ccctgcccac ctacaacaac cacctctaca agcagatata aagtcagagc 780
ggggctacca acgacaacca cttcttcggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc 840
aacagattcc actgccactt ctaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg 900

```

```

ggattccggc ccagaaagct gcggttcaag ttgttcaaca tccagggtcaa ggaggtcacg 960
acgaacgacg gcgttacgac catcgctaata aaccttacca gcacgattca ggtcttctcg 1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtctct ggctctgcgc accagggctg cctccctccg 1080
ttccctgcgg acgtgttcat gattcctcag tacggataat tgactctaaa caacggcagt 1140
cagtctgtgg gacgttctct ctctactgc ctggagtact ttcttctca gatgctgaga 1200
acgggcgata actttgaatt cagctacacc tttaggaag tgcctttcca cagcagctat 1260
gcgcacagcc agagcctgga cgggctgatg aatccccca tgcaccagta cctgtactac 1320
ctggcccgga cccagagcac tacggggctc acaagggagc tgcagttcca tcaggctggg 1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgcccg gaccctgta tcggcagcag 1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact 1500
aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccggg gcgtagccat ggccaccaac 1560
aaggacgacg aggaccagtt ctttcccatc aacggagtgc tggtttttgg caaaacgggg 1620
gctgccaaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc 1680
accaatcccg tggctacaga agaatacggg gtggtctcca gcaacctgca atcgtctacg 1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccggcat ggtctggcag 1800
aaccgggacg tgtacctgca gggteccatc tgggccaaaa ttctcacac ggacggcaac 1860
tttcacccgt ctccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgctcc tcaaattctc 1920
atcaaaaaca ccccggtacc tgctaatact ccagaggtgt ttactcctgc caagtttgcc 1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag 2040
aaagaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
aataatgtgg aatttgctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg cccattggc 2160
accggttacc tcacccgtaa cctgtaa 2187

```

<210> 9
 <211> 2217
 <212> ADN
 5 <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.10
 <400> 9

```

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcgggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tggggcgagc agtcttccag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420

```

```

ggaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgttctc cagactcctc tacgggcatc 480
ggcaagaaag gccagcagcc cgcgaaaaag agactcaact ttgggcagac tggcgactca 540
gagtcagtgc ccgaccctca accaatcggg gaaccccccg caggccccctc tgggtctggga 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgcgcgac 660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcaccgaac ctggggccctc cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacttcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcaacttcaa gctcttcaac 960
atccagggtc aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc 1020
agcacgattc aggtctttac ggactcggaa taccagctcc cgtacgtcct cggctctgcg 1080
caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacgggtac 1140
ctgactctga acaatggcag tcaggccgtg ggccgttctc ctttctactg cctggagtac 1200
tttccttctc aaatgctgag aacgggcaac aactttgagt tcagctacca gtttgaggac 1260
gtgccttttc acagcagcta cgcgcacagc caaagcctgg accggctgat gaacccccctc 1320
atcgaccagt acctgtacta cctgtctcgg actcagtcca cgggaggtac cgcaggaact 1380
cagcagttgc tattttctca ggccgggcct aataacatgt cggctcaggc caaaaactgg 1440
ctacccgggc cctgctaccg gcagcaacgc gtctccacga cactgtcgca aaataacaac 1500
agcaactttg cctggaccgg tgccaccaag tatcatctga atggcagaga ctctctggta 1560
aatcccggtg tcgctatggc aaccacaaag gacgacgaag agcgattttt tccgtccagc 1620
ggagtcttaa tgtttgggaa acagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcagcgtt 1680
atgctaacca gtgaggaaga aattaaaacc accaaccagc tggccacaga acagtacggc 1740
gtggtggccg ataacctgca acagcaaaac gccgctccta ttgtaggggc cgtcaacagt 1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggctctatc 1860
tgggccaaga ttctcacac ggacggaaac ttctatccct cgcgctgat gggaggcttt 1920
ggactgaaac acccgctcc tcagatcctg attaagaata cacctgttcc cgcggatcct 1980
ccaactacct tcagtcaagc taagctggcg tcgttcatca cgcagtacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaagaaaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
attcaataca ctccaacta 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 gggcattcgc	60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaaccctaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggagagc cgggtcaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
aagcagctcg agcaggggga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cggcgagttt	300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gacctataga atccccgac tcctccacgg gcatcggcaa gaaaggccag	480
cagcccgtc aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccgac	540
ccccaacctc tcggagaacc tcccgcgcg ccctcaggtc tgggatctgg tacaatggct	600
gcaggcgggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt gggtaatgcc	660
tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctgggcgaca ggtcatcac caccagcacc	720
cgcacctggg ccctgcccac ctacaacaac cacctctaca agcagatata aagtcagagc	780
ggggctacca acgacaacca cttcttcggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc	840
aacagattcc actgccactt ctcaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg	900
ggattccggc ccagaaagct gcggttcaag ttgttcaaca tccagggtcaa ggaggtcacg	960
acgaacgacg gcgttacgac catcgctaata aaccttaccg gcacgattca ggtcttctcg	1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtcctc ggctctgcgc accagggctg cctccctccg	1080
ttccctgagg acgtgttcat gattcctcag tacggatata tgactctaaa caacggcagt	1140
cagtctgtgg gacgttcctc cttctactgc ctggagtact ttcttctca gatgctgaga	1200
acgggcaata actttgaatt cagctacacc tttagggaag tgcctttcca cagcagctat	1260
gcgcacagcc agagcctgga ccggctgatg aatccccctc tcgaccagta cctgtactac	1320
ctggcccgga cccagagcac tacgggggtcc acaaggagc tgcagttcca tcaggctggg	1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgcccg gaccctgtta tcggcagcag	1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact	1500
aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccggg gcgtagccat ggccaccaac	1560
aaggacgacg aggaccagtt ctttcccatc aacggagtg cgggttttgg cgaaacgggg	1620
gctgccaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc	1680
accaatcccc tggctacaga agaatacggg gtgggtctcca gcaacctgca atcgtctacg	1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc caggggggtc tgcccggcat ggtctggcag	1800
aaccgggacg tgtacctgca gggccccatc tggggcaaaa ttcttcacac ggacggcaac	1860
tttaccctgt cttccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgctcc tcaaattctc	1920

```

atcaaaaaca ccccggtacc tgctaatacct ccagagggtgt ttactcctgc caagtttgcc 1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag 2040
aaagaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaatta tgccaagtct 2100
aataatgtgg aatttgctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg ccccatgggc 2160
accggttacc tcaccgtaa cctgttaa 2187

```

<210> 11
 <211> 2211
 <212> ADN
 5 <213> Serotipo 1 de virus adeno-asociado
 <400> 11

```

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggaactcgac 180
aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca ggcggcctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcatcggc 480
aagacaggcc agcagcccg ctaaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
tcagtccccg atccacaacc tctcgagaa cctccagcaa cccccgtgc tgtgggacct 600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggcgtggcga cagagtcac 720
accaccagca cccgcacctg ggccttgccc acctacaata accacctcta caagcaaata 780
tccagtgtt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcgggtacag caccctctgg 840
gggtattttg atttcaacag attccactgc cacttttcac cacgtgactg gcagcgactc 900
atcaacaaca attgggggatt ccggcccaag agactcaact tcaaaactct caacatccaa 960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag cttccgtacg tctcggctc tgcgcaccag 1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcatgattc cgcaatacgg ctacctgacg 1140
ctcaacaatg gcagccaagc cgtgggacgt tcaccccttt actgcctgga atatttcct 1200
tctcagatgc tgagaacggg caacaacttt accttcagct acacctttga ggaagtgcct 1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320
caataacctgt attacctgaa cagaactcaa aatcagtcgg gaagtgccca aaacaaggac 1380
ttgctgttta gccgtgggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct 1440

```

```

ggaccctggt atcggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaat 1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac ctcaatgggc gtgaatccat catcaaccct 1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac gaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc 1620
atgatttttg gaaaagagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgatt 1680
acagacgaag aggaaattaa agccactaac cctgtggcca ccgaaagatt tgggaccgtg 1740
gcagtcaatt tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgctatggga 1800
gcattacctg gcatggtgtg gcaagataga gacgtgtacc tgcagggtcc catttgggcc 1860
aaaattcttc acacagatgg acactttcac ccgtctcttc ttatgggcgg ctttggactc 1920
aagaacccgc ctctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttctgcgaa tcctccggcg 1980
gagttttcag ctacaaagtt tgcttcattc atcacccaat actccacagg acaagtgagt 2040
gtggaaattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaagc gctggaatcc cgaagtgcag 2100
tacacatcca attatgcaaa atctgccaac gttgatttta ctgtggacaa caatggactt 2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcaccctg taccttaccg gtcccctgta a 2211

```

<210> 12
 <211> 2211
 <212> ADN
 <213> Serotipo 3 de virus adeno-asociado
 <400> 12

```

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctttctga aggcattcgt 60
gagtgggtgg ctctgaaacc tggagtccct caacccaaag cgaaccaaca acaccaggac 120
aaccgtcggg gtcttgtgct tccgggttac aaatacctcg gaccgggtaa cggactcgac 180
aaaggagagc cgggtcaacga ggccggacgc gcagccctcg aacacgacaa agcttacgac 240
cagcagctca aggccgggtga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc ttggcagagc agtcttcag 360
gccaaaaaga ggatccttga gcctcttggg ctggttgagg aagcagctaa aacggctcct 420
ggaaagaagg gggctgtaga tcagtctcct caggaaccgg actcatcatc tgggtgtggc 480
aaatcgggca aacagcctgc cagaaaaaga ctaaatttcg gtcagactgg agactcagag 540
tcagtcccag acctcaacc tctcggagaa ccaccagcag cccccacaag tttgggatct 600
aatacaatgg cttcaggcgg tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga 660
gtgggtaatt cctcaggaaa ttggcattgc gattcccaat ggctgggcga cagagtcac 720
accaccagca ccagaacctg ggccctgccc acttacaaca accatctcta caagcaaatc 780
tccagccaat caggagcttc aaacgacaac cactactttg gctacagcac cccttggggg 840
tattttgact ttaacagatt ccactgccac ttctcaccac gtgactggca gcgactcatt 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaaa ctcagcttca agctcttcaa catccaagtt 960

```

```

agaggggtca cgcagaacga tggcacgacg actattgcc aataaccttac cagcacggtt 1020
caagtgttta cggactcggg gtatcagctc ccgtacgtgc tcgggtcggc gcaccaaggc 1080
tgtctcccg cgtttccagc ggacgtcttc atgggtccctc agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggaa gtcaagcggg gggacgtctc tccttttact gcctggagta cttcccttcg 1200
cagatgctaa ggactggaaa taactttcaa ttcagctata ccttcgagga tgtacctttt 1260
cacagcagct acgtcacag ccagagtttg gatcgcttga tgaatcctct tattgatcag 1320
tatctgtact acctgaacag aacgcaagga acaacctctg gaacaacca ccaatcacgg 1380
ctgcttttta gccaggctgg gcctcagtct atgtcttttg aggccagaaa ttggctacct 1440
gggccctgct accggcaaca gagactttca aagactgcta acgacaacaa caacagtaac 1500
tttccttggg cagcggccag caaatatcat ctcaatggcc gcgactcgct ggtgaatcca 1560
ggaccagcta tggccagtca caaggacgat gaagaaaaat tttccctat gcacggcaat 1620
ctaataattg gcaaagaagg gacaacggca agtaacgcag aattagataa tgtaatgatt 1680
acggatgaag aagagattcg taccaccaat cctgtggcaa cagagcagta tggaaactgtg 1740
gcaaataact tgcagagctc aaatacagct cccacgactg gaactgtcaa tcatcagggg 1800
gccttacctg gcatgggtgt gcaagatcgt gacgtgtacc ttcaaggacc tatctgggca 1860
aagattcctc acacggatgg acactttcat ccttctctc tgatgggagg ctttggactg 1920
aaacatccgc ctctcaaat catgatcaaa aatactccgg taccggcaaa tcctccgacg 1980
actttcagcc cggccaagtt tgcttcattt atcactcagt actccactgg acaggtcagc 2040
gtggaaattg agtgggagct acagaaagaa aacagcaaac gttggaatcc agagattcag 2100
tacattcca actacaacaa gtctgttaat gtggacttta ctgtagacac taatggtgtt 2160
tatagtgaac ctcgccctat tggaaaccgg tatctcacac gaaacttgtg a 2211

```

<210> 13
 <211> 2208
 <212> ADN
 5 <213> Serotipo 6 de virus adeno-asociado
 <400> 13

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gtctgggtgt tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggtgca gcggccctcg agcacgacaa ggccctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360
gccaagaaga gggttctcga accttttggg ctggttgagg aaggtgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcattggc 480

```

```

accaccagca cccgaacatg ggccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaate 780
tccagtgttt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tgggtacag cccccctgg 840
gggtattttg atttcaacag attccactgc cattttctac caggtgactg gcagcgactc 900
atcaacaaca attggggatt cgggcccag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960
gtcaaggagg tcacgagaa tgatgggctc acgaccatcg ctaataacct taccagcagc 1020
gttcaagtct tctgggactc ggagtaccag ttgccgtacg tctcggctc tgcgcaccag 1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggaagtg ttcattgatt ccgagtacgg ctacctaacg 1140
ctcaacaatg gcagccaggg agtgggacgg tcatctttt actgcctgga atatttccca 1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgctt 1260
ttccacagca gctacggcga cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatgac 1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcgg gaagtggcca aaacaaggac 1380
ttgctgttta gcgggggggc tccagctggc atgtctgttc agccccaaaa ctggctacct 1440
ggacctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaa cagacaacaa caacagcaac 1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaacctt 1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcggtgtc 1620
atgatttttg gaaaggagag cgcgggagct tcaaacactg cattggacaa tctcatgac 1680
acagacgaag aggaatatca agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg 1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggce 1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggagg ctttggactt 1920
aagcaccggc ctctcagat cctcatcaa aacacgcctg ttcctggcaa tctccggca 1980
gagttttcgg ctacaagtt tgcttcattc atcaccagc attccacagg acaagtgagc 2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcag 2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160
tatactgagc ctgcacctat tggcaccgt tacctacccc gtccctg 2208

```

<210> 14
 <211> 2214
 <212> ADN
 <213> Serotipo 7 de virus adeno-asociado
 <400> 14

```

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtgg acctgaaacc tggagcccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
aacggccggg gtctggtgct tctgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180

```

aaggggggagc	ccgtcaacgc	ggcggagcga	gcgggccctcg	aggacgacaa	ggcctacgac	240
cagcagctca	aagcgggtga	caatccgtac	ctgcgggtata	accacgccga	cgcgcagttt	300
caggagcgtc	tgcaagaaga	tacgtcattt	gggggcaacc	tggggcgagc	agtcttcag	360
gccaagaagc	gggttctega	acctctcggt	ctggttgagg	aaggcgctaa	gacggctcct	420
gcaaagaaga	gaccggtaga	gcggtcacct	cagcgttccc	ccgactcctc	cacgggcata	480
ggcaagaaag	gccagcagcc	cgcagaaaag	agactcaatt	tgggtcagac	tggcgactca	540
gagtcagtc	cgcacctca	acctctcgga	gaacctccag	cagcgccctc	tagtgtggga	600
tctggtacag	tggctgcagg	cgggtggcga	ccaatggcag	acaataacga	aggtgcccac	660
ggagtgggtg	atgcctcagg	aaattggcat	tgcgattcca	catggctggg	cgacagagtc	720
attaccacca	gcacccgaac	ctgggcccctg	cccacctaca	acaaccacct	ctacaagcaa	780
atctccagtg	aaactgcagg	tagtaccaac	gacaacacct	acttcggcta	cagcaccccc	840
tgggggtatt	ttgactttaa	cagattccac	tgccacttet	caccacgtga	ctggcagcga	900
ctcatcaaca	acaactgggg	attccggccc	aagaagctgc	ggttcaagct	cttcaacata	960
caggtcgaag	aggtcacgac	gaatgacggc	gttacgacca	tgcctaataa	ccttaccagc	1020
acgattcagg	tattctcgga	ctcggaatac	cagctgcctg	acgtcctcgg	ctctgcgcac	1080
cagggctgcc	tgcctccgtt	cccggcggac	gtcttcacga	ttcttcagta	cggctacctg	1140
actctcaaca	atggcagtcg	gtctgtggga	cgttccctct	tctactgcct	ggagtacttc	1200
ccctctcaga	tgttgagaac	gggcaacaac	tttgagttca	gctacagctt	cagggacgtg	1260
cctttccaca	gcagctacgc	acacagccag	agcctggacc	ggctgatgaa	ccccctcate	1320
gaccagtact	tgtactacct	ggccagaaca	cagagtaacc	caggaggcac	agctggcaat	1380
cgggaactgc	agttttacca	gggcgggccc	tcaactatgg	ccgaacaagc	caagaattgg	1440
ttacctggac	cttgcttcgc	gcaacaaaag	gtctccaaaa	cgttcggatc	aaacaacaac	1500
agcaactttg	cttggactgg	tgccacaaaa	tatcacctga	acggcagaaa	ctcgttgggt	1560
aatcccgggc	tgcctatggc	aactcacaag	gacgacgagg	accgcttttt	cccatccagc	1620
ggagtccctg	tttttggaag	aactggagca	actaacaaaa	ctacattbga	aaatgtgtta	1680
atgacaaatg	aagaagaaat	tgttcctact	aatcctgtag	ccacggaaga	atacgggata	1740
gtcagcagca	acttacaagc	ggctaatact	gcagcccaga	cacaagltgt	caacaaccag	1800
ggagccttac	ctggcatggg	ctggcagaac	cgggacgtgt	acctgcaggg	tcccatctgg	1860
gccaagatlc	ctcacacgga	tggcaacttt	caccgcctct	ctttgatggg	cggctttgga	1920
cttaaacata	cgcctcctca	gatcctgate	aagaacactc	cgttcccgcc	taatcctccg	1980
gagggtgttta	ctcctgccaa	gtttgcttcg	ttcatcacac	agtacagcac	cggacaagtc	2040
agcgtggaaa	tgcagtggga	gctgcagaag	gaaaacagca	agcgtctggg	cccggagatt	2100
caglacacct	ccaactttga	aaagcagact	ggtgtggact	ttgccgttga	cagccagggt	2160
gtttactctg	agcctcgccc	tattggcact	cgttaacctca	cccgtaatct	gtaa	2214

<210> 15
 <211> 2217
 <212> ADN
 <213> Serotipo 8 de virus adeno-asociado

5 <400> 15

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc      60
gagtgggtggg cgctgaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac      120
gacggccggg gtctgggtgt tcttgggtac aagtaectcg gaccttcaa cggactcgac      180
aaggggggagc cgtcaacgc ggcgagcga gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac      240
cagcagctgc aggggggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cggcgagttt      300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag      360
gccaaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgtaa gacgctcct      420
ggaaagaaga gaccggtaga gccatcccc cagcgttctc cagactctc taaggccatc      480
ggcaagaaag gccaacagcc cgcagaaaa agactcaatt ttggtcagac tggcgactca      540
gagtcagttc cagacctca acctctcgga gaacctcag cagcgcctc tgggtgtggg      600
cctaatacaa tggctgcagg cgttggcgca ccaatggcag acaataacga aggcgccgac      660
ggagtgggta gttcctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc      720
atcaccacca gcacccgaac ctgggcccctg ccacctaca acaaccacct ctacaagcaa      780
atctccaacg ggacatcggg aggagccacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc      840
ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact ttaccaccg tgactggcag      900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac      960
atccaggtoa aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcca taacctcacc      1020
agcaccatcc aggtgtttac ggactcggag taccagctgc cgtacgttct cggctctgcc      1080
caccagggct gctgcctcc gttccggcg gacgtgttca tgattccca gtacggctac      1140
ctaactctca acaacggtag tcaggccgtg ggacgtctct ccttctactg cctggaatac      1200
tttctctcgc agatgctgag aaccggcaac aacttccagt ttacttacac cttcgaggac      1260
gtgcctttcc acagcagcta cggccacagc cagagcttgg accggtgat gaatcctctg      1320
attgaccagt acctgtacta cttgtctcgg actcaaaca caggaggcac ggcaaatacg      1380
cagactctgg gcttcagcca aggtgggctt aatacaatgg ccaatcaggc aaagaactgg      1440
ctgccaggac cctgttaccg ccaacaacgc gtctcaacga caaccgggca aaacaacaat      1500
    
```

```

agcaactttg cctggactgc tgggaccaa taccatctga atggaagaaa ttcattggct 1560
aatcctggca tcgctatggc aacacacaaa gacgacgagg agcggttttt tcccagtaac 1620
gggatcctga tttttggcaa acaaaatgct gccagagaca atgaggatta cagcgatgtc 1680
atgctcacca gcgaggaaga aatcaaaacc actaaccctg tggctacaga ggaatacggc 1740
atcgtggcag ataacttgca gcagcaaaac acggctcttc aaattggaac tgtcaacagc 1800
cagggggcct taccgggtat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggteccatc 1860
tgggccaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccaccctt ctccgctgat gggcggtctt 1920
ggcctgaaac atctctccgc tcagatcctg atcaagaaca cgctgtacc tggcgatcct 1980
ccgaccacct tcaaccagtc aaagctgaac tctttcatca cgaatacag caccggacag 2040
gtcagcgctg aaattgaatg ggagctgcag aaggaaaaca gcaagcgctg gaaccccgag 2100
atccagtaca cctccaacta ctacaaatct acaagtgtgg actttgctgt taatacagaa 2160
ggcgtgtact ctgaaccccg cccatttggc accggttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 16

<211> 2208

<212> ADN

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

<400> 16

```

atggctgccg atggttatct tcagatttgg ctgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgggtga agctcaaaac tggcccacca ccacaaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttgtgct tcttgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cgttcaacga gccagacgcc gcggccctcg agcagacaa ggctacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccggtac ctcaagtaca accacgcga cggcgagttt 300
caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
gcaaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg agcctgttaa aacggctccg 420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actctctctc gggaaccgga 480
aaagcgggac agcagcctgc aagaaaaaga ttgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
tcctacctg accccacgac tctggacag ccaccagcag cccctcttgg tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgcgcagga 660
gtgggttaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggga cagagtcac 720
accaccagca cccgaacttg ggccctgcc accctacaac accatctcta caagcaaatc 780
tcagccaat caggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac ccttggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac tttccaccac gtgactggca aagactcacc 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcaacttca agctctttta cattcaagtc 960

```

```

aaagaggcca cgcagaatga cggtaacgacg acgattgccg ataaccctac cagcacgggtt 1020
cagggtgttta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tgggctcggc gcataaaggc 1080
tgccctccgc cgttcccagc agacgtcttc atgggtgccg agtatggata cctcacccctg 1140
aacaacggga gtcaggcagt aggaacgtct tcattttact gcctggagta ctttccttct 1200
cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cttttgagga cgttccttct 1260
cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaacact ccaagcggaa ccaccacgca gtccaggctt 1380
cagttttctc aggcgggagc aagtgcatt cgggaccagc clagggaactg gcttctctga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctggcg ataacaaca cagtgaatac 1500
tcgtggactg gagctacca gtaccacctc aatggcagag actctctggt gaatccgggc 1560
cgggccatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaagtttt ttcctcagag cggggttctc 1620
atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaaggt catgattaca 1680
gacgaagagg aatcaggac caccaatccc gtggtacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctgc agggcggcaa cacacaagca gctaccgag atgtcaacac acaaggcggt 1800
cttcaggcca tgggtctggc ggacagagac gtgtacctgc aggggccccat ctgggcaaac 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctccctcca tgggaggatt cggacttaaa 1920
caccctctct cacagattct catcaagaac accccggtac ctgcgaatcc ttgcaccacc 1980
ttcagtggcg caaagtttgc ttctttctac acacagtatt ccacggggca ggtcagcggt 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatccga gatccagta 2100
acttccaact acaacaatc tgtaaatgtg gactttactg ttgacactaa tggcggtgat 2160
tcagagctct gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

<210> 17
 <211> 2208
 <212> ADN
 5 <213> Virus adeno-asociado, hu.26
 <400> 17

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgggtga agctcaaac tggccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttctgct tctgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aegggagagc cggtaacga ggcagacgac ggggcccccg agcagacaa ggccacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccggtac ctcaagtaca accacggcga cggcgagttt 300
caggagcgct ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
gccaaaaaga ggattcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420

```

```

ggaaaaaaga ggcgggtaga gcactctctc ggggagccag actctctctc gggaaaccga 480
aaagcggggc agcagcctgc aagaaagaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctcttgg tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg cgcgcacgga 660
gtgggtaatt cclcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatggggga cagagtcata 720
accaccagca cccgcacctg ggccctgccc acctaccaca accatctgta caagcaaata 780
tccagccagt ctggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttctcccccac gtgactggca aagactcata 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcagcttca agctctttaa cattcaagtc 960
aaagagggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgcca ataaccctac cagcacgggt 1020
cagggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tgggtctggc gcataaagga 1080
tgctctccgc cgttcccgag agacgtcttc atgggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggga gtcaggcggt aggcgctctc tcttttact gcttgagta ctttctttct 1200
cagatgcttc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cctttgaaga cgttcttttc 1260
catagcagct acgctcacag ccaaagtctg gacgctctca tgaatctctc catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcgga ccaccacgat gtccaggctt 1380
cagttttctc aggcgggagc aagtgcatt cgggaccagt ctagaactg ccttcttgga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acagctggcg acaacaacaa cagtgtttac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggaagag actctcttgg gaalccgggc 1560
ccagctatgg ccagccacaa ggccgatgaa gaaaaatatt ttctcagag cggggttctc 1620
atctttggaa aacaagactc gggaaaaact aatgtggaca ttgaaaaggt tatgattaca 1680
gacgaagagg aatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctcc agagcggcaa cacacaagca gctacctcag atgtcaacac acaaggcggt 1800
cttcaggga tggctctggc ggacagagac gtgtacctgc aggggcccac ctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctccctcca tggcgggatt cggacttaaa 1920
caccctcttc cacaattct catcaagaac acccgggtac ctgcgaatcc ttccaccact 1980
ttcagtgagg caaagtttgc ttcttctatc acacagtact ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatccga aattcagtac 2100
acttccaact acaacaatac tgttaatgtg gactttactg tggacactaa tgggtgttat 2160
tcagagcctc gcccatttgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

<210> 18
 <211> 2217
 <212> ADN
 5 <213> Virus adeno-asociado, hu.37
 <400> 18

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagccccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac	120
gacggdggg gtatgggtgc tctgggtac aagtaacteg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc cagtcaagc ggcggaagca gcggccctcg agcagacaa gccctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcga cgcagagttt	300
caggagcgct tgaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tggggcagc agtcttcag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcggtccc cggactctc caggggcac	480
ggcaagaag gccagcagc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtc cggacctca accaatcgga gaaccaccag caggccctc tggctcggga	600
ctcgtgtaaa tggctgcagg cggtcggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgcgac	660
ggagtgggtg gtctctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgcagagtc	720
atcaccacca gcaccgaac ctgggccctg cccacctaca acaaccacct ctaccagcaa	780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc	840
ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctaccacg tgactggcag	900
cgactcatca aceacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac	960
atccaggtea aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccctcgccaa taaccttacc	1020
agcagcattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtct cggctccgg	1080
caccagggct gctgcctcc gtcccgggg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac	1140
cttacctga acaatggaag tcaagccgta ggccgttctt ccttctactg cctgggaatat	1200
tttccatctc aaatgctgcg aactggaaac aattttgaat tcagctacac ctccaggac	1260
gtgcctttcc acagcagctc cgcacacagc cagagcttg accgactgat gaatctctc	1320
atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagtcga caggaggaac tcaaggtacc	1380
cagcaattgt tattttctca agctgggctt gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg	1440
ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgca aaacaacaac	1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaaa tatcacctga acggaagaga ctcttggta	1560
aatcccggtg tcgcatggc aacccacaag gacgacgagg aacgttctt cccgtcagat	1620
ggagtctcga tgctcgaaa acaggggtgt ggaagagaca atgtggacta cagcagcgtt	1680
atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacgg	1740
gtgggtggctg aceacttgca gcaaaccaat acagggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc	1800

caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgbacctgca gggtcccatc 1860
 tgggccaaga ttcttcacac ggacgggaac ttccacctt caccgctaata gggaggattt 1920
 ggactgaagg acccacctcc tcagatcttg atcaagaaca cgcgggtacc tgggatctt 1980
 ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tcttccatta cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgttg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
 attcagtaca cttcaaaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt caatacagag 2160
 ggaacttatt ctgagcctcg ccccatgggt actcggtacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

<210> 19
 <211> 2205
 <212> ADN
 5 <213> Virus adeno-asociado, hu.53
 <400> 19

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
 cagtgggtgga agctcaaac tggcccacca ccaccaaagc cgcagagcgc gcataaggac 120
 gacagcaggg gtcttctgtc tcttgggtac aagtaacctg gaccttcaa cggactcgac 180
 aagggagagc cggtcacga ggcagacgc gcggccctcg agcagacaa ggctacgac 240
 cggcagctcg acagcggaga caaccgtag ctcaagtaca accacgcga cggcggattt 300
 caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttcag 360
 gcgaaaaaga ggtttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctcgc 420
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actctctc gcggaaccgga 480
 aaagcgggccc agcagcctgc aagaaaaaga ctgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
 tccgtacctg acccccagcc tctcagacag ccaccagcag cccccacaa tttgggatct 600
 actacaatgg ctacaggcag tggcgaccca atggcagaca ataacgaggg tgcgatgga 660
 gtgggttaatt cctcaggaaa ttggcattgc gattcccaat ggcctggcga cagagtcac 720
 accaccagca ccggaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctta caagcaaatc 780
 tcagccaat caggagcctc aaacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
 tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttttcaccac gtgactggca aagaatcac 900
 aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttea agctctttaa cattcaagtc 960
 aaagaggtda cgcagaatga cggtaacgac acgattgcca ataaccttac cagcaggtt 1020
 caggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcataagga 1080
 tgcctccgcg cgtttccagc ggaagtcttc atgggtccac agtatggata cctcaccctg 1140
 aadaacggga gtcaggcgtt aggaacgtct tctttttact gcctggagta ctttctctct 1200
 cagatgctgc gtactggaaa caactttcag ttcagctaca cttttgaaga cgtcccttcc 1260

cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcgggtga tgaatcctct gatcgaccag 1320
 tacctgtatt atctaaacag aacacaaaca gctagtggaa ctcagcagtc tcggctactg 1380
 tttagccaag ctggacccac aagcatgtct ctccaagcta aaaactggct gcttggaccg 1440
 tgttatcgcc agcagcgttt gtcaaagcag gcaaacgaca acaacaacag caactttccc 1500
 tggactggag ctaccaagta ctacctcaat ggcagagact ctttgggtgaa cccgggcccg 1560
 gccatggcca gccacaagga cgatgaagaa aagtttttcc ccattgatgg aaccttaata 1620
 tttggtaaag aaggaacaaa tgctaccaac gcggaattgg aaaatgtcat gattacagat 1680
 gaagagggaaa tcaggaccac caatcccggt gctacagagc agtacggata tgtgtcaaat 1740
 aatttgcasa actcaaatat tgctgcaagt actgaaactg tgaatcacca aggagcatta 1800
 cctgggtatg tggtggcagga tcgagacgtg tacttgacgg gacccatttg ggccaagatt 1860
 cctcacaccg atggacactt tcctccttct ccactgatgg gaggttttgg actcaaacac 1920
 cggcctcttc agattatgat caaaaacact ccgltccag ccaatcctcc cacaaacttc 1980
 agttctgcca agttttgcttc ctctatcaca cagtattcca cgggacaggt cagcgtggag 2040
 atcgagtggg agctgcagaa ggagaacagc aaacgctgga atcccgaaat tcagtacact 2100
 tccaactaca acaaatctgt taatgtggac tttactgtgg acaactaatgg tgtgtattca 2160
 gagctcgcc ccattggcac cagatacctg actcgtaate tgtaa 2205

<210> 20
 <211> 2217
 <212> ADN
 5 <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.39
 <400> 20

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
 gagtgggtgg acctgaaacc tggagcccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac 120
 gacggccggg gtctgggtgt tcttggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcgagcga gcggccctcg agcaacgaaa ggctacgac 240
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcga cgtcgagttt 300
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggggcagc agtcctcag 360
 gccaaagaag gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct 420
 ggaaagaaga gaccggtaga accgtcaact cagcgttccc ccgactcttc caaggcaltc 480
 ggcaagaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttgggtcagac tggcgactca 540
 gagtacgtcc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggcccttc tggctctggga 600
 tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgcgac 660
 ggagtgggta gtctctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720

atcaccacca gcaccogaac ctggggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
 atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
 ccttgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag 900
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
 atccaggtea aggaggteac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcgcaa taaccttacc 1020
 agcacgattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctcngcg 1080
 caccagggtt gcttgctctc gttcccgggc gacgtcttca tgattcccca gtacggctac 1140
 ctacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttctt ccttctactg cctggaatat 1200
 tttccatctc aatgctgcg aactggaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac 1260
 gtgccttttc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc 1320
 atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagttca caggaggaaac tcaaggtaac 1380
 cagcaattgt tattttctca agctgggctt gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg 1440
 ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgcg aaacaacaac 1500
 agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcaactga acggaagaga ctctttgsta 1560
 aatcccggtg tcgccatggc aaccacaaag gacgacgagg aacgtttctt cccgtcgagt 1620
 ggagtcttga tgtttggaaa acagggtgct ggaagagaca atgtggacta cagcagcgtt 1680
 atgctaacca gcaagaaga aattaaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacgtt 1740
 gtggtggctg ataacttgca gcaaaccaat acggggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc 1800
 caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tglacctgcg ggtcccatc 1860
 tgggccaaga ttctctcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaat gggaggattt 1920
 ggactgaagc acccaacttc tcagatcttg atcaagaaca cggcggtaac tgcggatcct 1980
 ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tcttctatta cgcagtacag caccggacag 2040
 gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgtg gaaccagag 2100
 attcagtaca ctccaacta ctacaatct acaaatgtgg actttgctgt caatacagag 2160
 ggaacttatt ctgagcctcg ccccatgggt actcgltacc tcacccgtaa tctgtaa 2217

- <210> 21
- <211> 2211
- <212> ADN
- <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.43
- <400> 21

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattegc 60
 gagtgggtgg acttgaacc tggagccccg aaacccaag ccaaccagca aaagcaggac 120
 gacggccggg gcttggtgct tcttggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180

aagggggagc ccgtaacgc ggcggacgca ggcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctcg aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgcagagttt	300
caggagctgc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcgaacc tcggggcagc agtcttccag	360
gccaaagaagc gggttctcga acctctcggt ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccagtaga gcagtcaccc caagaaccag actctctctc gggcatcggc	480
aagaaaggcc aacagccgc cagaaaaaga ctcaattttg gccagactgg cgactcagag	540
tcagttccag acctcaacc tctcggagaa cctccagcag cgcctctgg tgtgggacct	600
aatacaatgg ctgcaggcgg tggcgaccca atggcagaca ataacgaagg cgcgcacgga	660
gtgggtagtt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcctc	720
accaccagca ccggaacctg ggcctgccc acctacaaca accacctcta caagcaaatc	780
tccaacggga catcgggagg agccaccaac gacaacacct acttcggcta cagcaceccc	840
tgggggtatt ttgactttaa cagattcac tgccactttt caccacgtga ctggcagcga	900
ctcatcaaca acaactgggg attccggccc aagagactca gcttcaagct cttcaacatc	960
caggtaagg aggtcacgca gaatgaaggc accaagacca tcgccaataa cctcaccagc	1020
accatccagg tgtttacgga ctcggaatc cagctgccgt acgttctcgg ctctgcccac	1080
cagggctgcc tgctctcgtt cccggcggac gtgttcatga tccccagta cggctaccta	1140
acactcaaca acggtagtca ggccgtggga cgtctctctt tctactgctt ggaatacttt	1200
ccttcgcaga tgctgagaac cggcaacaac ttccagttta cttacacctt cgaggacgtg	1260
cctttccaca gcagctacgc ccacagccag agcttggacc ggctgatgaa tctcttgatt	1320
gaccagtacc tgtactactt gtctcggact caaacaacag gaggcacggc aaatacgcag	1380
actctgggct tcagccaagg tgggcctaata acaatggcca atcaggcaaa gaactggctg	1440
ccaggacctt gttaccgcca acaacgcgtc tcaacgacaa cggggcaaaa caacaatagc	1500
aactttgctt ggactgctgg gaccaataac catctgaatg gaagaaattc attggctaata	1560
cctggcatcg ctatggcaac acacaaagac gacgaggagc gttttttccc agtaacggga	1620
tctgtttttt ggcaacaaaa tgctgcagga gacaatgcgg attacagcga tgtcatgctc	1680
accagcgagg aagaaatcaa aaccactaac cctgtggcta cagaggaata cggtatcgtg	1740
gcagataact tgcagcagca aaacacggct cctcaaatg gaactgtcaa cagccagggg	1800
gccttaccgg gtatgggtctg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggtcc catctgggccc	1860
aagattctct acacggacgg caacttcac ccgtctcgc tgatggggcg ctttggcctg	1920
aaacatctct cgcctcagat cctgatcaag aacacgcctg tacctgcgga tctccgacc	1980
accttcaacc agtcaaagct gaactcttct atcaogcaat acagcaccgg acaggtcagc	2040
gtggaaattg aatgggagct acagaaggaa aacagcaagc gctggaacct cgagatccag	2100
tacacctcca actactacaa atctacaagt gtggactttg ctgttaatac agaaggcgtg	2160
tactctgaac ccgcgcccat tggcaccctg tacctcacc gtaatctgta a	2211

<210> 22
 <211> 2217
 <212> ADN
 <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.46

5 <400> 22

```

atggtctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagccccc aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gaeggccggg gtctgggtgt tcttggctac aaglacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gggccctcg agcagacaa ggctacgac 240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata atcagccga cggcagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag 360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gacgggtaga gccgtcacca cagcgtlccc ccgactcctc caggggcatt 480
ggcaagaaag gccagcagcc cgcagaaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca 540
gagtcagtc ccgacctca acctatcgga gaacctccag cagcgccctc tagtgtggga 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcga ccaatggcag acaataacga aggtgcgcac 660
ggagtgggta gtctctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcaccogaac ctgggcccctg ccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacctcggg aggcagcacc aacgacaaca cctactttgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgactt taacagatto cactgccact tctaccacg tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattcggg cccaagagac tcagcttcaa gctcttcaac 960
atccaggtca aagaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccacgcgcaa taacctcacc 1020
agcaccatcc aggtgtttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctctgcc 1080
caccagggct gcctgcctcc gtctccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacggctac 1140
ctgactctca acaacggtag tcaggccgtg ggcagttcct ccttctactg cctggagtac 1200
tccccctctc agatgctgag aacgggcaac aactlllccct tcagctacac ttctgaggac 1260
gtgcctttcc acagcagcta cgcgcacagc cagagtttgg acaggctgat gaatcctctc 1320
atcgaccagt acctgtacta cctgtcaaga acccagtota cgggaggcac agcgggaacc 1380
cagcagttgc tgttttctca ggcggggcct agcaacatgt cggctcaggc cagaaaactg 1440
ctgcctggac cctgtctacg acagcagcgc gtctccacga cactgtcgca aaacaacaac 1500

```

```

agcaactttg cctggactgg tgccaccaag tatcatctga acggcagaga ctctctgggtg 1560
aatccggggc tggccatggc aaccaacaag gacgacgagg accgcttctt cccatccagc 1620
ggcatcctca tgtttggcaa gcagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcaacgtg 1680
atgctaacca gcgaggaaga aatcaaggcc accaaccocg tggccacaga acagtatggc 1740
gtgggtggctg ataacctaca gcagcaaaac accgclecta ttgtgggggc cgtcaacagc 1800
cagggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgaacctgca ggttcttatt 1860
tgggccaaga ttcttcacac agatggcaac ttccaccogt cctctttaat gggcggtttt 1920
ggacttaaac atccgcctcc tcagatccctc atcaaaaaaa cctctgttcc tgccgatcct 1980
ccaacagcgt tcaaccaggc caagctgaat totttcatca cgcagtacag caccggacaa 2040
gtcagcgtgg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaagcgtg gaaccagag 2100
attcagtata cttccaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt taatactgag 2160
ggtgtttact ctgagcctcg ccccatggc actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 23
 <211> 735
 <212> PRT
 5 <213> Proteína de cápside de serotipo 2 de virus adeno-asociado
 <400> 23

```

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

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

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

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

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

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

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

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

```

1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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

```

<210> 24
 <211> 728
 <212> PRT
 5 <213> Proteína de cápside de cy.5
 <400> 24

```

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

```

ES 2 525 143 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725

<210> 25

<211> 738

<212> PRT

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

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 525 143 T3

610		615		620
Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe				
625		630		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		720
Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg				
	725		730	735
Asn Leu				

```

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

```

<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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725

<210> 27
<211> 736
<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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 28

<211> 736

<212> PRT

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

<400> 28

```

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

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

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

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

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 29
 <211> 736
 <212> PRT
 5 <213> Proteína de cápside de serotipo 6 de virus adeno-asociado
 <400> 29

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

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

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

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

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

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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

```

<210> 30
 <211> 737
 <212> PRT
 5 <213> Proteína de cápside de serotipo 7 de virus adeno-asociado
 <400> 30

```

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

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

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

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

```

ES 2 525 143 T3

50		55		60											
Val 65	Asn	Ala	Ala	Asp	Ala	Ala	Ala	Leu	Glu	His	Asp	Lys	Ala	Tyr	Asp 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				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu

<210> 31
<211> 738
<212> PRT
<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

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

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

```

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

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

<400> 32

```

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

```

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	Gly	Gln	Pro	Pro
			180					185					190		
Ala	Ala	Pro	Ser	Gly	Leu	Gly	Thr	Asn	Thr	Met	Ala	Ser	Gly	Ser	Gly
		195					200					205			
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ser
	210					215					220				
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Met	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225					230					235					240
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
				245					250					255	

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

```

Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp
    515          520          525
Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys
    530          535          540
Gln Gly Ser Glu Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr
    545          550          555
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 2 525 143 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
 20 25 30
 Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Leu Asp Ser Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Lys Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Ile Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu His Ser Pro Ala Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
 145 150 155 160
 Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr
 165 170 175
 Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro
 180 185 190
 Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Ser Gly Ser Gly
 195 200 205
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ser
 210 215 220
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Met Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255

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

500								505				510			
Arg	Asp	Ser 515	Leu	Val	Asn	Pro	Gly 520	Pro	Ala	Met	Ala	Ser 525	His	Lys	Asp
Asp	Glu 530	Glu	Lys	Tyr	Phe	Pro 535	Gln	Ser	Gly	Val	Leu 540	Ile	Phe	Gly	Lys
Gln 545	Asp	Ser	Gly	Lys	Thr 550	Asn	Val	Asp	Ile	Glu 555	Lys	Val	Met	Ile	Thr 560
Asp	Glu	Glu	Glu	Ile 565	Arg	Thr	Thr	Asn	Pro 570	Val	Ala	Thr	Glu	Gln 575	Tyr
Gly	Ser	Val	Ser 580	Thr	Asn	Leu	Gln	Ser 585	Gly	Asn	Thr	Gln	Ala 590	Ala	Thr
Ser	Asp	Val 595	Asn	Thr	Gln	Gly	Val 600	Leu	Pro	Gly	Met	Val 605	Trp	Gln	Asp
Arg	Asp 610	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly 615	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys 620	Ile	Pro	His	Thr
Asp 625	Gly	His	Phe	His	Pro 630	Ser	Pro	Leu	Met	Gly 635	Gly	Phe	Gly	Leu	Lys 640
His	Pro	Pro	Pro	Gln 645	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn 650	Thr	Pro	Val	Pro	Ala 655	Asn
Pro	Ser	Thr	Thr 660	Phe	Ser	Ala	Ala	Lys 665	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile 670	Thr	Gln
Tyr	Ser	Thr 675	Gly	Gln	Val	Ser	Val 680	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu 685	Leu	Gln	Lys
Glu	Asn 690	Ser	Lys	Arg	Trp	Asn 695	Pro	Glu	Ile	Gln	Tyr 700	Thr	Ser	Asn	Tyr
Asn 705	Lys	Ser	Val	Asn	Val 710	Asp	Phe	Thr	Val	Asp 715	Thr	Asn	Gly	Val	Tyr 720
Ser	Glu	Pro	Arg	Pro 725	Ile	Gly	Thr	Arg	Tyr 730	Leu	Thr	Arg	Asn	Leu 735	

<210>	34
<211>	738
<212>	PRT
<213>	Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.37
<400>	34

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

Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Ser Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr
 405 410 415
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser
 420 425 430
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu
 435 440 445
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu
 450 455 460
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser
 485 490 495

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

- <210> 35
 <211> 734
 <212> PRT
 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.53

<400> 35

```

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

Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro
20      25      30      35

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

```

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

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

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

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

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

Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln Val
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Pro Thr Ser Met Ser Leu Gln Ala Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro

465				470				475				480			
Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Leu	Ser	Lys	Gln	Ala	Asn	Asp	Asn	Asn	
			485						490				495		
Ser	Asn	Phe	Pro	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	Tyr	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	Met	His	Gly	Thr	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys	
	530					535					540			Glu	
Gly	Thr	Asn	Ala	Thr	Asn	Ala	Glu	Leu	Glu	Asn	Val	Met	Ile	Thr	
545					550					555				560	
Glu	Glu	Glu	Ile	Arg	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu	Gln	Tyr	
			565						570					575	
Tyr	Val	Ser	Asn	Asn	Leu	Gln	Asn	Ser	Asn	Thr	Ala	Ala	Ser	Thr	
			580					585					590	Glu	
Thr	Val	Asn	His	Gln	Gly	Ala	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	
Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Met	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val	Pro	Ala	Asn	
			645						650					655	
Pro	Thr	Asn	Phe	Ser	Ser	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	
Glu	Pro	Arg	Pro	Ile	Gly	Thr	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Asn	Leu		
				725					730						

$\langle 210 \rangle$	36
$\langle 211 \rangle$	738

<212> PRT

<213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus. Rh.39

<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

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 37

<211> 736

<212> PRT

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

<400> 37

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

110

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

<210> 38

<211> 738

<212> PRT

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

<400> 38

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser
1 5 10 15
Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
20 25 30
Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
35 40 45
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
50 55 60
Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
65 70 75 80
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
85 90 95
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
100 105 110
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
115 120 125
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
130 135 140
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
145 150 155 160
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
165 170 175

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

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

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

<210> 39

<211> 738

<212> PRT

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

<400> 39

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

Gly Lys Lys Gly His Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270
 Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn
 275 280 285
 Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn
 290 295 300
 Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn
 305 310 315 320
 Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala
 325 330 335
 Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln
 340 345 350
 Leu Pro Tyr Val Pro Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe
 355 360 365
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn
 370 375 380
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr
 385 390 395 400
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 40
<211> 729
<212> PRT
5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.37
<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu
725

<210> 41
<211> 736
<212> PRT

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

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 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 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

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				

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> 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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 44
<211> 737
<212> PRT
<213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.48

5

<400> 44

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

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

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

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

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

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

Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu
 340 345 350
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro
 355 360 365
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn
 370 375 380
 Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe
 385 390 395 400
 Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr
 405 410 415
 Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
 420 425 430
 Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala
 435 440 445
 Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln
 450 455 460
 Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp
 465 470 475 480
 Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
 485 490 495
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His
 500 505 510
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr
 515 520 525
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile
 530 535 540
 Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
 545 550 555 560
 Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
 565 570 575
 Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
 580 585 590

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu

<210> 45
<211> 736
<212> PRT

5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.44

<400> 45

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 46
<211> 735
<212> PRT

5 <213> Proteína de cápside de ch.5

<400> 46

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Val Ala Thr Asn His Gln Ser Gln Asn Thr Thr Ala Ser Tyr
580 585 590

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 47

<211> 737

<212> PRT

5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.67

<400> 47

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

290		295		300
Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile				
305		310		315
Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn				
		325		330
Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu				
		340		345
Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro				
		355		360
Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn				
		370		375
Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe				
		385		390
Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr				
		405		410
Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu				
		420		425
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala				
		435		440
Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln				
		450		455
Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp				
		465		470
Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp				
		485		490
Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His				
		500		505
Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr				
		515		520
His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile				
		530		535
				540

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
 545 550 555 560
 Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu
 565 570 575
 Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala
 580 585 590
 Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp
 595 600 605
 Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro
 610 615 620
 His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly
 625 630 635 640
 Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro
 645 650 655
 Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile
 660 665 670
 Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu
 675 680 685
 Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser
 690 695 700
 Asn Phe Asp Lys Gln Thr Gly Val Asp Phe Ala Val Asp Ser Gln Gly
 705 710 715 720
 Val Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn
 725 730 735
 Leu

<210> 48
 <211> 738
 <212> PRT
 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.58
 <400> 48

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

Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Asp Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro
 20 25 30
 Lys Ala Asn Gln Gln Lys Gln Asp Asp Gly Arg Gly Leu Val Leu Pro
 35 40 45
 Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro
 50 55 60
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp
 65 70 75 80
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala
 85 90 95
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly
 100 105 110
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro
 115 120 125
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg
 130 135 140
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile
 145 150 155 160
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln
 165 170 175
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro
 180 185 190
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly
 195 200 205
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Ser
 210 215 220
 Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val
 225 230 235 240
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His
 245 250 255
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp
 260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 49

<211> 737

<212> PRT

5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.54

<400> 49

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

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	

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

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

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

Phe Gly Lys Thr Gly Ala Thr Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu
545 550 555 560

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu

- <210> 50
- <211> 736
- <212> PRT
- <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.48

<400> 50

0> 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

```

Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile
 225 230 235 240
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu
 245 250 255
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Thr Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His
 260 265 270
 Tyr Phe Gly Tyr Gly Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe
 275 280 285
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn
 290 295 300
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln
 305 310 315 320
 Val Glu Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn
 325 330 335
 Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro
 340 345 350
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala
 355 360 365
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly
 370 375 380
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro
 385 390 395 400
 Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe
 405 410 415
 Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp
 420 425 430
 Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg
 435 440 445
 Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
 450 455 460
 Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro
 465 470 475 480

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

725

730

735

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Un vector de virus adeno-asociado (AAV) que tiene una cápside de AAVrh.64 que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 43 modificada para contener un triptófano en la posición 697 de residuo de aminoácido, que es de forma nativa una arginina.
- 2.- El vector viral de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho vector viral porta un transgén que codifica un producto de gen bajo el control de secuencias reguladoras que dirigen expresión del producto en una célula anfitrión.
- 3.- Una composición que comprende un vector de AAV de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 y un portador fisiológicamente compatible.
- 10 4.- Un vector de AAV de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 o una composición de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en el suministro de un producto de gen a un sujeto.
- 5.- Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica una cápside de AAVrh.64 modificada que tiene la secuencia SEQ ID Núm. 43 modificada para contener un triptófano en la posición 697 de residuo de aminoácido, que es de forma nativa una arginina.
- 15 6.- La molécula de +acido nucleico de acuerdo con la reivindicación 5, la cual es un plásmido.

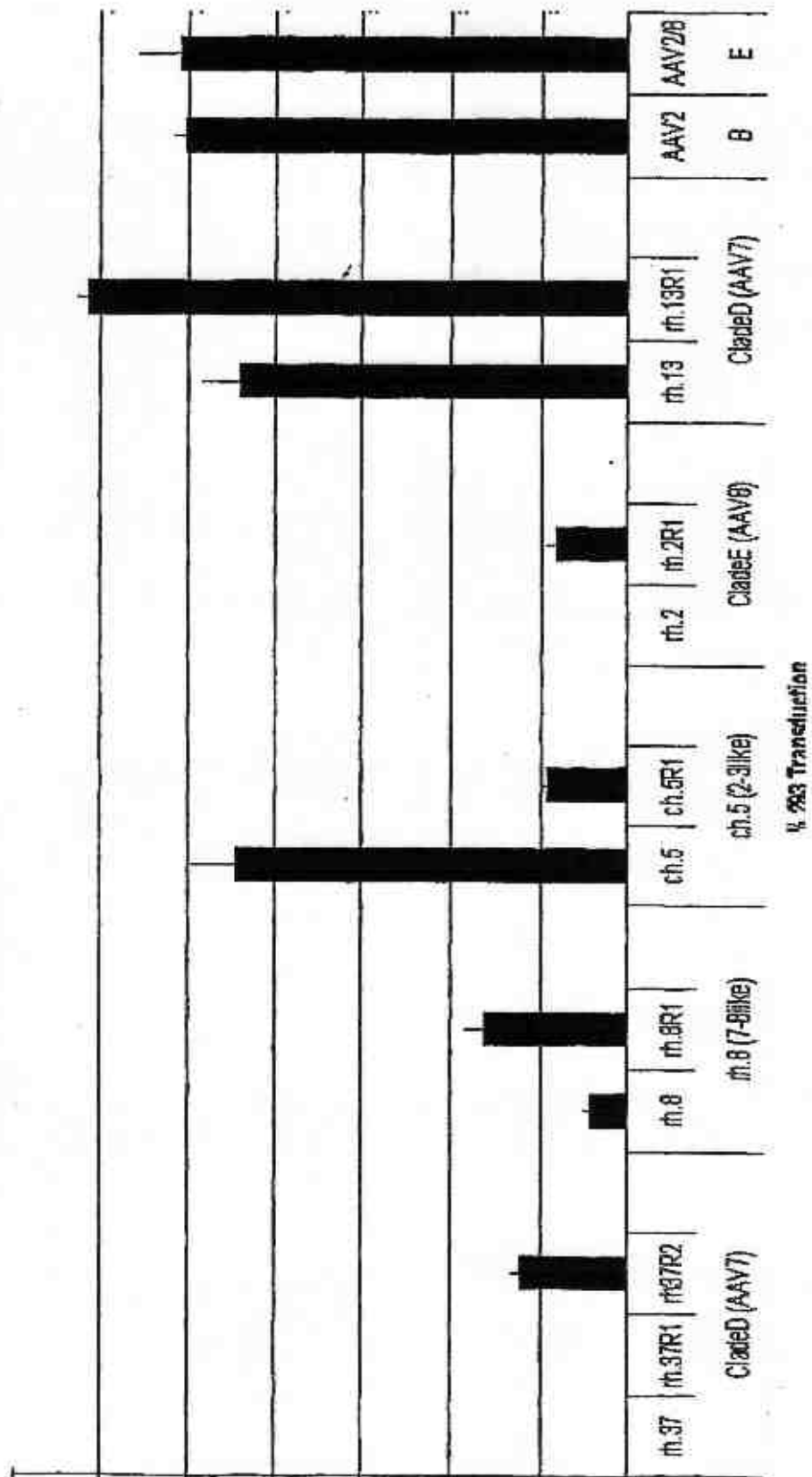
20

25

30

35

Fig. 1 : Transducción de lisato *In Vitro* de Singletón



FIGs. 2A- 2C

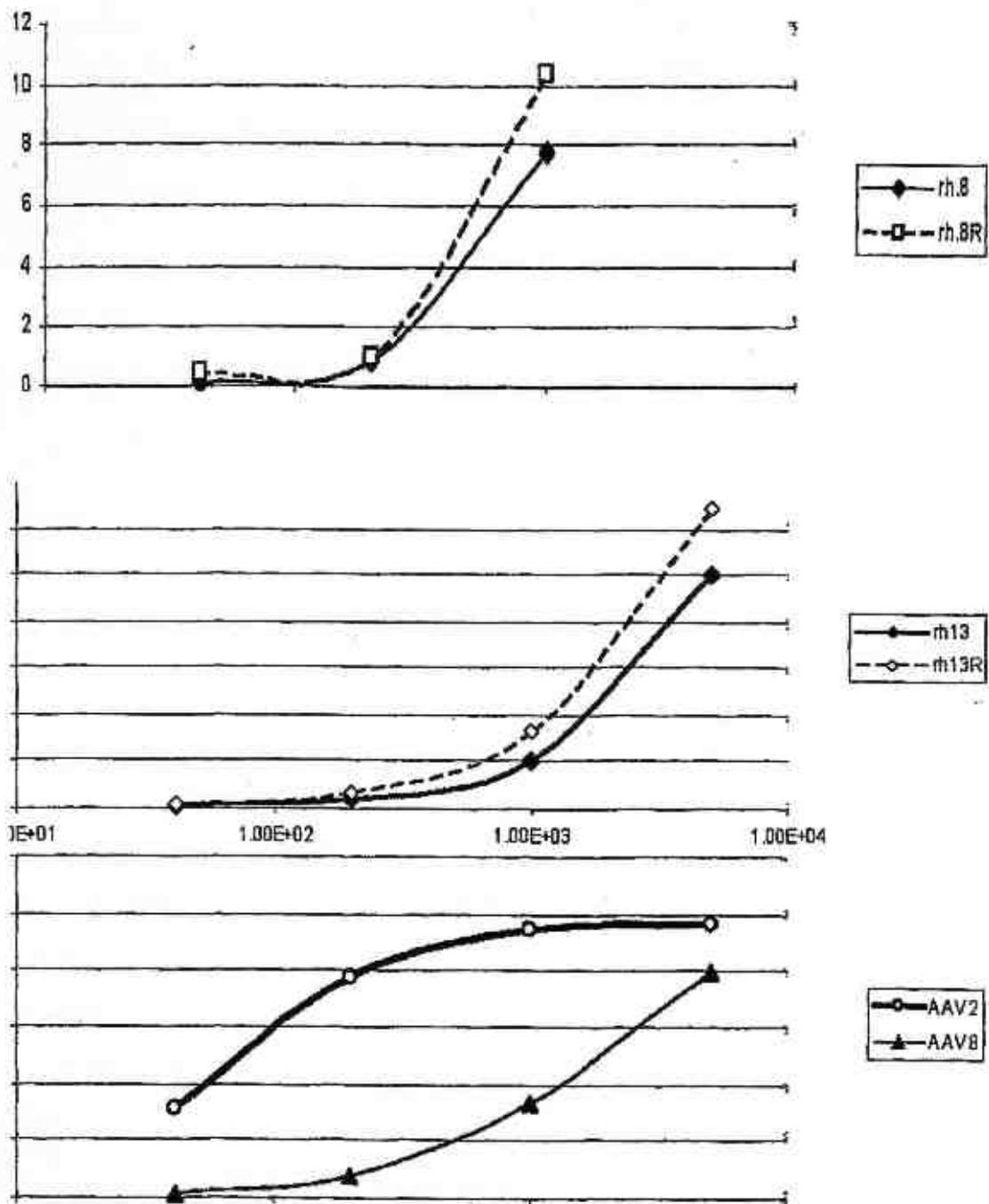


Fig. 3

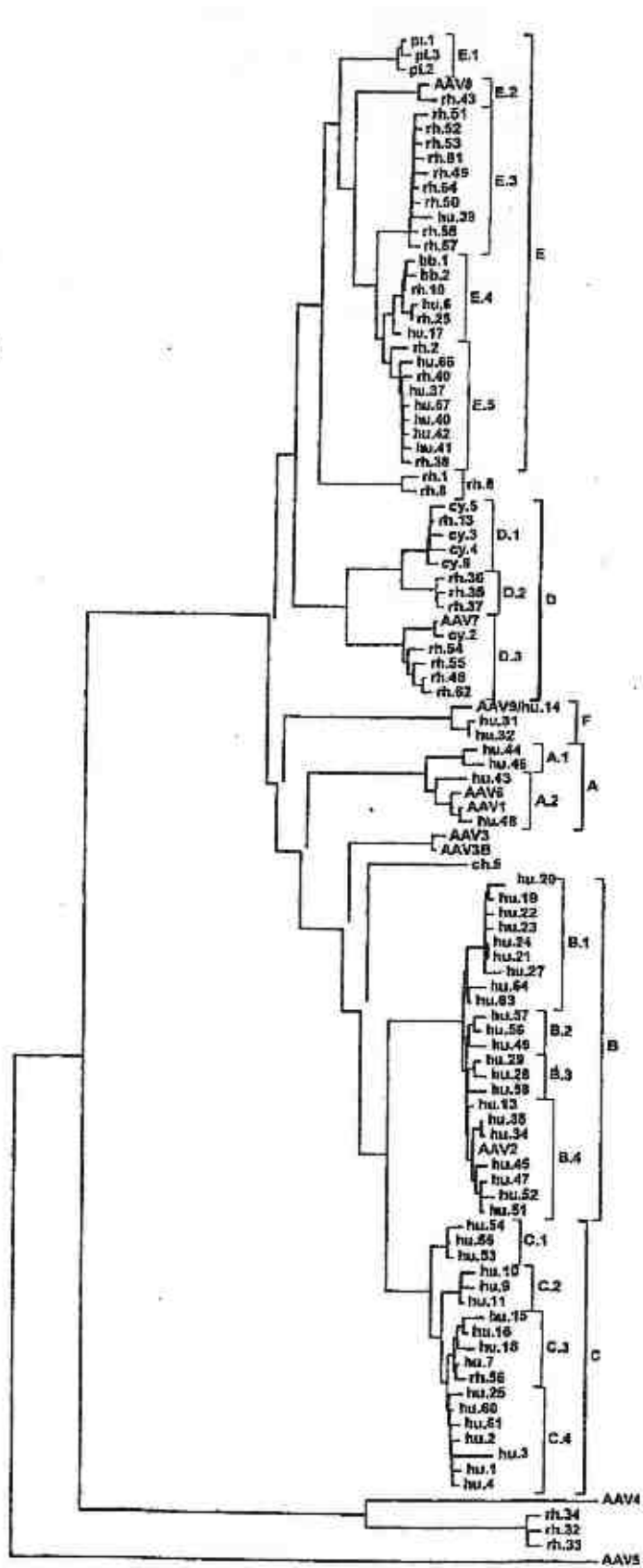


FIG. 4A

	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
AAV2	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
cy.5	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.10	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.13	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV1	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV3	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV6	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV7	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
AAV8	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.13	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.26	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.37	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
hu.53	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.39	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.43	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
rh.46	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
AAV2	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
cy.5	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.10	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.13	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV1	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV3	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV6	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV7	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
AAV8	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.13	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.26	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.37	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
hu.53	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.39	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.43	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c
rh.46	c	c	c	c	c	c	c	c	c	c

FIG. 4B

AAV2	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
cy. 5	aac	gtta	gac	ggt	ccg	gaa	aaa	gag	gcg	gta
rh. 10	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 13	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV1	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV3	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV6	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV7	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV8	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 13	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 26	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 37	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 53	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 39	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 43	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 46	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV2	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
cy. 5	tgc	agaa	aa	gatt	ga	ttt	ggt	cag	act	cag
rh. 10	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 13	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV1	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV3	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV6	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV7	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
AAV8	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 13	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 26	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 37	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
hu. 53	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 39	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 43	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg
rh. 46	g	g	a	ca	a	gag	gac	ctc	ctc	gtg

FIG. 4C

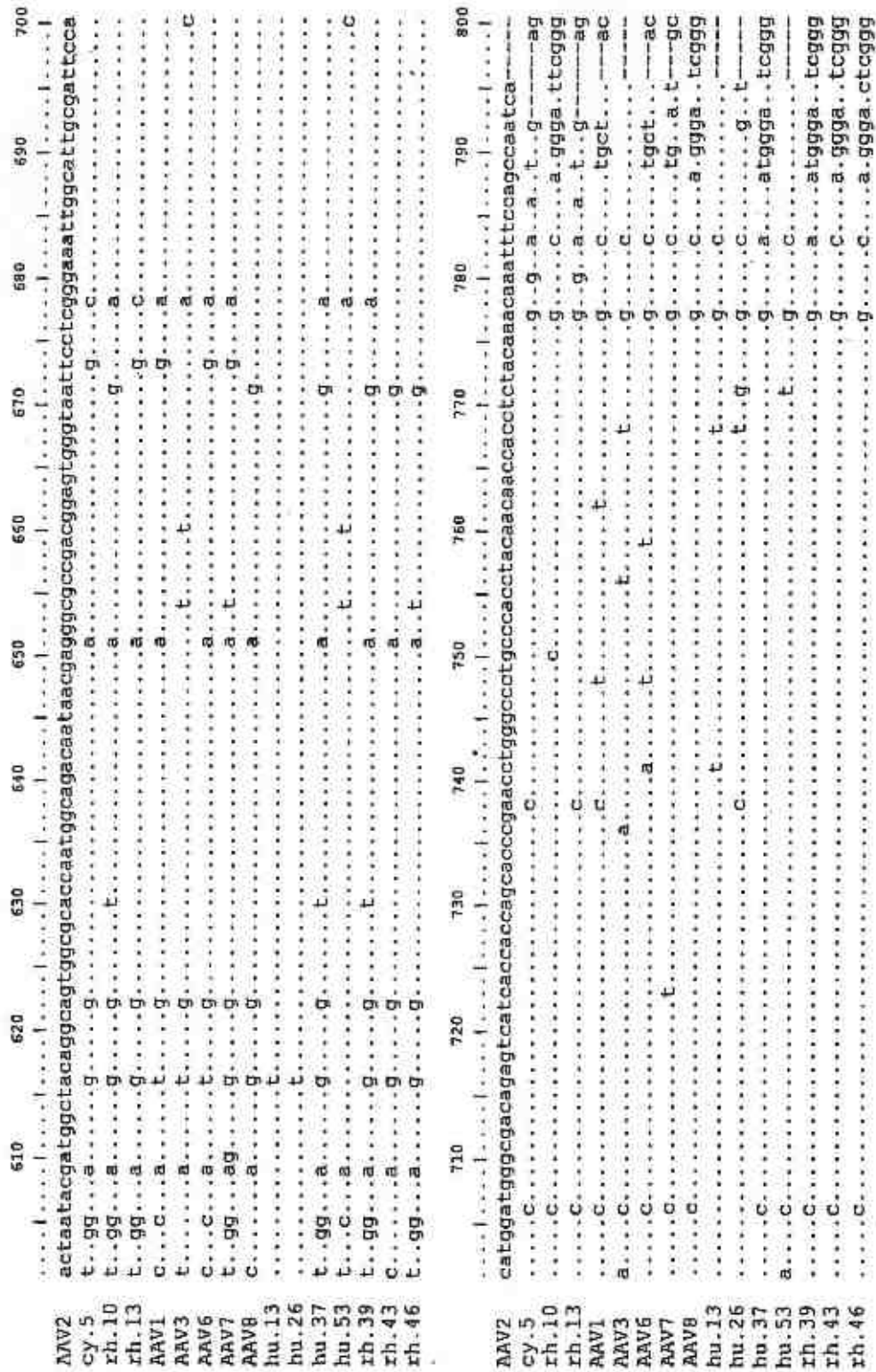


FIG. 4D



	1010	1020	1030	1040	1050	1060	1070	1080	1090	1100
AAV2										
cy.5	cgattgccaataaoccttaccagcagcgggttcagggtgttactgactcggagtagtaccaggtcccggtacgtcctcggtcgcgcgaatcaaggatgctccgccc									
rh.10										
rh.13										
AAV1										
AAV3										
AAV6										
AAV7										
AAV8										
hu.13										
hu.26										
hu.37										
hu.53										
rh.39										
rh.43										
rh.46										
AAV2										
cy.5	gttcccaagcagacgtcttccatggtgccacagatggtgatacctcaaccctgaacacaggagtcaggcagtaggacgctcttctattttactgctggagtagt									
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	tttccttcacgatgctggtacccggaacaactttaccttcaggtacaccttttggagcgttcccttccacagcagctacgctccacagcaggtctgg									
cy.5	a.a.g.g.cg.t.....gaa.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
rh.10	a.a.g.g.c.....gag.....cag.....g.....g.....a.c.....									
rh.13	a.a.g.g.c.t.....gaa.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
AAV1	a.a.g.g.c.....c.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
AAV3	aa.g.t.....t.....ccaa.....t.c.c.c.....t.a.....t.....									
AAV6	a.a.g.g.c.t.....c.....c.c.....g.....g.....c.....									
AAV7	a.a.g.g.c.....gag.....gc.c.....g.....a.....c.....									
AAV8	a.a.c.....ccag.t.ct.....c.c.....g.....c.....ct.....									
hu.13	t.....c.....c.....c.....t.....									
hu.26	a.....a.t.....t.gaa.....c.c.....a.....t.....a.....									
hu.37	a.....t.....cag.....a.....g.....t.....ct.....									
hu.53	a.....a.t.....t.....gaa.....c.c.....g.....a.....ct.....									
rh.39	g.....a.a.....c.....ccag.t.ct.....c.c.....c.....ct.....									
rh.43	c.c.....a.a.g.c.....t.....c.....g.....g.....t.....									
rh.46	a.....t.....c.....c.....a.....t.....a.....									
	1310	1320	1330	1340	1350	1360	1370	1380	1390	1400
AAV2	accgtctcatgaatcctctcatcgaccagctacgtattacttgagcagacaac---actccaagtggaaccacacacgagtcaggtcaggttcttc									
cy.5	g.g.....c.....c.....c.g.c.g.cc.gagc..a.gg.g-----t.cacaaggga..g....cca									
rh.10	g.g.....c.....c.....ctct.g.tc.g---t.ca.gg.a.t...g.aggaactcagca.t.g.ta....									
rh.13	g.g.....c.....c.....c.g.c.g.cc.gagc..a.gg.g-----t.cacaaggga..g....cca									
AAV1	g.g.....a.....a.....c.a.....tc.a---a.agtcc...gtg.caaa.caaggact.g.t...ag									
AAV3	ct.g.....t.t.....t.....c.c.....a.....gc.aggga..aa.ctc...a....ac.a....c....g.tt...ag									
AAV6	g.g.....c.....c.....c.a.....tc.g---a.agtcc...gtg.caaa.caaggact.g.t...ag									
AAV7	g.g.....c.....c.....c.g.c.....c.gag.t.ac..g.a.c.ag.tggca.tcgga..g....a									
AAV8	g.g.....g.t.....c.....ctct.g.tc.a---aa.g.a.c.gg.a.atac.cag.ct.gggc.cag									
hu.13	c.....c.....c.....c.....c.....									
hu.26	a.....c.....c.....c.....c.....at....c.....									
hu.37	a.g.....t.c.a.g.a....tcaaggtaccagcaat.gtta....									
hu.53	t.g.g.....g.....tc.a.a.....c.a---ag.t....tca.....t....a.t....ag									
rh.39	a.g.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....									
rh.43	g.g.....g.t.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....									
rh.46	a.g.g.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....									

FIG. 4G



FIG. 4I



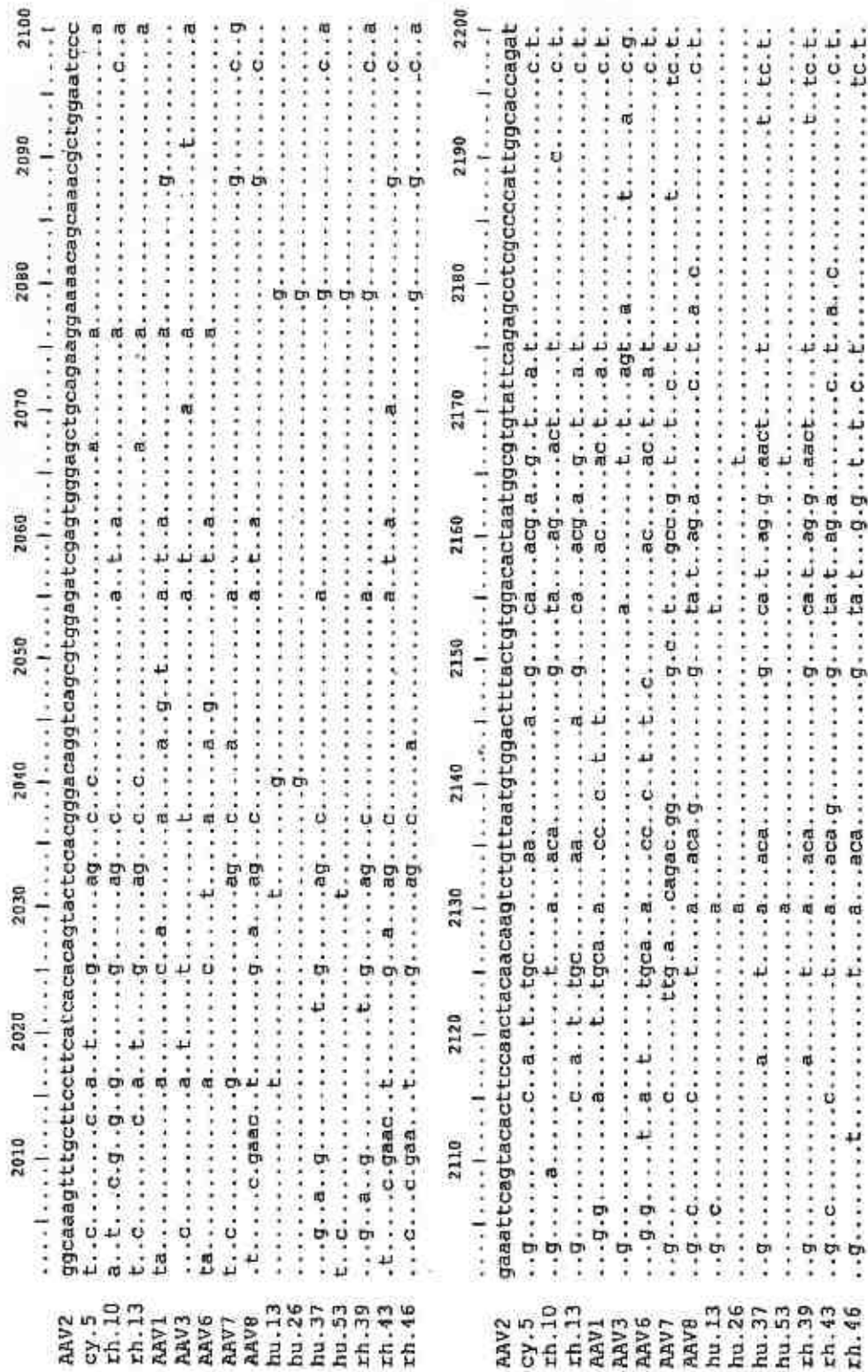


FIG. 4K

	2210	2220
AAV2		acctgactcgtaatctgtaa
cy.5	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
rh.10	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
rh.13	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
AAV1	...t..c...ccc.....	...t..c...ccc.....
AAV3	.t..c..a..a..ct....	.t..c..a..a..ct....
AAV6	...c..c...ccc.....	...c..c...ccc.....
AAV7	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
AAV8	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
hu.13	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
hu.26	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
hu.37	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
hu.53	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
rh.39	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
rh.43	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....
rh.46	...c..c.....c.....	...c..c.....c.....

FIG. 4L

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
AAV2	MAADGYLPDWLEDTLSEGI	QWVKLPKPPPPKPAERKDDSRGLV	PGYKYLGP	FNGLDKGEPVNEADAAALEHDKAYDRQLD	SGDNPYLKYNHDAEF					
CY.5	GN.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....	R.....					K.EQ.....	
rh.10	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
rh.13	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						K.EQ.....	
AAV1	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
AAV3	N.....	E.A.....	V.Q..ANQO.Q.NR.....	G.....					Q.KA.....	
AAV6	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
AAV7	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..NG.....						Q.KA.....	R.....
AAV8	N.....	E.A.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.QA.....	R.....
hu.13										
hu.26										
hu.37	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
hu.53										
rh.39	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
rh.43	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.EA.....	R.....
rh.46	N.....	E.D.....	A.K..ANQOKQ..G.....						Q.KA.....	R.....
AAV2	QERLKEDTSFGNLCRAVFOAKKRVLE	DGLVEEPVKTAPCKRPVESHSPV	EPDSSSGTGKAGQOPARKRLN	FGQTGDSADSVDPQPLGQPPAPSGLG						
CY.5	Q.....	GA.....	I.....	S.....	T.I..N..P..K.K.....				SE.....	E.....
rh.10	Q.....	GA.....	T.I..K.....	P..QRS.....	T.I..K.....K.K.....				SE.....	I.E..G.....
rh.13	Q.....	GA.....	I.....	S.....	T.I..K.....K.K.....				SE.....	E.....
AAV1	Q.....	GA.....	Q.Q.....	Q.Q.....	I..T..K.....				SE.....	E..T.AAV.....
AAV3	Q.....	GA.....	AA.....	GA.DQ.Q.....	V..S.K.....				SE.....	E..TS.....
AAV6	Q.....	GA.....	F.....	GA.....	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										
hu.26										
hu.37	Q.....	I.....		AA.....	P..QRS.....	T.I..K.....K.....			SE.....	I.E..G.....
hu.53										
rh.39	Q.....	AA.....		AA.....	P..QRS.....	T.I..K.....K.....			SE.....	I.E..G.....
rh.43	Q.....	GA.....		GA.....	Q.Q.....	I..K.....			SE.....	E..V.....
rh.46	Q.....	GA.....		GA.....	P..QRS.....	T.I..K.....			SE.....	I.E..SV.....

FIG. 5A

AAV2	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
cy.5	TNTATGSGAPMADNNEGADGVGNSSGNHCDSTWMDGRVTTSTRTWALPTVNNHLYKQISSQS--GASNDNHYFGYSTPWGYFDNRFHCHFSPRDWQ									
rh.10	SG..A.G..	A..	L..	L..	L..	---S..T..F				
rh.13	SG..A.G..	S..	L..	L..	NGTSG.ST..T					
AAV1	SG..A.G..	A..	L..	L..	---S..T..F					
AAV3	PT..S.G..	A..	L..	L..	A..T..					
AAV6	S...S.G..	Q..L..	Q..L..	Q..L..	---					
AAV7	PT..S.G..	A..	L..	L..	A..T..					
AAV8	SG.V.A.G..	A..	L..	L..	ET-A.ST..T					
hu.13	P...A.G..	S..	L..	L..	NGTSG..T..T					
hu.26	S...	S..			---					
hu.37	SG..A.G..	S..	L..	L..	NGTSG.ST..T					
hu.53	ST..		Q..L..	Q..L..	---					
rh.39	SG..A.G..	S..	L..	L..	NGTSG.ST..T					
rh.43	P...A.G..	S..	L..	L..	NGTSG..T..T					
rh.46	SG..A.G..	S..	L..	L..	NGTSG.ST..T					
AAV2	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
cy.5	RLINNNGERPKRLNEKLENIQVKEVTQNDGTTIANNLTSVTQVFTDSEYQLPVVLGSAHQGLPPFPADVFMVPOGYLTLNNGSQAVGRSSFYCLEY									
rh.10	...RK.R..	T..V..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..
rh.13	...RK.R..	T..V..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..
AAV1	...K.S..	RG..								
AAV3	...K.S..	RG..								
AAV6	...K.R..	T..V..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..
AAV7	...K.R..	T..V..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..	I..S..
AAV8	...S...E..K..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..
hu.13	...S...									
hu.26	...S...									
hu.37	...S...E..K..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..
hu.53	...S...									
rh.39	...S...									
rh.43	...S...E..K..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..
rh.46	...S...E..K..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..	I..

FIG. 5B

	610	620	630	640	650	670	680	690	700
AAV2	TQVLPGMWQRDRDYLGPIWAKIPHTDGHFHPSPLMGGEGLKHPPPQILIKNTVPANPSTTFSAAKFAASFITOYSTGQSVSEIEWELQENSKRNP								
cy.5	S.A.	N.	N.	N.	N.	PEV TP			
rh.10	S.A.	N.	N.	N.	D.P.	Q.L.			
rh.13	S.A.	N.	N.	N.	PEV TP				
AAV1	AM.A.	N.	N.	N.	PAE T				
AAV3	H.A.	M.	P	P					
AAV6	VM.A.	PAE T							
AAV7	N.A.	N.	PEV TP						
AAV8	S.A.	N.	D.P.	NQS LN					
hu.13									
hu.26									
hu.37	S.A.	N.	D.P.	Q.L.					
hu.53	H.A.	M.	P.N.S						
rh.39	S.A.	N.	D.P.	Q.L.					
rh.43	S.A.	N.	D.P.	NQS LN					
rh.46	S.A.	N.	D.P.A	NQ LN					

	710	720	730	740
AAV2	..	..	..	..
cy.5	..	..	..	..
rh.10	..	..	..	..
rh.13	..	..	..	..
AAV1	..	..	..	..
AAV3	..	..	..	..
AAV6	..	..	..	..
AAV7	..	..	..	..
AAV8	..	..	..	..
hu.13	..	..	..	..
hu.26	..	..	..	..
hu.37	..	..	..	..
hu.53	..	..	..	..
rh.39	..	..	..	..
rh.43	..	..	..	..
rh.46	..	..	..	..

FIG. 5D

FIG. 6A

	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
rh.13										
rh.2	FPQMLRTGNFEFSYTFEEVFFHSSYAHQSQSLDRIMNPLIDQYLYLARTQSTT--GSTRELQTHQAGENTMAEQSKNWLPGCYRQORLSKNIDSNNN									
rh.37		D.....		S.....	GGTQG.QQ.L.S.....	AN.SA.A.....				V.TTLSQ.....
rh.8		S.D.....								L.F.....
hu.29		Q.....	D.....	V.....	T.G-T.G.QI.A.S.....	SS.N.AR.V.....				V.TTINQ.....
rh.64		T.....	D.....	S.....	NTPSGTTQSR..S.....	ASDIRD..R.....				V.TSAD.....
		S.....	D.....		GGTAG.QQ.L.S.....	SN.SA.AR.....				V.TTLSQ.....
	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
rh.13										
rh.2	SNFANTGATKYHLNGRNSLTNPGVAMATNKDDEDQFFPINGVLVFGETGAAN-KTLEWVIMTSEEIKTNPVATEEYGVVSSNLSQSSTAGCPQTQTVNS									
rh.37		D.V.....	R.....	SS..M.KQ..	GKDNVDYSS.ML.....	Q.....	AD..QTNGA.IVG.....			
rh.8		A.....	IP.....							S..I.....
hu.29		A.FK.....	D.M.....	SH..D.R..SS..I..KQ..G.DGVDSQ..I.D.....	A.....	A.AI.N.AANTQA..GL.BN				
rh.64		EYS.....	D.V..P..SH..EK..QS..I..KQ..PEKTNVDI..K.MI.D..R.....	Q..S..T..GNTQAA.AD..T						
		D.V.....	R.....	SS.I.M.KQ..	GKDNVDYS..ML.....	Q.....	AD..QNTA.IVGA.....			
	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700
rh.13										
rh.2	QGALPGMVWQNRDVLQGPi@AKIPHTDGNFHPSPLMGGGLKHPPQILIKNTVPANPEVEVTPAKFASEFITQYSTGQSVSEIEMELQKENSKEWNPPE									
rh.37										
rh.8		VI.....								
hu.29		V.....	D.....							
rh.64			R.....							
										
	710	720	730							
rh.13										
rh.2	IQYTSNYAKSNVFAVNNVEGVYTFEPPIGTRYLTRNL*									
rh.37		Y.T.D.....	T.T.S.....							
rh.8			PD.....							
hu.29		Y.T.D.....	T.S.....							
rh.64		N.V.D.T.DTN...S.....								
		Y.T.D.....	T.S.....							

FIG. 6B