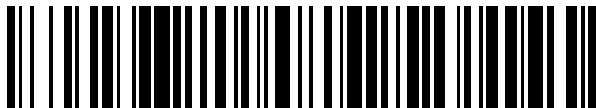


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 580 044**

(51) Int. Cl.:

**C12N 15/864** (2006.01)  
**C12N 7/00** (2006.01)  
**A61K 35/76** (2015.01)  
**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 06749685 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016 EP 1866422**

---

(54) Título: **Método de incremento de la función de un vector de AAV**

(30) Prioridad:

**07.04.2005 US 669083 P**  
**04.11.2005 US 733497 P**

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

**18.08.2016**

(73) Titular/es:

**THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (100.0%)**  
**3160 CHESTNUT STREET, SUITE 200**  
**PHILADELPHIA, PA 19104, US**

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

**DE PABLOS RIBA, Julio**

**ES 2 580 044 T3**

---

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

## DESCRIPCIÓN

Método de incremento de la función de un vector de AAV.

### **Antecedentes de la invención**

- 5 Un virus adeno-asociado (AAV), un miembro de la familia Parvovirus, es un pequeño virus icosaédrico, sin envoltura, con genomas de ADN 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 10 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.
- 15 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).

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 20 presentan eficacias de transfección diferentes, y también presentan tropismo para diferentes células o tejidos.

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 un método de mejora de vectores derivados del AAV que no son funcionales y/o actúan débilmente.
- En un aspecto, la invención proporciona un método de incrementar el rendimiento del empaquetamiento, la eficiencia de transducción y/o la eficiencia de transferencia de gen de un AAV parental, comprendiendo dicho 30 método las etapas de: (a) comparar una secuencia de cápside de AAV parental con una librería de secuencias de cápside de AAV funcional en un alineamiento, en donde dicha librería comprende al menos cuatro cápsides de AAV funcional procedentes de al menos dos clados diferentes y comprende además al menos dos secuencias procedentes de cada clado; (b) identificar al menos un singletón en la cápside de AAV parental, siendo dicho singletón un residuo de aminoácido en una posición en la cápside de AAV parental que difiere del residuo de aminoácido en la posición correspondiente de las secuencias de cápside de AAV funcional alineadas en la librería, 35 todas las cuales tienen el mismo residuo de aminoácido en esa posición; (c) alterar el singletón en la cápside de AAV parental respecto al aminoácido localizado en la posición correspondiente en las secuencias de cápside de AAV funcional en la librería para proporcionar una secuencia de cápside de AAV modificado, y (d) evaluar el AAV modificado en cuanto a rendimiento de empaquetamiento incrementado, eficiencia de transducción, y/o eficiencia de transferencia de gen en comparación con el AAV parental.
- 40 El método de la invención facilita la provisión de secuencias de AAV modificado, es decir, secuencias con uno o más singletones eliminados.

El método de la invención facilita también la provisión de vectores de AAV que tienen cápsides de AAV modificado.

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

### **45 Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 es un gráfico que ilustra transducción 293 *in vitro* de vectores de AAV corregidos en singletón. Las correcciones de singletón están indicadas detrás del nombre del vector con, si está presente, un número para indicar el número de mutaciones realizadas.

50 Las Figuras 2A-2C son gráficos lineales que ilustran la titulación de vectores de AAV sobre células 293 en multiplicidades de 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.

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 proporciona un método para mejorar la función de un vector de AAV. La presente invención es particularmente adecuada para mejorar el rendimiento del empaquetamiento, la eficiencia de transducción y/o la eficiencia de transferencia de gen de un vector de AAV que tiene una cápside de un AAV que contiene uno o más singletones. La invención facilita además la provisión de nuevas secuencias de cápside de AAV identificadas y preparadas conforme al método de la invención.

Según se utiliza a través de la presente descripción y de las reivindicaciones, los términos “comprendiendo” e “incluyendo” son inclusives 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 de la invención**

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 se altera a continuación para cambiar el singletón por el aminoácido conservado identificado en esa posición en las secuencias de cápside de AAV funcionales. De acuerdo con la presente invención, 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 de la invención, 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 seudotipado con ITRs de AAV2 rep y de AAV2. De ese modo, se 5 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 permite detección fluorescente. 10 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 15 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 algunas realizaciones, 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 20 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, 25 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 30 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, 35 químicos, 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), 40 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 45 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 una realización, las librerías usadas en el método de la invención excluyen el AAV5. En otra realización, las librerías usadas en el método de la invención excluyen el AAV4. Sin embargo, en determinadas realizaciones, por ejemplo, donde el AAV parental es similar a AAV5, puede resultar deseable incluir esa secuencia en el alineamiento.

50 Aunque se puede construir una librería que contenga el número mínimo de secuencias, la eficacia de identificación de singletones 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 una realización, la librería contiene más de 100 secuencias de AAV. En otra realización, la librería contiene al menos tres a 100 secuencias de AAV. En otra realización más, la librería contiene al menos seis a 50 secuencias de AAV.

55 Los AAVs adecuados para su uso en las librerías funcionales de la invención 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).

- 5 Conforme a la presente invención, las al menos tres secuencias del interior 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.

- 10 15 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", "BLOCKMKER", "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 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).

- 20 25 30 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", las 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 porcentaje 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 61.

- 35 40 45 50 55 Conforme a la invención, 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 la proteína vp1 de longitud completa de la cápside de AAV.

Un singletón se identifica donde, para una posición de aminoácido seleccionada cuando las secuencias de AAV están alineadas, todos los AAVs de la librería tienen el mismo residuo de aminoácido (es decir, 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 refiere 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 alienadas. 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 de la invención 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 la presente invención, 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.

Ventajosamente, 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.

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 de la invención, 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.

Estos AAVs alterados tienen nuevas cápsides producidas conforme al método de la invención 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 producidos por medio del método de la invención tienen un número suficiente de singletones alterados para incrementar la función en una o todas esas características, en comparación con la función del AAV parental.

## **II. Nuevo AAV de la invención**

La invención permite además que sea posible predecir si un nuevo AAV será funcional. El método incluye usar el método de singletón de la invención e identificar la ausencia de un singletón en la secuencia del AAV seleccionado, es decir, un AAV que carece de un singletón.

De ese modo, en un ejemplo, el método permite la selección de un AAV para su uso en la producción de un vector. Este método incluye seleccionar una secuencia de cápside de AAV parental para 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.

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 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.

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.

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 determinados ejemplos, 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 más deseable, de al menos 15 aminoácidos de longitud. Ejemplos de fragmentos adecuados se describen en la presente memoria.

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 sobre el 97%. Un experto en la materia determina fácilmente la identidad recurriendo a algoritmos y programas de ordenador conocidos por los expertos en la materia.

5 El término "serotipo" es una distinción con respecto a un AAV que tiene una cápside que es serológicamente distinta de otros serotipos de AAV. La distintividad serológica se determina en base a la falta de reactividad cruzada entre anticuerpos 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 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 su capacidad para neutralizar el mismo AAV (homólogo) o bien un AAV 10 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.

15 10 En un ejemplo adicional, el método puede ser usado para proporcionar AAV que tengan nuevas cápsides, incluyendo rh.20, rh23/33, 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 20 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 25 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 carece de cualquier singletón. Las secuencias del nuevo AAV se proporcionan en el Listado de Secuencia.

30 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.

35 35 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.

40 40 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.

45 50 Adecuadamente, los fragmentos de al menos 8 aminoácidos de longitud. Sin embargo, se pueden utilizar fácilmente fragmentos de otras longitudes deseadas. Tales fragmentos pueden ser producidos recombinantemente o mediante otros medios adecuados, por ejemplo mediante síntesis química.

55 55 El método de la invención 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 andante (Siebert, et al., 1995, Nucleic Acid Research, 23: 1087-1088, Friesner-Degen et al., 1986, J. Biol. Chem. 261: 6972-6985, BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). El genoma andante es particularmente adecuado para identificar y aislar las secuencias adyacentes a las nuevas secuencias identificadas conforme al método de la invención. Esta técnica es también útil para aislar repeticiones terminales invertidas (ITRs) del nuevo AAV, en base a las nuevas 60

cápside y 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 producidas por medio del método 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 cualesquier 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.

### **III. Producción de rAAV con nuevas cápsides de AAV**

La invención facilita la producción de nuevas secuencias de cápside de AAV generadas por mutación a continuación del uso del método de la invención para identificar singletones, incluyendo las nuevas secuencias de cápside rh.20, rh.32/33, rh.39, rh.46, rh.73 y rh.74 [SEQ ID núm. 1-6] de AAV.

En otro ejemplo, la presente invención facilita la provisión de moléculas que utilizan las nuevas secuencias de AAV, incluyendo fragmentos de las mismas, para la producción de vectores virales útiles en el suministro de un gen heterólogo o de otras secuencias de ácido nucleico a una célula objetivo.

La moléculas producidas por medio del método de la invención que contienen secuencias de AAV, incluyen cualquier elemento genético (vector) que pueda ser suministrado a una célula anfitrión, como 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 transfiere las secuencias portadas por el mismo.

El vector seleccionado puede ser suministrado mediante cualquiera método adecuado, incluyendo transfección, electroporación, suministro de liposoma, técnicas de fusión de membrana, bolitas recubiertas de ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplasto. Los métodos usados para construir cualquiera de los ejemplos descritos en la presente memoria, son conocidos por los expertos en la manipulación de ácido nucleico e incluyen la 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 un ejemplo, los vectores contienen, *inter alia*, secuencias que codifican una cápside de AAV o un fragmento de la misma. En otro ejemplo, los vectores contienen, como mínimo, secuencias que codifican una proteína rep de AAV o un fragmento de la misma. Opcionalmente, los vectores pueden contener ambos proteínas rep y cap de AAV. En vectores en los que se proporcionan ambas proteínas 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, las secuencias rep de los vectores pueden proceder de una fuente de AAV que sea diferente de la que está proporcionando las secuencias cap. En un ejemplo, las secuencias rep y cap se expresan a partir de fuentes separadas (por ejemplo, vectores separados, o una célula anfitrión y un vector). En otro ejemplo, estas secuencias rep se fusionan en una estructura con secuencias cap de una fuente de AAV diferente para formar un vector de AAV químérico. Opcionalmente, los vectores se empaquetan en una cápside de AAV según se describe en la presente memoria. Estos vectores y otros vectores descritos en la presente memoria, pueden contener además un minigén que comprendan un transgén seleccionado que esté flanqueado por la ITR 5' de AAV y la ITR 3' de AAV.

De ese modo, en otro ejemplo, los vectores descritos en la presente memoria contienen secuencias de ácido nucleico que codifican una cápside de AAV intacta que puede proceder de una secuencia simple de AAV. Alternativamente, estos vectores contienen secuencias que codifican cápsides artificiales que contienen uno o más fragmentos de la cápside de AAV corregida en singletón, fusionada con AAV heterólogo o con proteínas de cápside no heteróloga (o fragmentos de las mismas). Estas proteínas de cápside artificiales se seleccionan a partir de porciones no contiguas de la cápside corregida en singletón o a partir de cápsides de otros AAVs. Estas modificaciones pueden hacerse para incrementar la expresión, el rendimiento y/o para mejorar la purificación en los sistemas de expresión seleccionados, o para otro propósito deseado (por ejemplo, para cambiar tropismo o para alterar epitopes de anticuerpos neutralizantes).

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.
- 5 En un ejemplo, la invención permite la generación de un virus adeno-asociado recombinante (AAV) que tiene una nueva cápside de AAV. Dicho método incluye cultivar una célula anfitrón que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica una nueva proteína de cápside de AAV, o un fragmento de la misma según se define en la presente memoria; 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.
- 10 Los componentes que requieren ser cultivados en la célula anfitrón para empaquetar un minigén de AAV en una cápside de AAV pueden ser proporcionados a la célula anfitrón 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 anfitrón estable que haya sido diseñada para que contenga uno o más de los componentes requeridos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. De manera más adecuada, una célula anfitrón 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 anfitrón estable seleccionada puede contener uno o más 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 anfitrón estable que derive de células 293 (que contenga funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contenga las proteínas *rep* y/o *cap* bajo el control de promotores inducibles. Incluso otras células anfitrón más pueden ser generadas por un experto en la materia.
- 15 El minigén, las secuencias *rep*, las secuencias *cap*, y las funciones auxiliares requeridas para producir el rAAV que se describen en la presente memoria, pueden ser suministrados a la célula anfitrón 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 cualquiera de los ejemplos descritos en la presente memoria 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.
- 20 30 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 descritas en la presente memoria. 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.
- 35 **A. El minigén**
- 40 45 El minigén está compuesto, como mínimo, por un transgén y sus secuencias reguladoras, y repeticiones terminales invertidas (ITRs) de AAV 5' y 3'. En un ejemplo 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**
- 50 55 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 anfitrón.
- 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 la 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 de, entre otros, hemaglutinina o Myc.

- 5 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 olor o luz en un luminómetro.

- 10 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.

- 15 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 ismo 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, potando 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 un ejemplo 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.

20 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

- 25 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 permite 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.

- 30 Las secuencias de control de expresión incluyen iniciación de 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 mARN citoplásico; secuencias que potencian la eficiencia de traducción (es decir, secuencias de consenso de Kozak); secuencias que potencian la estabilidad de proteína; y cuando se desee, secuencias que aumentan la secreción del producto codificado. A 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, factores ambientales tales como la temperatura, o la presencia de un estado fisiológico específico por ejemplo, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células replicantes solamente. Los promotores inducibles y los sistemas inducibles están disponibles 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, fase aguda, un estado de diferenciación particular de la célula, o en células replicantes solamente.
- En otro ejemplo, se utilizará el promotor natural para el transgén. El promotor natural puede ser preferido cuando se desea que la expresión del transgén mimetice la expresión natural. El promotor natural puede ser usado cuando la expresión del transgén debe ser regulada temporalmente o durante el desarrollo, o de una manera específica del tejido, o en respuesta a estímulos transcripcionales específico. En un ejemplo 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.
- Otro ejemplo de 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 la β-actina esquelética, cadena ligera 2A de miosina, 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 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 transgén, promotor/potenciador, y las ITRs 3' y 5' de AAV, se menciona como "ningún" por facilidad de referencia en la presente memoria. Siempre según las enseñanzas de esta invención, el diseño de tal ningún puede hacerse recurriendo a técnicas convencionales.
- 3. Suministro del ningún a una célula anfitrión de empaquetamiento**
- El ningún puede ser portado sobre cualquier vector adecuado, por ejemplo un plásmido, que se suministre a una célula anfitrión. Los plásmidos útiles pueden estar diseñados de tal modo que sean adecuados para replicación y, opcionalmente, para integración en células procarióticas, células de mamíferos, o 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 ningún 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

5 marcadores seleccionables que pueden ser usados para indicar la presencia del vector en células bacterianas, tal como 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 copia alta en las células. Con preferencia, la molécula que porta el ningún es transfectada en la célula, donde puede existir transitoriamente. Alternativamente, el ningún (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 determinados ejemplos, el ningún 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 ningún a la célula anfitrión.

10 En general, cuando se suministra el vector que comprende el ningún mediante transfección, el vector es suministrado en una cantidad que va desde aproximadamente 5 µg a aproximadamente 100 µg de ADN, aproximadamente 10 µg a aproximadamente 50 µg de ADN, aproximadamente  $1 \times 10^4$  células a aproximadamente  $1 \times 10^{13}$  células, o aproximadamente  $1 \times 10^5$  células. Sin embargo, las cantidades relativas de ADN de vector en células anfitrión pueden ser ajustadas por 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

20 Adicionalmente al ningún, la célula anfitrión contiene las secuencias que activan expresión de una nueva proteína de cápside de AAV (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 ningún, 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 seudotipa un vector de AAV, las secuencias que codifican cada una de las proteínas rep esenciales 25 pueden ser suministradas mediante diferentes fuentes de AAV 8 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.

30 En un ejemplo, 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 este ejemplo, la proteína de cápside se expresa bajo el control de un promotor inducible. En otro ejemplo, 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.

35 En otro ejemplo, 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 este ejemplo, las proteínas rep esenciales son expresadas bajo el control de un promotor inducible. En otro ejemplo, las proteínas rep son suministradas a la célula anfitrión en *trans*. Cuando se suministran a la célula anfitrión en *trans*, las proteínas rep 40 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.

45 Así, en un ejemplo, 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. Otro ejemplo 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.

50 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 ningún. 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.

55 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 un ejemplo, 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 otro ejemplo preferido, 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 qu3e comprende el gen *rep* regulado por el promotor T7 y el gen *cap*, es transfecido o transformado en una célula que expresa, ya sea constitutivamente o ya sea induciblemente, la polimerasa de T7.

5 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 alternativamente, 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.

10 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 15 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.

20 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 los ejemplos descritos en 25 la presente memoria 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.

30 En otro ejemplo, 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. 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 un ejemplo normalmente preferido, 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 un ejemplo preferido, no hay ningún otro gen de adenovirus o funciones de gen presentes en la célula anfitrión.

40 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 cualesquier 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.

45 Los productos de gen E1a, E1b, E2a y/o E4ORF6, así como cualesquier otras funciones auxiliares deseadas, pueden ser proporcionados usando cualesquier 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

50 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.

5      **D. Células anfitrón y líneas de células de empaquetamiento**

La célula anfitrón, 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 anfitrón 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 un ejemplo preferido, la célula anfitrón es una que tiene *rep* y *cap* transfectadas establemente en la célula.

10     Una célula anfitrón útil es una célula anfitrón transformada establemente con secuencias que codifican *rep* y *cap*, y 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 anfitrón 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.

15     La preparación de una célula anfitrón 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.

20     La introducción de las moléculas (como plásmidos o virus) en la célula anfitrón puede ser también llevada a cabo usando técnicas conocidas por los expertos en la materia y según se discute a través de la descripción. Se pueden usar técnicas de transfección estándar, por ejemplo transfección o electroporación de CaPO<sub>4</sub>, 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*).

25     Un experto en la materia comprenderá fácilmente que las nuevas secuencias de AAV 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, poxvirus, virus vaccinia, y sistemas adenovirales, entre otros. La selección de estos sistemas de vector no es una limitación de la presente invención.

30     Así, la descripción proporciona además vectores generados usando las secuencias de ácido nucleico y de aminoácido del nuevo AAV. 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 construcción de vector, que contienen nuevas secuencias de AAV, 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.

35     **IV. Virus recombinantes y usos de los mismos**

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

45     **A. Suministro de virus**

50     Los vectores según se describe en la presente memoria proporcionan un método para el suministro de un gen a un

anfitrío que incluye transfectar o infectar una célula anfitrío seleccionada con un vector viral recombinante generado con el AAV corregido en singletón (o un fragmento funcional del mismo) proporcionado por el método 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.

5 Un ejemplo deseable proporciona un método para el suministro mediado por AAV de un transgén a un anfitrío. Este método incluye transfectar o infectar una célula anfitrío 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.

10 Opcionalmente, una muestra del anfitrío 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.

15 En otro aspecto de este método, el suministro de vector con proteínas de cápside de AAV 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 anfitrío 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.

20 25 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 un ejemplo 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 anfitrío. 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 ejemplos, 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 otros ejemplos, 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.

30 35 40 45 Los vectores recombinantes descritos en lo que antecede pueden ser suministrados a células anfitrío 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.

50 Opcionalmente, las composiciones 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.

55 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 médica mente 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  $1 \times 10^9$  a  $1 \times 10^{16}$  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  $5 \times 10^{10}$  a  $5 \times 10^{13}$  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  $5 \times 10^9$  a  $5 \times 10^{12}$  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 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 TGFr $\alpha$ , activinas, inhibinas, o cualquiera de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) BMPs 1-15, uno cualquiera de la familia de factores de crecimiento de heroglúmina/neuroglúmina/neu factor de crecimiento (NDF), factor de crecimiento nervio (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/collapsinas, netrín-1 y netrín-2, factor de crecimiento de hepatocito (HGF), efrinas, noggin, erizo sónico y tiroxina hidroxilasa.

Otros productos de transgén útiles incluyen proteínas que regulan el sistema inmune incluyendo, sin limitación, citoquinas y linfoquinas tal como la trombopoietina (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  $\alpha$  y  $\beta$  de necrosis tumoral, interferonas  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , factor de células madre, ligando flk-2/flt3. Los productos de gen producidos por el sistema inmune son también útiles. Éstos incluyen, sin limitación, inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA, IgD, e IgE, inmunoglobulinas químéricas, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple, receptores de célula T, receptores de célula T químicos, 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 descripción también abarca 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 transcarbamila, 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, piripionil 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  $\beta$ -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 algunos ejemplos, 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 ejemplos alternativos, 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 otros ejemplos 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 descripción 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 divulgación no se limita al Factor VIII humano. De hecho, se pretende que la misma abarque el Factor VIII procedente 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 en la presente memoria, 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 químéricos 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 algunos ejemplos, 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 cascada inflamatoria asociada a enfermedades autoinmunes.

### C. Transgenes inmunogénicos

Adecuadamente, los vectores de AAV 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 alfavirus, los cuales incluyen el virus de Sindbis, el virus de RossRiver, 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 gastrointestinal transmisible porcino (cerdo), el virus de la encefalomielitis de hemaglutinatina 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 hemaglutinina-eléctrica), glicoproteína (no presente en todos los coronavirus), o N (nucleocápside). Incluso otros antígenos pueden estar objetivados contra la familia arterivirus y la familia rabdovirus. La familia rabdovirus incluye los géneros vesiculovirus (por ejemplo, el virus de la estomatitis vesicular), y los géneros lisavirus (por ejemplo, rabias). Dentro de la familia rabdovirus 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, morbillivirus, 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, HTLV1 y HTLVII, lentiviral (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 misma. Por ejemplo, fragmentos adecuados de la proteína envolvente (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 poliomavirus virus BKU y JC (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 alphaherpesvirinae, la cual abarca los géneros simplexvirus (HSV1, HSV2), varicellovirus (pseudo-rabias, varicela zóster) y la subfamilia betaherpesvirinae, la cual incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gammaherpesvirinae, 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 radinovirus. 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 Nipan. 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 divulgación puede abarcar también 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 patogénicos gram-positivos incluyendo los neumococos; estafilococos (y las toxinas producidas por los mismos, por ejemplo, la enterotoxina B); y, estreptococos. Los cocos patogénicos gram-negativos incluyen los meningococos; gonococos; Los bacilos entéricos patogénicos gram-negativos incluyen los enterobacteriáceos; las seudomonas, acinetobacterias y eikenella; melioidosis; salmonella; shigella; hemófilos; moraxella; *H. ducreyi* (que causa el cancroide); especies de brucella (brucellosis); *Frasicisella tularensis* (que causa la tularemia); *Yersinia pestis* (plaga), y otra yersinia (pasteurella); estreptobacilo monoliformis y spirillum; bacilos gram-positivos que incluyen listeria monocitogenes; eryspelothrix rhusiopathiae; *Corynebacterium diphtheriae* (difteria); cólera; *B. anthracis* (ántrax); donovanosis (granuloma inguinal); y, bartonelosis. Las enfermedades causadas por bacterias anaerobias patogénicas 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 patogénicas incluyen la sífilis; trepanomatosos; sífilis pian, pinta y endémica; y, leptoespirosis. Otras infecciones causadas por bacterias patógenas mayores y por hongos patogénicos incluyen muermo (*Burkolderia mallei*); actinomicosis; nocardiosis; criptococosis; blastomicosis; histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis, y mucomicosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petriellidiosis, torulopsis, micetoma y cromomicosis; y dermatofitosis. Las infecciones rickettsianas incluyen la fiebre del tifus, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre Q (*Coxiella burnetti*), y Rickettsialpox. Ejemplos de micoplasma e infecciones clamidiales incluyen: infecciones por mycoplasma pneumoniae; linfogranuloma venéreo; psitacosis; perinatal chlamydial. Las eucariotas patogénicas abarcan protozoos patogénicos y helmintos y las infecciones producidas por los mismos incluyen: amebiasis; malaria;

- leishmaniasis; tripanosomiasis; toxoplasmosis; *Pneumocystis carinii*; *Trichans*; *Toxoplasma gondii*; babesiosis; giardasis; triquinosis; filariasis; esquistomatosis; nematodos, trematodos o fasciolas; e infecciones de cestodos (tenia).
- 5 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 burnetti* (fiebre Q); especies de bruxella (brucellosis), *Burkholderia mallei* (muermo), *Burkholderia pseudomallei* (meloidosis), *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 (*Richettsia powazekii*) y encefalitis viral (alfavirus, por ejemplo, encefalitis equina Venezualan; encefalitis equina Eastern; encefalitis equina Western), todos los cuales están actualmente clasificados como agentes de Categoría B; y virus Nipap 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.
- 10 La administración de los vectores 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.
- 15 20 25 30 35 40 45 50
- Así, el vector viral recombinante derivado de rAAV 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 un ejemplo, 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 según se ha descrito 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 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 deseé. 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.

#### 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 singleton que va a ser alterado hasta una secuencia conservada. Para ciertas mutaciones, el singleton va seguido de un \* y a continuación el residuo de aminoácido que lo sustituye. Para otras mutaciones, el singleton 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.

- 5 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 material podría estar fácilmente capacitado para determinar las otras modificaciones de singletón que se citan en la tabla que sigue.
- 10

Nombre	SEQ ID No. (AAV Parental)	Sítios 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		V651I				E
rh.8	41					
rh.8R		D531E				
Rh.48	44					
Rh.48.1		K217E				B
Rh.48.2		S304N				B
Rh.48.1.2		K217E	S304N			B
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**

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 singletones pronosticados se proporciona con el clado y la clasificación de serotipo.

5 El fenotipo de empaquetamiento se considera insuficiente cuando su título es inferior a  $1 \times 10^{11}$  GC, bajo cuando es inferior a  $1 \times 10^{12}$  GC, bueno cuando es inferior a  $1 \times 10^{13}$ , excelente cuando es más alto.

10 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*.

15 La clonación de las conexiones de singletón fue como sigue. A partir del 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.

20 20 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 documentados previamente.

Clon	Empaquetamiento	Fenotipo de transferencia de gen			# Singletón	Clado (serotipo)
		Fenotipo	Pulmón	Hígado		
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

25 25 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.

30 30 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.

35 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.

40 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 de la invención 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.

**5 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).

10 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.

15 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.

La modificación de la cápside de Hu.29 conforme a la invención 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.

20 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.

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

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

30 La  $\alpha$ -antitripsina (A1AT) humana fue seleccionada como un gen informador sensible y cuantitativo en los vectores y expresada bajo el control de promotor de  $\beta$ -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.

35 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  $1 \times 10^{11}$  GC/animal con una casete de transgén CB.A1AT. Cada uno de los vectores fue cada vez dividido en alícuotas de igual volumen (50  $\mu$ 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.

40 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.

45 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.

50 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.

En otros estudios, se inyectaron ratones con vector por grupos en base a los clados. Se dosificaron  $1 \times 10^{11}$  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.

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

Otros clones como 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**

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**

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.

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 α1-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 µl de esos vectores corregidos en singletón o libres de singletón fueron co-infiltrados ( $1 \times 10^{11}$  copias de genoma (GC)) intratraquealmente con vectores portadores de la A1AT y con vectores portadores de la nLacZ ( $1 \times 10^{11}$  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 α1-antitripsina humana en el pulmón para los rh.2 a rh.2R tras la inyección intratraqueal (IT) de  $1 \times 10^{11}$  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 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 descrito en el Ejemplo 5, fueron co-inyectadas intranasalmente ( $1 \times 10^{11}$  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 homogéneo pulmonar. La necropsia se llevó a cabo en el día 21.

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 homogéneo de pulmón. Sin embargo, debido a grandes variaciones de animal en animal, no se pudieron extraer conclusiones de la 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.

**C. Inyección intraportal (iv) de AAV.CB.A1AT ( $1 \times 10^{11}$  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.

**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 rh.64R1 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.

25

30

35

40

**Listado de secuencias**

<110> Los Fideicomisarios de la Universidad de Pennsylvania

vandenbergh, Luk

Gao, Guangping

5 Wilson, James M.

<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

15 <211> 738

<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			
305 310 315 320			
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			

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 Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr  
 565 570 575  
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu 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

- 5 <210> 2  
 <211> 733  
 <212> PRT  
 <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 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 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 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> 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 Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
65 70 75 80

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

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

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

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

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

Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln

165

170

175

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 6

<211> 736

<212> PRT

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

<400> 6

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

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

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

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

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala 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	gtcttgtct	tcctgggtac	aagtacctcg	gacccttcaa	cggactcgac	180
aagggagagc	cggtaaacga	ggcagacgccc	gcggccctcg	agcacgacaa	agcctacgac	240
cggcagctcg	acagcggaga	caacccgtac	ctcaagtaca	accacgcccga	cgcggagttt	300
caggagcgcc	ttaaagaaga	tacgtctttt	ggggcaacc	tcggacgagc	agtcttccag	360
gcgaaaaaaa	gggttcttga	acctctgggc	ctggttgagg	aacctgttaa	gacggctccg	420
ggaaaaaaa	ggccggtaga	gcactctcct	gtggagccag	actcctccctc	ggaaaccgga	480
aaggcgggccc	agcagcctgc	aagaaaaaga	ttgaattttt	gtcagactgg	agacgcagac	540
tcagtacctg	accccccagcc	tctcgacag	ccaccagcag	ccccctctgg	tctggaaact	600
aatacgatgg	ctacaggcag	tggcgcacca	atggcagaca	ataacgaggg	cggcgcacgga	660
gtgggtaatt	cctcgggaaa	ttggcattgc	gattccacat	ggatggcga	cagagtcatc	720
accaccagca	cccgaacctg	ggccctgccc	acctacaaca	accacctcta	caaacaatt	780
tccagccaat	caggagcctc	gaacgacaat	cactactttt	gctacagcac	cccttgggggg	840
tattttact	tcaacagatt	ccactgcccac	tttcaccac	gtgactggca	aagactcatc	900
aacaacaact	ggggattccg	acccaagaga	ctcaacttca	agcttttaa	cattcaagtc	960
aaagaggtca	cgcagaatga	cggtacgacg	acgattgcca	ataaccttac	cagcacggtt	1020
caggtgttta	ctgactcgga	gtaccagctc	ccgtacgtcc	tcggctcgcc	gcatcaagga	1080
tgcctcccgc	cgttcccagc	agacgtcttc	atggtgccac	agtatggata	cctcaccctg	1140
aacaacggga	gtcaggcagt	aggacgctct	tcattttact	gcctggagta	ctttccttct	1200
cagatgctgc	gtaccggaaa	caactttacc	ttcagctaca	ctttgagga	cgttcctttc	1260
cacagcagct	acgctcacag	ccagagtctg	gaccgtctca	tgaatcctct	catcgaccag	1320
tacctgtatt	acttgagcag	aacaaacact	ccaaagtggaa	ccaccacgca	gtcaaggctt	1380

cagtttctc	aggccggagc	gagtgacatt	cgggaccagt	ctaggaactg	gcttcctgga	1440
ccctgttacc	gccagcagcg	agtatcaaag	acatctgcgg	ataacaacaa	cagtgaatac	1500
tcgtggactg	gagctaccaa	gtaccacctc	aatggcagag	actctctggt	gaatccgggc	1560
ccggccatgg	caagccacaa	ggacgatgaa	gaaaagttt	ttcctcagag	cggggttctc	1620
atctttggga	agcaaggctc	agagaaaaca	aatgtggaca	ttgaaaaggt	catgattaca	1680
gacgaagagg	aaatcaggac	aaccaatccc	gtggctacgg	agcagtatgg	ttctgtatct	1740
accaacctcc	agagaggcaa	cagacaagca	gctaccgcag	atgtcaacac	acaaggcggt	1800
cttccaggca	tggtctggca	ggacagagat	gtgtaccttc	aggggccccat	ctgggcaaag	1860
attccacaca	cggacggaca	ttttcacccc	tctcccctca	tgggtggatt	cggacttaaa	1920
caccctcctc	cacagattct	catcaagaac	accccggtac	ctgcgaatcc	ttcgaccacc	1980
ttcagtgcgg	caaagttgc	ttccttcatc	acacagtact	ccacgggaca	ggtcagcgtg	2040
gagatcgagt	gggagctgca	gaaggaaaac	agcaaacgct	ggaatcccga	aattcagttac	2100
acttc当地	acaacaagtc	tgttaatgtg	gactttactg	tggacactaa	tggcgtgtat	2160
tcagagcctc	gccccattgg	caccagatac	ctgactcgta	atctgtaa		2208

&lt;210&gt; 8

&lt;211&gt; 2187

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Ácido nucleico de cy.5

&lt;400&gt; 8

atggctgccc	atggtttatct	tccagattgg	ctcgagggca	acctctctga	ggcattcgc	60
gagtgggtgg	acttgaaacc	tggagccccc	aaacccaaag	ccaaccagca	aaagcaggac	120
gacggccggg	gtctgggtct	tcctggctac	aggtacctcg	gacccttcaa	cggactcgac	180
aaggagagc	cggtaacga	ggcagacgccc	gcggccctcg	agcacgacaa	ggcctacgac	240
aagcagctcg	agcaggggg	caacccgtac	ctcaagtaca	accacgcccga	cggcggat	300
caggagcgtc	ttcaagaaga	tacgttttt	ggggcaacc	tcgggcgagc	agtcttccag	360
gccaagaagc	gggttctcga	acctctcggt	ctgggttgggg	aaggcgctaa	gacggctcct	420
ggaaagaaga	gaccataga	atcccccgac	tcctccacgg	gcatggcaa	gaacggccag	480
ccgcccccta	aaaagaagct	caactttggg	cagactggcg	actcagagtc	agtggccgac	540
ccccaacctc	tcggagaacc	tcccgccgcg	ccctcagggtc	tggatctgg	tacaatggct	600
gcaggcggtg	gcmcaccaat	ggcagacaat	aacgaaggcg	ccgacggagt	gggtatgccc	660
tccggaaaatt	ggcattgcga	ttccacatgg	ctgggcgaca	gagtcatcac	caccagcacc	720
cgcacccggg	ccctgcccac	ctacaacaac	cacctctaca	agcagatatac	aagtcagac	780
ggggctacca	acgacaacca	tttcttcggc	tacagcaccc	cctggggcta	ttttgacttc	840
aacagattcc	actgccactt	ctcaccacgt	gactggcagc	gactcatcaa	caacaactgg	900

ggattccggc ccagaaagct gcgggtcaag ttgttcaaca tccaggtcaa ggaggtcacg	960
acgaacgacg gcgttacgac catcgcta at aaccttacca gcacgattca ggtcttctcg	1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtctc ggctctgcgc accagggctg cctccctccg	1080
ttccctgcgg acgtgttcat gattccttag tacggatata tgactctaaa caacggcagt	1140
cagtctgtgg gacgttcctc ctctactgc ctggagtaact ttccttctca gatgctgaga	1200
acggggcata actttgaatt cagctacacc tttgaggaag tgcccttcca cagcagctat	1260
gcgcacagcc agagcctgga cgggtgatg aatccccatca tcgaccagta cctgtactac	1320
ctggcccgga cccagagcac tacgggtcc acaagggagc tgcagttcca tcaggctggg	1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgccc gaccctgtta tcggcagcag	1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact	1500
aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccggc gcgtagccat ggccaccaac	1560
aaggacgacg aggaccagg tttcccatc aacggagtgc tgggttttg caaaacgggg	1620
gctgccaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc	1680
accaatcccc tggctacaga agaatacggt gtggctcaca gcaacctgca atcgctacg	1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgccggcat ggtctggcag	1800
aaccgggacg tgtacctgca gggtcccatc tggccaaaaa ttcctcacac ggacggcaac	1860
tttcacccgt ctccccgtat gggcggattt ggactcaaacc acccccttcc tcaaattctc	1920
atcaaaaaca ccccggtacc tgctaattcc ccagagggtt ttactcctgc caagttgcc	1980
tcatttatca cgcagtacag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag	2040
aaagaaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaattt tgccaagtct	2100
aataatgtgg aatttgcgtt caacaacgaa ggggttata ctgagcctcg ccccattggc	2160
acccgttacc tcacccgtaa cctgtaa	2187

&lt;210&gt; 9

&lt;211&gt; 2217

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.10

&lt;400&gt; 9

atggctgccc atggtttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acttggaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaaagaagc gggttctcgaa acctctcggt ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct	420

ggaaaagaaga	gaccggtaga	gccatcaccc	cagcgttctc	cagactcctc	tacgggcatt	480
ggcaagaaag	gccagcagcc	cgcaaaaaag	agactcaact	ttgggcagac	tggcgactca	540
gagtcagtgc	ccgaccctca	accaatcgga	gaacccccc	caggccccctc	tggctcgaaa	600
tctggtacaa	tggctgcagg	cgggtggcgct	ccaatggcag	acaataacga	aggcgccgac	660
ggagtggta	gttcctcagg	aaattggcat	tgcgattcca	catggctggg	cgacagagtc	720
atcaccacca	gcacccgaac	ctggggccctc	cccacctaca	acaaccacct	ctacaagcaa	780
atctccaacg	ggacttcggg	aggaagcacc	aacgacaaca	cctacttcgg	ctacagcacc	840
ccctgggggt	attttgactt	taacagattc	caactgcccact	tctcaccacg	tgactggcag	900
cgactcatca	acaacaactg	gggattccgg	cccaagagac	tcaacttcaa	gctcttcaac	960
atccaggtca	aggaggtcac	gcagaatgaa	ggcaccaaga	ccatcgccaa	taaccttacc	1020
agcacgattc	aggctttac	ggactcgaa	taccagctcc	cgtacgtcct	cggctctgcg	1080
caccagggt	gcctgcctcc	gttccggcg	gacgtcttca	tgattcctca	gtacgggtac	1140
ctgactctga	acaatggcag	tcaggccgtg	ggccgttccct	ccttctactg	cctggaggtac	1200
tttccttctc	aatgctgag	aacgggcaac	aactttgagt	tcaacttacca	gtttgaggac	1260
gtgcctttc	acagcagcta	cgcgcacagc	caaagcctgg	accggctgat	gaaccccttc	1320
atcgaccagt	acctgtacta	cctgtctcg	actcagtcca	cgggaggtac	cgcaggaact	1380
cagcagttgc	tatTTCTCA	ggccgggcct	aataacatgt	cggttcaggc	caaaaactgg	1440
ctacccgggc	cctgctaccg	gcagcaacgc	gtctccacga	cactgtcgca	aaataacaac	1500
agcaactttg	cctggaccgg	tgccaccaag	tatcatctga	atggcagaga	ctctctggta	1560
aatccggtg	tcgctatggc	aaccacaaag	gacgacgaag	agcgatttt	tccgtccagc	1620
ggagtcttaa	tgtttggaa	acagggagct	ggaaaagaca	acgtggacta	tagcagcggt	1680
atgctaacca	gtgaggaaga	aattaaaacc	accaacccag	tggccacaga	acagtacggc	1740
gtggggccg	ataacctgca	acagaaaaac	gccgctccct	ttgttagggc	cgtcaacagt	1800
caaggagcct	tacctggcat	ggtctggcag	aaccgggacg	tgtacctgca	gggtcctatc	1860
tgggccaaga	ttcctcacac	ggacggaaac	tttcatccct	cggcgtgtat	gggaggctt	1920
ggactgaaac	acccgcctcc	tcaagatccgt	attaagaata	cacctgttcc	cgcggatcct	1980
ccaaactacct	tcaagtcaagc	taagctggcg	tgcgttcatca	cgcagtacag	cacccggacag	2040
gtcagcgtgg	aaattgaatg	ggagctgcag	aaagaaaaaca	gcaaacgctg	gaacccagag	2100
attcaataaca	cttccaaacta	ctacaaatct	acaaatgtgg	actttgctgt	taacacagat	2160
ggcacttatt	ctgagcctcg	ccccatcgcc	acccgttacc	tcacccgtaa	tctgtaa	2217

<210> 10  
 <211> 2187  
 <212> ADN

5 <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.13  
 <400> 10

atggctgccc	atggtttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	acctctctga	ggcattcgc	60
gagtggtggg	acttgaacc	tggagccccg	aaacccaaag	ccaaccagca	aaagcaggac	120
gacggccggg	gtctggtgc	tcctggctac	aagtacctcg	gacccttcaa	cggactcgac	180
aaggagagc	cggtaacga	ggcagacgcc	gcggccctcg	agcacgacaa	ggcctacgac	240
aagcagctcg	agcaggggga	caaccgtac	ctcaagtaca	accacgcccga	cggcgagttt	300
caggagcgtc	ttcaagaaga	tacgtctttt	ggggcaacc	tcggcgagc	agtcttccag	360
gccaagaagc	gggttctcga	acctctcggt	ctgggtgagg	aaggcgctaa	gacggctccct	420
ggaaagaaga	gaccataga	atccccgac	tcctccacgg	gcatcgccaa	gaaaggccag	480
cagcccgcta	aaaagaagct	caactttggg	cagactggcg	actcagagtc	agtggccgac	540
ccccaacctc	tcggagaacc	tcccggcg	ccctcagggtc	tggatctgg	tacaatggct	600
gcagggcggtg	gcccaccaat	ggcagacaat	aacgaaggcg	ccgacggagt	ggtaatgcc	660
tccggaaatt	ggcattgcga	ttccacatgg	ctggcgacata	gagtcatcac	caccagcacc	720
cgcacctggg	ccctgcccac	ctacaacaac	cacctctaca	agcagatatac	aagtcaagac	780
ggggctacca	acgacaacca	tttcttcgac	tacagcaccc	cctggggcta	ttttgacttc	840
aacagattcc	actgccactt	ctcaccacgt	gactggcagc	gactcatcaa	caacaactgg	900
ggattccggc	ccagaaagct	gcgggtcaag	ttgttcaaca	tccaggtcaa	ggaggtcacg	960
acgaacgacg	gcgttacgac	catcgcta	aaccttacca	gcacgattca	ggtcttctcg	1020
gactcgagt	accaactgcc	gtacgtcctc	ggctctgcgc	accaggcgt	cctccctccg	1080
ttccctgcgg	acgtgttcat	gattcctcag	tacggatatac	tgactctaaa	caacggcagt	1140
cagtctgtgg	gacgttccctc	tttctactgc	ctggagtact	ttccctctca	gatgctgaga	1200
acgggcaata	actttgaatt	cagctacacc	tttgaggaag	tgcctttcca	cagcagctat	1260
gcmcacagcc	agagcctgga	ccggctgatg	aatccccctca	tcgaccagta	cctgtactac	1320
ctggcccgga	cccagagcac	tacggggtcc	acaaggagc	tgcagttcca	tcaggctggg	1380
cccaacacca	tggccgagca	atcaaagaac	tggctcccc	gaccctgtta	tcggcagcag	1440
agactgtcaa	aaaacataga	cagcaacaac	aacagtaact	ttgcctggac	cggggccact	1500
aaataccatc	tgaatggtag	aaattcatta	accaacccgg	gcgttagccat	ggccaccaac	1560
aaggacgacg	aggaccagt	ctttcccatc	aacggagtgc	tggttttgg	cgaaacgggg	1620
gctgccaaca	agacaacgct	ggaaaacgtg	ctaatgacca	gcgaggagga	gatcaaaaacc	1680
accaatcccc	tggctacaga	agaatacggt	gtggtctcca	gcaacctgca	atcgctctacg	1740
gccggacccc	agacacagac	tgtcaacagc	cagggggctc	tgcggccat	ggtctggcag	1800
aaccgggacg	tgtacctgca	gggtcccatc	tggccaaaa	ttcctcacac	ggacggcaac	1860
tttcacccgt	ctccccgtat	ggcggattt	ggactcaaac	acccgcctcc	tcaaattctc	1920

	atcaaaaaca ccccggtacc tgctaattcct ccagagggtgt ttactcctgc caagttgcc	1980
	tcatttatca cgcatcag caccggccag gtcagcgtgg agatcgagtg ggaactgcag	2040
	aaagaaaaaca gcaaacgctg gaatccagag attcagtaca cctcaaattt tgccaagtct	2100
	aataatgtgg aatttgctgt caacaacgaa ggggtttata ctgagcctcg ccccattggc	2160
	acccggttacc tcacccgtaa cctgtaa	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 acttggaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
	gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
	aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
	cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt	300
	caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
	gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
	ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctcctc gggcatcgcc	480
	aagacaggcc agcagcccc taaaaagaga ctcaattttt gtcagactgg cgactcagag	540
	tcaagtcccc atccacaacc tctcggagaa cttccagcaa ccccccgtgc tgtggacact	600
	actacaatgg cttcaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga	660
	gtgggtaatg ctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcatc	720
	accaccagca cccgcacctg ggcctgccc acctacaata accacctcta caagcaaatac	780
	tccagtgcctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cacccttgg	840
	gggtatTTTt atttcaacag attccactgc cactttcac cacgtgactg gcagcgactc	900
	atcaacaaca attggggatt cggcccaag agactcaact tcaaactctt caacatccaa	960
	gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acaaccatcg ctaataacct taccagcacg	1020
	gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag cttccgtacg tcctcggctc tgccgaccag	1080
	ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcatgattc cgcaatacgg ctacctgacg	1140
	ctcaacaatg gcagccaaagc cgtgggacgt tcatacctttt actgcctggaa atatttcct	1200
	tctcagatgc tgagaacggg caacaacttt accttcagct acaccTTGA ggaagtgcct	1260
	ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac	1320
	caataacctgt attacctgaa cagaactcaa aatcgtccg gaagtgcctaa aaacaaggac	1380
	ttgctgttta gccgtgggtc tccagctggc atgtctgttc agccaaaaaa ctggctacct	1440

ggaccctgtt atcggcagca	gchgcttct aaaacaaaaa	cagacaacaa	caacagcaat	1500	
tttacctgga ctggtgcttc	aaaatataac ctcattgggc	gtaatccat	catcaaccct	1560	
ggcactgcta tggcctcaca	caaagacgac	gaagacaagt	tcttccat gagcggtgtc	1620	
atgattttg gaaaagagag	cgcggagct	tcaaacactg	cattggacaa	tgtcatgatt	1680
acagacgaag aggaaattaa	agccactaac	cctgtggcca	ccgaaagatt	tgggaccgtg	1740
gcagtcattt tccagagcag	cagcacagac	cctgcgaccg	gagatgtgca	tgctatggga	1800
gcattacctg gcatggtgt	gcaagataga	gacgtgtacc	tgcagggtcc	catttgggcc	1860
aaaattcctc acacagatgg	acacttcac	ccgtctcctc	ttatggcgg	cttggactc	1920
aagaacccgc ctccctcagat	cctcatcaa	aacacgcctg	ttcctgcgaa	tcctccggcg	1980
gagttttcag ctacaaagtt	tgcttcattc	atcacccat	actccacagg	acaagtgagt	2040
gtggaaattg aatgggagct	gcagaaagaa	aacagcaagc	gctggaatcc	cgaagtgcag	2100
tacacatcca attatgcaa	atctgccaac	gttgattta	ctgtggacaa	aatggactt	2160
tatactgagc ctcgccccat	tggcaccgt	taccttaccc	gtcccctgta	a	2211

<210> 12  
<211> 2211  
<212> ADN

5 <213> Serotipo 3 de virus adeno-asociado

<400> 12

atggctgctg acggtttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	acctttctga	aggcattcgt	60	
gagtgggtgg	ctctgaaacc	tggagtcct	caacccaaag	cgaaccaaca	acaccaggac	120
aaccgtcggg	gtcttgtgt	tccggttac	aaatacctg	gaccggtaa	cggactcgac	180
aaaggagagc	cggtcaacga	ggcggacgac	gcagccctg	aacacgacaa	agcttacgac	240
cagcagctca	aggccggta	caacccgtac	ctcaagtaca	accacgcccga	cggcggat	300
caggagcgtc	ttcaagaaga	tacgttttt	ggggcaacc	ttggcagagc	agtcttccag	360
gccaaaaaga	ggatccttga	gccttttgtt	ctgggttgg	aagcagctaa	aacggctcct	420
ggaaagaagg	gggctgtaga	tcaatctcct	caggaaccgg	actcatcatc	tgggtttggc	480
aaatcgggca	aacagcctgc	cagaaaaaga	ctaaatccgt	gtcagactgg	agactcagag	540
tcaatcccag	accctcaacc	tctcgagaa	ccaccagcag	cccccacaag	tttggatct	600
aatacaatgg	cttcaggcgg	tggcgcacca	atggcagaca	ataacgaggg	tgccgatgga	660
gtgggttaatt	cctcaggaaa	ttggcattgc	gattccat	ggctggcga	cagagtcatc	720
accaccagca	ccagaacctg	ggccctgccc	acttacaaca	accatctcta	caagcaaatc	780
tccagccat	caggagcttc	aaacgacaac	cactacttg	gctacagcac	cccttgggggg	840
tatttgact	ttaacagatt	ccactgcccac	ttctcaccac	gtgactggca	gctactcatt	900
aacaacaact	ggggattccg	gccccaaagaaa	ctcagcttca	agctttcaa	catccaagtt	960

agaggggtca cgcagaacga tggcacgacg actattgcca ataaccttac cagcacggtt 1020  
 caagtgttta cggaactcgga gtatccgttc ccgtacgtgc tcgggtcggt gcaccaaggc 1080  
 tgtctccgc cggtccagc ggacgtcttc atggcccttc agtatggata cctcaccctg 1140  
 aacaacggaa gtcaagcggt gggacgctca tcctttact gcctggagta cttcccttcg 1200  
 cagatgctaa ggactggaaa taacttccaa ttcaagctata ctttcgagga tgtaccttt 1260  
 cacagcagct acgctcacag ccagagttt gatcgcttga tgaatcctct tattgatcag 1320  
 tatctgtact acctgaacag aacgcaagga acaacctctg gaacaaccaa ccaatcacgg 1380  
 ctgctttta gccaggctgg gcctcagtct atgtctttgc aggccagaaa ttggctacct 1440  
 gggccctgct accggcaaca gagacttca aagactgcta acgacaacaa caacagtaac 1500  
 tttcccttggc cagcggccag caaatatcat ctcaatggcc gcgactcgct ggtgaatcca 1560  
 ggaccagcta tggccagtc caaggacgat gaagaaaaat ttttccctat gcacggcaat 1620  
 ctaatatttgc gcaaagaagg gacaacggca agtaacgcag aatttagataa tgtaatgatt 1680  
 acggatgaag aagagattcg taccaccaat cctgtggcaa cagagcgtta tggaaactgtg 1740  
 gcaaataact tgcagagctc aaatacagct cccacgactg gaactgtcaa tcatcagggg 1800  
 gccttacctg gcatgggttg gcaagatcggt gacgtgtacc ttcaaggacc tatctggca 1860  
 aagattccctc acacggatgg acactttcat ctttccttc tgatggagg ctttggactg 1920  
 aaacatccgc ctccctcaaat catgatcaaa aatactccgg taccggcaaa tcctccgacg 1980  
 actttcagcc cggccaagtt tgcttcattt atcaactcagt actccactgg acaggtcagc 2040  
 gtggaaatttgc agtggggagct acagaaaagaa aacagcaaacc gttggaaatcc agagattcag 2100  
 tacacttcca actacaacaa gtctgttaat gtggacttta ctgttagacac taatgggttt 2160  
 tatagtgaac ctgccttat tggaaacccgg tatctcacac gaaacttgcg 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  
 gagtggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120  
 gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180  
 aaggggggagc ccgtcaacgc ggccggatgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240  
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt 300  
 caggagcgctc tgcaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360  
 gccaagaaga gggttctcgaa accttttgggt ctgggttgggg aaggtgctaa gacggctcc 420  
 ggaaagaaac gtccggtaga gcagtcgcca caagagccag actcctccctc gggcattggc 480

aagacaggcc	agcagccccgc	taaaaagaga	ctcaattttg	gtcagactgg	cgactcagag	540
tca	gtcccccg	acccacaacc	tctcgagaa	cctccagcaa	cccccgctgc	600
actacaatgg	cttcaggcgg	tggcgacca	atggcagaca	ataacgaagg	cgccgacgga	660
gtgggtaatg	cctcaggaaa	ttggcattgc	gattccacat	ggctgggcga	cagagtcatc	720
accaccagca	cccgaacatg	ggccttgc	acctataaca	accac	cta caagcaa	780
tccagtgc	tttcaacag	attccactgc	catttctcac	cacgtactg	gcagcgactc	840
atcaacaaca	attggggatt	ccggcccaag	agactcaact	tcaagcttt	caacatccaa	900
gtcaaggagg	tcacgacgaa	tgatggcg	acgaccatcg	ctaataac	taccagc	1020
gttcaagtct	tctcgactc	ggagtaccag	ttgccgtacg	tcctcg	tgcgacc	1080
ggctgc	ctccgttccc	ggcggacgtg	ttcatgattc	cgcagtacgg	ctaccta	1140
ctcaacaatg	gcagccaggc	agtggacgg	tcatc	ttt actgccttga	atatttccca	1200
tcgcagatgc	tgagaacggg	caataactt	ac	ttt ctagtccg	ggacgtgc	1260
ttccacagca	gctacgcgca	cagccagagc	ctggacc	tgatgaatcc	tctcatcgac	1320
cagtac	ctgt attacctgaa	cagaactcag	aatc	actgc	ttt gcca	1380
ttgctgttta	gccgggggtc	tccagctggc	atgtctgtt	agccaaaaaa	ctggctac	1440
ggacc	ctt accggtt	accggcagca	gcgcgtt	aaaacaaaaaa	cagacaacaa	1500
tttac	ctggtgcttc	aaaatataac	cttaatggc	gtgaatctat	aatcaac	1560
ggcactgcta	tggc	caca	caaagacgac	aaagaca	act g	1620
atgat	tttgc	aaaatataac	cttaatggc	gtgaatctat	aatcaac	1680
acagac	gaaaggagag	cgccggag	ctaa	acactg	cattggacaa	1740
gac	gtc	actt	cac	ccgtggcc	ccgaaagatt	1800
gc	ccgttac	ctt	cc	gagatgt	tgatgg	1860
aaaatt	cct	cc	cc	tgca	ttttgg	1920
aagc	ccccgc	ctcc	cc	cc	tttggactt	1980
gag	tttccgg	ctacaa	cc	cc	atc	2040
gtgg	gat	tttccgg	atc	cc	cc	2100
tata	catct	actatgc	act	cc	cc	2160
tata	acttg	gagc	atc	cc	cc	2208

&lt;210&gt; 14

&lt;211&gt; 2214

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Serotipo 7 de virus adeno-asociado

&lt;400&gt; 14

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtgg acctgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
aacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cgactcgac	180
aaggggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtcattt gggggcaacc tcggggcagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
gcaaagaaga gaccggtaga gccgtcacct cagcgttccc ccgactcctc cacgggcac	480
ggcaagaaaag gccagcagcc cgccagaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtcc ccgaccctca acctctcgga gaacctccag cagcgttccc tagtgtggga	600
tctggtacag tggctgcagg cggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggtgccgac	660
ggagtggta atgcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
attaccacca gcacccgaac ctggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atctccagtg aaactgcagg tagtaccaac gacaacacct acttcggcta cagcaccccc	840
tgggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccacttct caccacgtga ctggcagcga	900
ctcatcaaca acaactgggg attccggccc aagaagctgc ggttcaagct cttcaacatc	960
caggtcaagg aggtcacgac gaatgacggc gttacgacca tcgctaataa ccttaccagc	1020
acgattcagg tattctcgga ctsgaatac cagctgcccgt acgtcctcggt ctctgcgcac	1080
cagggctgcc tgcctccgtt cccggcggac gtcttcatga ttccctcagta cggctacctg	1140
actctcaaca atggcagtca gtctgtggga cgttccctct tctactgcct ggagtacttc	1200
ccctctcaga tgctgagaac gggcaacaac tttgagttca gctacagctt cgaggacgtg	1260
cctttccaca gcagctacgc acacagccag agcctggacc ggctgtatgaa tccccatc	1320
gaccagtact tgtactacct ggccagaaca cagagtaacc caggaggcac agctggcaat	1380
cgggaactgc agttttacca gggcgccct tcaactatgg ccgaacaagc caagaattgg	1440
ttacctggac cttgcttccg gcaacaaaga gtctccaaaa cgctggatca aaacaacaac	1500
agcaactttg ttggactgg tgccacaaaa tatcacctga acggcagaaa ctcgttggtt	1560
aatcccgccg tcgccatggc aactcacaag gacgacgagg accgctttt cccatccagc	1620
ggagtcctga tttttggaaa aactggagca actaacaaaa ctacattgga aaatgtgttta	1680
atgacaaatg aagaagaaat tcgtcctact aatcctgttag ccacggaaga atacggata	1740
gtcagcagca acttacaagc ggctaaact gcagcccaga cacaagttgt caacaaccag	1800
ggagccttac ctggcatggt ctggcagaac cgggacgtgt acctgcaggg tcccatctgg	1860
gccaaagattc ctcacacgga tggcaacttt caccctgtctc ctttgcgtggg cggctttggaa	1920

	cttaaacatc cgccctcctca gatcctgatc aagaacactc ccgttcccgc taatcctccg	1980
	gagggtttta ctccctgccaa gtttgcttcg ttcatcacac agtacagcac cggacaagtc	2040
	agcgtagaaa tcgagtggga gctcagaag gaaaacagca agcgctggaa cccggagatt	2100
	cagtagacacct ccaactttga aaagcagact ggtgtggact ttgccgttga cagccagggt	2160
	gtttactctg agcctcgccc tattggcaact cgttacctca cccgtaatct gtaa	2214
	<210> 15	
	<211> 2217	
	<212> ADN	
5	<213> Serotipo 8 de virus adeno-asociado	
	<400> 15	
	atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
	gagtgggtgg cgctgaaacc tggagccccg aagcccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
	gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
	aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
	cagcagctgc aggccgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt	300
	caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggggcggc agtcttccag	360
	gccaagaagc gggttctcgta acctctcggt ctgggtgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
	ggaaagaaga gaccggtaga gccatcaccc cagcggtctc cagactcctc tacgggcac	480
	ggcaagaaag gccaacagcc cgccagaaaa agactcaatt ttggtcagac tggcgactca	540
	gagtcagttc cagaccctca acctctcgga gaacctccag cagcgccctc tgggtgtggga	600
	cctaatacaa tggctgcagg cggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggccgcac	660
	ggagtggtta gttcctcggg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
	atcaccacca gcacccgaac ctggggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
	atctccaacg ggacatcggtt aggagccacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc	840
	ccctgggggt attttgcatt taacagattc cactgccact tttcaccacg tgactggcag	900
	cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcagcttcaa gctttcaac	960
	atccaggtca aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taacctcacc	1020
	agcaccatcc aggtgtttac ggactcgag taccagctgc cgtacgttct cggctctgcc	1080
	caccaggct gcctgcctcc gttccggcg gacgtttca tgattccccaa gtacggctac	1140
	ctaacactca acaacggtag tcaggccgtg ggacgctcct ctttctactg cctggaatac	1200
	tttccttcgc agatgcttag aaccggcaac aacttccagt ttacttacac cttcgaggac	1260
	gtgcctttcc acagcagcta cgcccacagc cagagcttgg accggctgat gaatcctctg	1320
	attgaccagt acctgtacta cttgtctcggt actcaaacaa caggaggcac ggcaaatacg	1380
	cagactctgg gcttcagcca aggtgggcct aatacaatgg ccaatcaggc aaagaactgg	1440

ctgccaggac cctgttaccg ccaacaacgc gtctcaacga caaccggca aaacaacaat 1500  
 agcaactttg cctggactgc tgggacaaa taccatctga atgaaagaaa ttcatggct 1560  
 aatcctggca tcgctatggc aacacacaaa gacgacgagg agcgaaaaa tcccaagtaac 1620  
 gggatcctga ttttggcaa acaaaatgct gccagagaca atgcggatta cagcgatgtc 1680  
 atgctcacca gcgaggaaga aatcaaaaacc actaaccctg tggctacaga ggaatacggt 1740  
 atcgtggcag ataacttgca gcagaaaaac acggctccctc aaatttggaaac tgtcaacagc 1800  
 cagggggcct tacccggtat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggtcccattc 1860  
 tgggccaaga ttccctcacac ggacggcaac ttccacccgt ctccgctgat gggcggcttt 1920  
 ggcctgaaac atcctccgccc tcagatcctg atcaagaaca cgcctgtacc tgcggatcct 1980  
 ccgaccacct tcaaccagtc aaagctgaac tctttcatca cgcaatacag caccggacag 2040  
 gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaggaaaaca gcaagcgctg gaaccccgag 2100  
 atccagtaca cctccaacta ctacaaatct acaagtgtgg actttgctgt taatacagaa 2160  
 ggcgtgtact ctgaacccccg ccccaattggc acccgttacc tcacccgtaa tctgtaa 2217

5 <210> 16  
 <211> 2208  
 <212> ADN  
 <213> Virus adeno-asociado, hu.13  
 <400> 16

atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60  
 cagtgggtga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120  
 gacagcaggg gtcttgtgtc tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180  
 aaggagagc cggtaacga ggcagacgccc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240  
 cggcagctcg acagcggaga caacccgtac ctcaagtaca accacgcccga cgcggagttt 300  
 caggagcggcc ttaaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360  
 gcaaaaaaaga gggttcttga acctctggc ctgggttggagg agcctgttaa aacggctccg 420  
 ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actcctccctc gggAACCGGA 480  
 aaagcgggcc agcagcctgc aagaaaaaaga ttgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540  
 tccgtacctg accccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctgg tctgggaact 600  
 aatacgtatgg cttcaggcag tggcgcacca atggcagacaa ataacgaggg cgccgacgga 660  
 gtgggttaatt cctcggaaa ttggcattgc gattccacat ggatggcga cagagtcatc 720  
 accaccagca cccgaacttg ggccctgccc acctacaaca accatctcta caagcaaatc 780  
 tccagccaat caggagccag caacgacaac cactacttg gctacagcac cccttggggg 840  
 tattttgact tcaacagatt ccactgcccac ttttaccacat gtgactggca aagactcattc 900  
 aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcaacttca agcttttaa cattcaagtc 960

	aaaagaggta cgcagaatga cggtacgacg acgattgccca ataaccttac cagcacggtt	1020
	cagggttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctggc gcatcaagga	1080
	tgcctcccgc cggtcccaagc agacgttcc atgggccac agtatggata cctcaccctg	1140
	aacaacggga gtcaggcagt aggacgctct tcattttact gcctggagta ctttccttct	1200
	cagatgctgc gtaccggaaa caactttacc tttagtacaca cctttgagga cgttccttcc	1260
	cacagcagct acgctcacag ccagagttt gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag	1320
	tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcggaa ccaccacgca gtccaggctt	1380
	cagtttctc aggccggagc aagtgacatt cgggaccagt ctaggaactg gcttccttgg	1440
	ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctgcgg ataacaacaa cagtgaatac	1500
	tcgtggactg gagtacccaa gtaccaccc aatggcagag actctcttgtt gaatccggc	1560
	ccggccatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaagttt ttcctcagag cggggttctc	1620
	atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaaggt catgattaca	1680
	gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct	1740
	accaacctgc agggcggcaa cacacaagca gctaccgcag atgtcaacac acaaggcg	1800
	cttccaggca tggctggca ggacagagac gtgtacctgc agggccccat ctgggcaaag	1860
	attccacaca cggacggaca tttcacccc tctccctca tggcggatt cggactaaa	1920
	caccctcctc cacagattt catcaagaac accccggtac ctgcgaatcc ttcgaccacc	1980
	ttcagtgcgg caaagtttgc ttcttcatc acacagtatt ccacggggca ggtcagcgt	2040
	gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatcccga gatccagtac	2100
	acttccaact acaacaaatc tgtaatgtg gactttactg ttgacactaa tggcgttat	2160
	tcagagcctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa	2208

<210> 17  
 <211> 2208  
 <212> ADN

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

<400> 17

	atggctgccc atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga	60
	cagtgggtgga agtcaaaacc tggccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac	120
	gacagcaggg gtcttgcgt tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
	aaggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
	cgccagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgccggagttt	300
	caggagcgtc ttaaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag	360
	gccaaaaaga ggattcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg	420
	ggaaaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actcctcctc gggAACCGGA	480

aaagcgggcc	agcagcctgc	aagaaagaga	ttgaattttg	gtcagactgg	agacgcagac	540					
tca	gtac	cctg	cccccc	cagg	ccac	cccc	c	ctgg	actg	ggact	600
aatac	gatgg	cttc	aggc	ag	tg	gc	acca	at	ggc	agaca	660
gtgg	taatt	cctc	gggg	aaa	ttgg	catt	gc	gat	gggc	ga	720
accacc	agca	ccc	gcac	ctg	ggcc	ctgc	cc	ac	taca	aca	780
tcc	agcc	agt	ctgg	gagg	ccag	caac	gaca	ac	actt	tg	840
tat	ttt	gact	tca	acag	att	caact	gccc	ac	act	ccac	900
aaca	aca	act	gggg	attcc	cg	cccc	aa	ctc	ag	ggca	960
aa	ag	agg	tca	cgc	aga	at	gtc	ag	ttt	aa	1020
cag	gtt	ta	ctg	actc	gg	gt	acc	ag	ctt	ca	1080
tg	cct	ccc	cg	ttcc	cag	ag	acgt	ttc	at	ggata	1140
aaca	acgg	ca	gtc	aggc	gg	agg	acgt	ct	ttt	act	1200
ca	gat	gtt	tc	ttt	actt	ttt	act	cc	ttt	ttt	1260
cat	agc	act	ac	gtt	ttt	act	cc	ttt	ttt	ttt	1320
tac	ctt	gtt	ttt	actt	ttt	act	cc	ttt	ttt	ttt	1380
cag	ttt	tc	ttt	agg	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1440
cc	ttt	acc	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1500
tc	gtt	gg	act	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1560
cc	ag	cc	at	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1620
at	ctt	ttt	gg	aa	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1680
gac	ga	gg	act	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1740
acca	ac	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1800
ctt	cc	gg	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1860
at	cc	ac	ca	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1920
cac	aa	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	1980
ttc	ttt	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	2040
ttc	ttt	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	2100
act	ttt	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	2160
tc	ttt	ttt	cc	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	ttt	2208

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 2217

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Virus adeno-asociado, hu.37

&lt;400&gt; 18

atggctgctg acggtttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagcccccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac	120
gacggccggg gtctggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cgactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc ccgactcctc cacgggcatc	480
ggcaagaaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca	540
gagtcaagtcc ccgaccctca accaatcgga gaaccaccag caggcccctc tggctggga	600
tctggtacaa tggctgcagg cggtggcgct ccaatggcag acaataacga aggccggcag	660
ggagtgggtta gttccctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
atcaccacca gcacccgaac ctggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc	840
ccctgggggtt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag	900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac	960
atccaggta aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc	1020
agcacgattc aggtatttac ggactcgaa taccagctgc cgtacgtcct cggctcccg	1080
caccagggt gcctgcctcc gttcccgcg gacgtttca tgattccccaa gtacggctac	1140
cttacactga acaatggaag tcaagccgtt ggccgttcct ctttctactg cctggaaat	1200
tttccatctc aaatgctgcg aactggaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac	1260
gtgccttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgtat gaatccctctc	1320
atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagtcca caggaggaac tcaaggtaacc	1380
cagcaattgt tattttctca agctgggcct gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg	1440
ctacctggac cttgttaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgca aaacaacaac	1500
agcaactttt cttggactgg tgccacaaa tatcacctga acggaagaga ctctttggta	1560
aatccgggt tcgccatggc aaccacaaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgagt	1620
ggagtcctga tgttcgaaaa acagggtgct ggaagagaca atgtggacta cagcagcggt	1680
atgctaacca gcgaaagaaga aattaaaacc actaaccctcg tagccacaga acaatacggt	1740
gtgggtggctg acaacttgca gcaaaccaat acaggcccta ttgtggaaaa tgtcaacagc	1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggtcccattc	1860
tgggccaaga ttccctcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaat gggaggattt	1920
ggactgaagc acccacctcc tcagatccgtt atcaagaaca cgccggatcacc tgcggatcct	1980

ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag	2040
gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gc当地acgctg gaacccagag	2100
attcagtaca cttcaaaacta ctacaaaatct acaaattgtgg actttgctgt caatacagag	2160
ggaacttatt ctgagcctcg cccccattggt actcgtaacc tcacccgtaa tctgtaa	2217

&lt;210&gt; 19

&lt;211&gt; 2205

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Virus adeno-asociado, hu.53

&lt;400&gt; 19

atggctgccg atggtttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga	60
cagtgggtgg a gctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gc当地aaggac	120
gacagcaggg gtcttgtct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aaggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cggcagctcg acagcggaga caacccgtac ctcaagtaca accacgcccga cggaggttt	300
caggagcgtc tttaagaaga tacgttttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag	360
gcgaaaaaga gggttcttga acctctggc ctgggtgagg aacctgttaa gacggctccg	420
ggaaaaaaa ggcggtaga gcactctcct gcggagccag actcctccctc gggAACCGGA	480
aaagcgggcc agcagcctgc aaaaaaaa ctgaatttcg gtcagactgg agacgcagac	540
tccgtacctg acccccagcc tctcagacag ccaccagcag cccccacaag tttggatct	600
actacaatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga	660
gtgggttaatt cctcaggaaa ttggcattgc gattcccaat ggctggcga cagactcatc	720
accaccagca cccgaacctg gcccctgccc acctacaaca accacctta caagcaaatc	780
tccagccaat caggagcctc aaacgacaac cactacttg gctacagcac cccctgggg	840
tatTTTgact tcaacagatt ccactgccc accttccac gtgactggca aagactcatc	900
aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttca agcttttaa cattcaagtc	960
aaagaggtca cggcagaatga cggtaacgc acgattgcca ataaccttac cagcacggtt	1020
cagggtttta ctgactcgga gtaccagctc cctgtacgtcc tcggctcgcc gcatcaagga	1080
tgcctcccgcc cgTTTCCAGC ggacgtcttc atggtcccac agtatggata cctcaccctg	1140
aacaacggga gtcaggcggt aggacgctct tcctttact gcctggagta ctttccttct	1200
cagatgctgc gtactggaaa caactttcag ttcagctaca cttttgaaga cgtgccttcc	1260
cacagcagct acgctcacag ccagagttt gatcggtgta tgaatccctt gatcgaccag	1320
tacctgtatt atctaaacag aacacaaaca gctagtggaa ctcagcagtc tcggctactg	1380
tttagccaag ctggacccac aagcatgtct cttcaagcta aaaactggct gcctggacccg	1440
tgttatcgcc agcagcgaaa gtc当地aaaggcag gcaaaacgaca acaacaacag caactttccc	1500

tggactggag ctaccaagta ctacctaat ggcagagact ctttggtaa cccgggcccc 1560  
 gccatggcca gccacaagga cgtatgaagaa aagttttcc ccatgcatgg aaccctaata 1620  
 tttggtaaag aaggaacaaa tgctaccaac gcggaatttg aaaatgtcat gattacagat 1680  
 gaagaggaaa tcaggaccac caatcccgtg gctacagagc agtacggata tgtgtcaaat 1740  
 aatttgcaaa actcaaatac tgctgcaagt actgaaactg tgaatcacca aggagcatta 1800  
 cctggtatgg tgtggcagga tcgagacgtg tacctgcagg gaccctttg ggccaagatt 1860  
 cctcacaccc atggacactt tcatccttct ccactgatgg gaggttttg actcaaacac 1920  
 ccgccttcctc agattatgt caaaaacact cccgttccag ccaatcctcc cacaaacttc 1980  
 agttctgcca agtttgcctc cttcatcaca cagtattcca cgggacaggt cagcgtggag 2040  
 atcgagtggg agctgcagaa ggagaacagc aaacgctgga atcccgaaat tcagtgact 2100  
 tccaaactaca acaaatactgt taatgtggac tttactgtgg acactaatgg tgtgtattca 2160  
 gagcctcgcc ccattggcac cagatacctg actcgtaatc tgtaa 2205

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

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60  
 gagtgtggg acctgaaacc tggagccccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac 120  
 gacggccggg gtctgggtct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggaactcgac 180  
 aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240  
 cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgcccga cgccgagttt 300  
 caggagcgtc tgcaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag 360  
 gccaagaagc gggttctcga acctctcggt ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct 420  
 gaaaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc ccgactcctc cacgggcac 480  
 ggcaagaaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca 540  
 gagtcagtcc ccgaccctca accaatcggaa gaaccaccag caggccctc tggtctggaa 600  
 tctggtacaa tggctgcagg cggtggcgct ccaatggcag acaataacga aggcgccgac 660  
 ggagtggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720  
 atcaccacca gcacccgaac ctggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780  
 atatccaatg ggacatcgaa aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840  
 ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag 900  
 cgactcatca acaacaactg gggattccgg caaaaagac tcagttcaa gctttcaac 960  
 atccaggtca aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc 1020

agcacgattc aggtatTTac ggactcgaa taccagCTgc cgtacgtcct cggtcccg 1080  
 caccaggGct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattccccca gtacggctac 1140  
 cttacactga acaatggaag tcaagCCgtA ggccgttccT ctttctactg cctgaaatAT 1200  
 tttccatCTC aaatgCTgcg aactggAAAC aatTTGAAT tcagCTacac ctTCgaggac 1260  
 gtgccttcc acagcagcta cgcacacAGC cagagCTTgg accgactgat gaatCCTCTC 1320  
 atcgaccagt acctgtacta cttatCCaga actcagtCCA caggAGGAAC tcaaggTacc 1380  
 cagcaattgt tattttCTCA agctgggcct gcaaACatgt cggctcaggc taagaACTgg 1440  
 ctacCTggac cttgctaccg gcagcagcga gtcTctacga cactgtcgca aaacaacaAC 1500  
 agcaactttg cttggactgg tgccacAAA tatCACtGA acggaAGAgA ctctttggta 1560  
 aatcccggtg tcGCCatggc aaccCacaAG gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgaGT 1620  
 ggagtcctga tgTTTggAAA acagggtgct ggaAGAGACA atgtggacta cagcagcgTT 1680  
 atgctaACCA gCGAAGAAGA aattAAAACC actAACCTG tagCCACAGA acaatacGGT 1740  
 gtggTggCTG ataacttGCA gcaaACCAAT acggggccta ttgtggAAA tgtcaacAGC 1800  
 caaggAGCCT tacCTggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacCTGca gggTcccATC 1860  
 tgggccaAGA ttCCtCACAC ggacggcaAC ttCCACCCtt caccgCTaat gggaggATT 1920  
 ggactGAAGC acccACCTCC tcagatCCTG atcaAGAAACA CGCCGGTacc tgCggatCCT 1980  
 ccaacaACGT tcagCCAGGC gaaATggct tcCTtCATTA CGCAGTACAG caccGGACAG 2040  
 gtcagcgtgg aaatcgagtG ggagctgcag aaggAGAAACA gcaaACGCTG gaACCCAGAG 2100  
 attcagtaca cttCAAacta ctacAAatCT acaaATgtgg actttgctgt caatacAGAG 2160  
 ggaacttatt ctgagcCTCG cccCattggT actcgttacc tcacCCgtAA tctgtAA 2217

- <210> 21  
 <211> 2211  
 <212> ADN  
 5 <213> Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.43  
 <400> 21

atggCTgCCG atggTTatCT tccagATTgg CTcgaggaca acCTCTCTGA gggcattcgc 60  
 gagTggTggg acttGAAACC tggagCCCCG aaACCCAAAG ccaACCAgca AAAGCAGGAC 120  
 gacggCCGGG gcctggTgCT tcctggCTac aagtacCTG gaccCTtCAA CGGACTCGAC 180  
 aaggGGGAGC ccgtCAACGC ggcggacGca gCGGCCCTG agcAcGACAA ggcctacGAC 240  
 cagcAGCTG aagcGGGTGA caatCCGTAC ctGCGGTATA accACGCCGA CGCCGAGTT 300  
 caggAGCGTC tgcaAGAAAGA tacgtTTTT gggggcaACC tcggggCAGC agtCTTCCAG 360  
 gccaAGAAAGC gggTTCTCGA acCTCTCGGT ctggTTgagg aaggCGCTAA gacggCTCCT 420  
 ggAAAGAAAGA gaccAGTAGA gcaGTCACCC CAAGAACAG ACtCCtCCTC gggcatCGC 480  
 aagAAAGGCC AACAGCCCGC CAGAAAAAGA CTCATTTG GCCAGACTGG CGACTCAGAG 540

tcagttccag	accctaacc	tctcgagaa	cctccagcag	cgccctctgg	tgtgggacct	600
aatacaatgg	ctgcaggcgg	tggcgacca	atggcagaca	ataacgaagg	cgccgacgga	660
gtgggttagtt	cctcggaaa	ttggcattgc	gattccacat	ggctggcga	cagagtcatc	720
accaccagca	cccgaacctg	ggccctgccc	acctacaaca	accacctcta	caagcaaatc	780
tccaacggga	catcgggagg	agccaccaac	gacaacacct	acttcggcta	cagcaccccc	840
tgggggtatt	ttgactttaa	cagattccac	tgccactttt	caccacgtga	ctggcagcga	900
ctcatcaaca	acaactgggg	attccggccc	aagagactca	gcttcaagct	cttcaacatc	960
caggtcaagg	aggtcacgca	aatgaaaggc	accaagacca	tcgccaataaa	cctcaccagc	1020
accatccagg	tgtttacgga	ctcgagttac	cagctgccgt	acgttctcg	ctctgcccac	1080
cagggctgcc	tgccctccgtt	ccggcggac	gtgttcatga	ttccccagta	cggctaccta	1140
acactcaaca	acggtagtca	ggccgtggga	cgctccct	tctactgcct	ggaataacttt	1200
ccttcgcaga	tgctgagaac	cggcaacaac	ttccagttt	tttacacctt	cgaggacgtg	1260
cctttccaca	gcagctacgc	ccacagccag	agcttggacc	ggctgtatgaa	tcctctgatt	1320
gaccagtacc	tgtactactt	gtctcgact	caaacaacag	gaggcacggc	aaatacgcag	1380
actctggct	tcagccaagg	tgggcctaat	acaatggcc	atcaggcaaa	gaactggctg	1440
ccaggaccct	gttaccgcca	acaacgcgtc	tcaacgacaa	ccgggcaaaa	caacaatagc	1500
aactttgcct	ggactgctgg	gaccaaatac	catctgaatg	gaagaaattc	attggctaat	1560
cctggcatcg	ctatggcaac	acacaaagac	gacgaggagc	gtttttccc	agtaacggga	1620
tcctgtttt	ggcaacaaaa	tgctgccaga	gacaatgcgg	attacagcga	tgtcatgctc	1680
accagcgagg	aagaaatcaa	aaccactaac	cctgtggcta	cagaggaata	cgttatcgtg	1740
gcagataact	tgcagcagca	aaacacggct	cctcaaattt	gaactgtcaa	cagccagggg	1800
gccttacccg	gtatggctcg	gcagaaccgg	gacgtgtacc	tgcagggtcc	catctgggcc	1860
aagattcctc	acacggacgg	caacttccac	ccgtctccgc	tgatggcgg	cttggcctg	1920
aaacatcctc	cgcctcagat	cctgatcaag	aacacgcctg	tacctgcgga	tcctccgacc	1980
accttcaacc	agtcaaagct	gaacttttc	atcacgcaat	acagcaccgg	acaggtcagc	2040
gtggaaattt	aatgggagct	acagaaggaa	aacagcaagc	gctggAACCC	cgagatccag	2100
tacacctcca	actactacaa	atctacaagt	gtggactttt	ctgttaatac	agaaggcgtg	2160
tactctgaac	cccgccccat	tggcaccctgt	tacctcaccc	gtaatctgt	a	2211

<210> 22  
 <211> 2217  
 <212> ADN

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

<400> 22

atggctgccg	atggttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	acctctctga	gggcattcgc	60
------------	------------	------------	------------	------------	------------	----

gagtgggtggg acctgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtgct tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cgactcgac	180
aagggggagc ccgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata atcacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtttttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcgta acctctcggt ctgggttggagg aaggcgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccggtaga gccgtcacca cagcgttccc ccgactcctc cacgggcattc	480
ggcaagaaaag gccagcagcc cgccagaaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtcc cgcaccctca acctatcgga gaacctccag cagcgcctc tagtgtggga	600
tctggtacaa tggctgcagg cggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggtgccgac	660
ggagtggta gttcctcgaa aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
atcaccacca gcacccgaac ctggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atctccaacg ggacctcgaa aggcaagcacc aacgacaaca cctactttgg ctacagcacc	840
ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag	900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaaagagac tcagcttcaa gctttcaac	960
atccaggta aagaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taacctcacc	1020
agcaccatcc aggtgtttac ggactcgaa taccagctgc cgtacgtcct cggctctgcc	1080
caccaggct gcctgcctcc gttcccgcg gacgtttca tgattcctca gtacggctac	1140
ctgactctca acaacggtag tcaggccgtg ggacgttccct ctttctactg cctggagtac	1200
ttccccctctc agatgctgag aacggcaac aacttttccct tcagctacac tttcgaggac	1260
gtgcctttcc acagcagcta cgccacagc cagagtttgg acaggctgat gaatcctctc	1320
atcgaccagt acctgtacta cctgtcaaga acccagtcta cgggaggcac agcgggaacc	1380
cagcagttgc tttttctca ggcggggct agcaacatgt cggctcaggc cagaaactgg	1440
ctgcctggac cctgtacag acagcagcgc gtctccacga cactgtcgca aaacaacaac	1500
agcaactttg cctggactgg tgccaccaag tatcatctga acggcagaga ctctctggtg	1560
aatccggcg tcgccatggc aaccaacaag gacgacgagg accgcttctt cccatccagc	1620
ggcatcctca tgtttggcaa gcagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcaacgtg	1680
atgctaacca gcgaggaaga aatcaaggcc accaaccctcg tggccacaga acagtatggc	1740
gtgggtggctg ataacctaca gcagcaaaac accgctccta ttgtgggggc cgtcaacagc	1800
cagggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggcttatt	1860
tgggccaaga ttccctcacac agatggcaac tttcacccgt ctcccttaat gggcggcttt	1920
ggacttaaac atccgcctcc tcagatcctc atcaaaaaca ctccctgttcc tgcggatcct	1980

ccaacacgcgt tcaaccaggc caagctgaat tctttcatca cgcaagtacag caccggacaa	2040
gtcagcggtgg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaagcgctg gaacccagag	2100
attcagtata ctcccaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt taatactgag	2160
ggtgtttact ctgagcctcg cccattggc actcgttacc tcacccgtaa tctgtaa	2217

&lt;210&gt; 23

&lt;211&gt; 735

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Proteína de cápside de serotipo 2 de virus adeno-asociado

&lt;400&gt; 23

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser	
1 5 10 15	
Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro	
20 25 30	
Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro	
35 40 45	
Gly Tyr Lys Tyr Leu Gly Pro Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro	
50 55 60	
Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala 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	
100 105 110	
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro	
115 120 125	
Leu Gly Leu Val Glu Glu Pro Val Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg	
130 135 140	
Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly	
145 150 155 160	
Lys Ala Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr	
165 170 175	
Gly Asp Ala Asp Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Gln Pro Pro	
180 185 190	
Ala Ala Pro Ser Gly Leu Gly Thr Asn Thr Met Ala Thr Gly Ser Gly	

195

200

205

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

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

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

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

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

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

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

Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr 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 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  
<213> Proteína de cápside de cy.5

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 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 Asn Gly Gln
145          150         155         160

Pro Pro Ala 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

&lt;210&gt; 25

&lt;211&gt; 738

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.10

&lt;400&gt; 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 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
<b>Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His</b>			
245	250	255	
<b>Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp</b>			
260	265	270	
<b>Asn Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn</b>			
275	280	285	
<b>Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn</b>			
290	295	300	
<b>Asn Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn</b>			
305	310	315	320
<b>Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala</b>			
325	330	335	
<b>Asn Asn Leu Thr Ser Thr Ile Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln</b>			
340	345	350	
<b>Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe</b>			
355	360	365	
<b>Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn</b>			
370	375	380	
<b>Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr</b>			
385	390	395	400
<b>Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr</b>			
405	410	415	
<b>Gln Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser</b>			
420	425	430	
<b>Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu</b>			
435	440	445	
<b>Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln Gln Leu Leu</b>			
450	455	460	
<b>Phe Ser Gln Ala Gly Pro Asn Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp</b>			
465	470	475	480
<b>Leu Pro Gly Pro CYS Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser</b>			
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 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 Asp  
 705 710 715 720  
 Gly Thr Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg  
 725 730 735

**Asn Leu**

<210> 26  
 <211> 728  
 <212> PRT

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

&lt;400&gt; 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 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 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 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 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
Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn 325	330	335
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro 340	345	350
Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala 355	360	365
Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly 370	375	380
Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro 385	390	395
Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe 405	410	415
Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp 420	425	430
Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr 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
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 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

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 736

&lt;212&gt; PRT

5 &lt;213&gt; Proteína de cápside de serotipo 3 de virus adeno-asociado

&lt;400&gt; 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 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  
 50 55 60  
 Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 65 70 75 80  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
 85 90 95  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 100 105 110  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 115 120 125  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Ala Lys Lys Arg  
 130 135 140  
 Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile  
 145 150 155 160  
 Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln  
 165 170 175  
 Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro  
 180 185 190  
 Pro Ala Ala Pro Ser Ser Val Gly Ser Gly Thr Val Ala Ala Gly Gly  
 195 200 205  
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn  
 210 215 220  
 Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val  
 225 230 235 240  
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His  
 245 250 255  
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn  
 260 265 270  
 Thr Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg  
 275 280 285  
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn

290

295

300

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

- <210> 31  
 <211> 738  
 <212> PRT  
 5 <213> Proteína de cápside de serotipo 8 de virus adeno-asociado  
 <400> 31

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Asn Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Gly Ile Arg Glu Trp Trp Ala Leu Lys Pro Gly Ala Pro Lys Pro  
 20 25 30

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 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															320
Ile	Gln	Val	Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Glu	Gly	Thr	Lys	Thr	Ile	Ala
															335
325															
Asn	Asn	Leu	Thr	Ser	Thr	Ile	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln
															350
340															
Leu	Pro	Tyr	Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe
															365
355															
Pro	Ala	Asp	Val	Phe	Met	Ile	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn
															380
370															
Asn	Gly	Ser	Gln	Ala	val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr
															400
385															
Phe	Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln	Phe	Thr	Tyr
															415
405															
Thr	Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
															430
420															
Leu	Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu
															445
435															
Ser	Arg	Thr	Gln	Thr	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Asn	Thr	Gln	Thr	Leu	Gly
															460
450															
Phe	Ser	Gln	Gly	Gly	Pro	Asn	Thr	Met	Ala	Asn	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
															480
465															
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Thr	Gly
															495
485															
Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Ala	Gly	Thr	Lys	Tyr	His
															510
500															
Leu	Asn	Gly	Arg	Asn	Ser	Leu	Ala	Asn	Pro	Gly	Ile	Ala	Met	Ala	Thr
															525
515															
His	Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Asn	Gly	Ile	Leu	Ile
															540
530															
Phe	Gly	Lys	Gln	Asn	Ala	Ala	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp	Tyr	Ser	Asp	Val
															560
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 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 Gln Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln  
 450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 33  
 <211> 735  
 <212> PRT  
 5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.26  
 <400> 33

Met Ala Ala Asp Gly Tyr Leu Pro Asp Trp Leu Glu Asp Thr Leu Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Gly Ile Arg Gln Trp Trp Lys Leu Lys Pro Gly Pro Pro Pro  
 20 25 30  
 Lys Pro Ala Glu Arg His Lys Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Leu Pro  
 35 40 45

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

305	310	315	320
Lys Glu Val Thr Gln Asn Asp Gly Thr Thr Thr Ile Ala Asn Asn Leu			
325                   330                   335			
Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Thr Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro Tyr			
340                   345                   350			
Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala Asp			
355                   360                   365			
Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser			
370                   375                   380			
Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser			
385                   390                   395                   400			
Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe Glu			
405                   410                   415			
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg			
420                   425                   430			
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ser Arg Thr			
435                   440                   445			
Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Met Ser Arg Leu Gln Phe Ser Gln			
450                   455                   460			
Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro Gly			
465                   470                   475                   480			
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Ala Ala Asp Asn Asn			
485                   490                   495			
Asn Ser Asp Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly			
500                   505                   510			
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp			
515                   520                   525			
Asp Glu Glu Lys Tyr Phe Pro Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys			
530                   535                   540			
Gln Asp Ser Gly Lys Thr Asn Val Asp Ile Glu Lys Val Met Ile Thr			
545                   550                   555                   560			
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr			
565                   570                   575			

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- <210> 34  
<211> 738  
<212> PRT  
5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.37  
<400> 34

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

- <210> 35
- <211> 734
- <212> PRT
- 5 <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  
 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
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
Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Leu Ser Lys Gln Ala Asn Asp Asn Asn Asn 485	490	495
Ser Asn Phe Pro Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr Tyr Leu Asn Gly Arg 500	505	510
Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Pro Ala Met Ala Ser His Lys Asp Asp 515	520	525
Glu Glu Lys Phe Phe Pro Met His Gly Thr Leu Ile Phe Gly Lys Glu 530	535	540
Gly Thr Asn Ala Thr Asn Ala Glu Leu Glu Asn Val Met Ile Thr Asp 545	550	555
Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Gln Tyr Gly 565	570	575
Tyr Val Ser Asn Asn Leu Gln Asn Ser Asn Thr Ala Ala Ser Thr Glu 580	585	590

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

- <210> 36  
 <211> 738  
 <212> PRT  
 5 <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 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 Thr Tyr	
405	410	415	
Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr	Ala His Ser Gln	Ser Leu	
420	425	430	
Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln	Tyr Leu Tyr	Tyr Leu Ser	
435	440	445	
Arg Thr Gln Thr Thr Gly Gly	Thr Ala Asn Thr Gln	Thr Leu Gly Phe	
450	455	460	
Ser Gln Gly Gly Pro Asn Thr Met Ala Asn Gln	Ala Lys Asn Trp	Leu	
465	470	475	480
Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val	Ser Thr Thr Thr	Gly Gln	
485	490	495	
Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp	Thr Ala Gly Thr Lys	Tyr His Leu	
500	505	510	
Asn Gly Arg Asn Ser Leu Ala Asn Pro Gly	Ile Ala Met Ala	Thr His	
515	520	525	
Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Val	Thr Gly Ser Cys	Phe Trp	
530	535	540	
Gln Gln Asn Ala Ala Arg Asp Asn Ala Asp	Tyr Ser Asp Val	Met Leu	
545	550	555	560
Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn	Pro Val Ala Thr	Glu Glu	
565	570	575	
Tyr Gly Ile Val Ala Asp Asn Leu Gln	Gln Asn Thr Ala	Pro Gln	
580	585	590	
Ile Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu	Pro Gly Met Val	Trp Gln	
595	600	605	

Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His  
 610 615 620  
 Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly Leu  
 625 630 635 640  
 Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala  
 645 650 655  
 Asp Pro Pro Thr Thr Phe Asn Gln Ser Lys Leu Asn Ser Phe Ile Thr  
 660 665 670  
 Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu Gln  
 675 680 685  
 Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser Asn  
 690 695 700  
 Tyr Tyr Lys Ser Thr Ser Val Asp Phe Ala Val Asn Thr Glu Gly Val  
 705 710 715 720  
 Tyr Ser Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu  
 725 730 735

- <210> 38  
 <211> 738  
 <212> PRT  
 5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.46  
 <400> 38

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

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

355	360	365
Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn		
370	375	380
Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr		
385	390	395
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
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
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 Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 65 70 75 80  
 Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
 85 90 95

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

355

360

365

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

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

## Asn Leu

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

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

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

355

360

365

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

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

- <210> 41  
 <211> 736  
 <212> PRT  
 5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.8  
 <400> 41

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

Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 115 120 125  
 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 Ser Gln Ala Leu Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe  
 385 390 395 400

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- 4 -

<210> 42

<211> 735

<212> PRT

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

<400> 42

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

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

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

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

Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala 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 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 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

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

<400> 44

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

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

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

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

Val Asn Ala Ala Asp Ala Ala 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 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

<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  
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 Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
65 70 75 80

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

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

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

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

Pro Val Glu Gln Ser Pro Gln Gly Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly  
 145 150 155 160  
 Lys Thr Gly Gln Gln Pro Ala Lys Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln Thr  
 165 170 175  
 Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro  
 180 185 190  
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly  
 195 200 205  
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala  
 210 215 220  
 Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile  
 225 230 235 240  
 Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu  
 245 250 255  
 Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His  
 260 265 270  
 Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe  
 275 280 285  
 His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn  
 290 295 300  
 Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln  
 305 310 315 320  
 Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn  
 325 330 335  
 Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro  
 340 345 350  
 Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala  
 355 360 365  
 Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly  
 370 375 380  
 Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro  
 385 390 395 400  
 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
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 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 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

GTy 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 GTy Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe His  
 275 280 285

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

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

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

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

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

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

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

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

Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg

420

425

430

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

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

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

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

<210> 47

<211> 737

<212> PRT

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

<400> 47

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Thr Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Ile Gly Glu Pro  
 180 185 190  
 Pro Ala Gly Pro Ser Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly  
 195 200 205  
 Gly Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn  
 210 215 220  
 Ala Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val  
 225 230 235 240  
 Ile Thr Thr Ser Thr Arg Thr Trp Ala Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His  
 245 250 255  
 Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Gln Ser Ala Gly Ser Thr Asn Asp Asn  
 260 265 270  
 Val Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg  
 275 280 285  
 Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn  
 290 295 300  
 Asn Trp Gly Phe Arg Pro Lys Lys Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile  
 305 310 315 320  
 Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn  
 325 330 335  
 Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu  
 340 345 350  
 Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro  
 355 360 365  
 Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn  
 370 375 380  
 Gly Ser Gln Ser Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe  
 385 390 395 400  
 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
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
Met Thr Asn 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
Leu Lys His Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro		
645	650	655
Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile		
660	665	670
Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu		
675	680	685
Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser		
690	695	700

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

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

Leu

<210> 48

<211> 738

<212> PRT

5 <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 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
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
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
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

5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado, hu.48

<400> 50

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Asp Ser Glu Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro  
 180 185 190  
 Ala Thr Pro Ala Ala Val Gly Pro Thr Thr Met Ala Ser Gly Gly Gly  
 195 200 205  
 Ala Pro Met Ala Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala  
 210 215 220  
 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

ES 2 580 044 T3

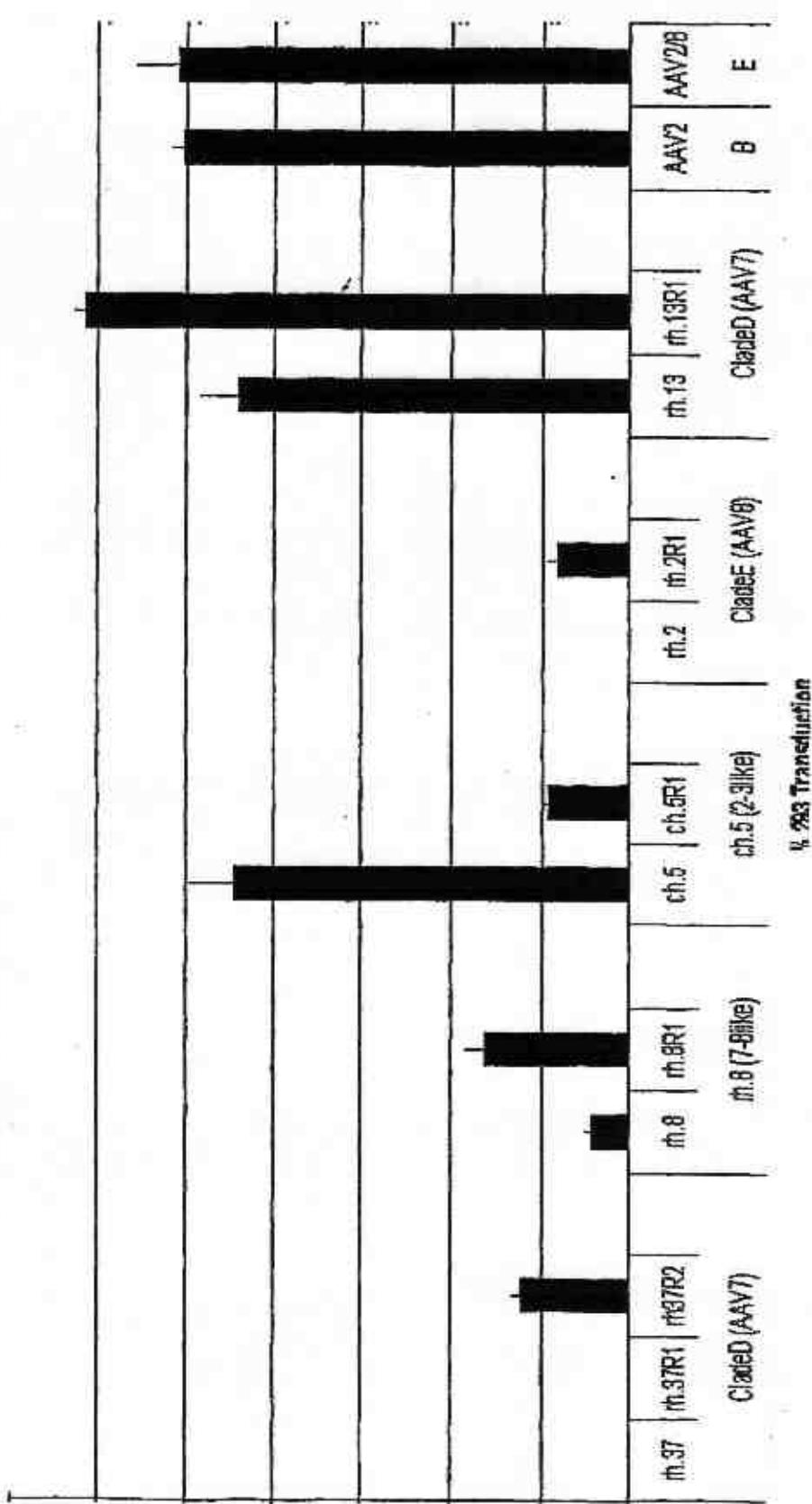
Tyr Ala Lys Ser Ala Asn Val Asp Phe Thr Val Asp Asn Asn Gly Leu  
705 710 715 720

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

## REIVINDICACIONES

1.- Un método de incremento del rendimiento de empaquetamiento, de la eficacia de transducción, y/o de la eficacia de transferencia de gen de un AAV parental, comprendiendo dicho método las etapas de:

- 5       (a) comparar una secuencia de cápside de AAV parental con una librería de secuencias de cápside de AAV funcional en alineamiento, en la que dicha librería comprende al menos cuatro cápsides de AAV funcional procedentes de al menos dos clados diferentes, y comprende además al menos dos secuencias procedentes de cada clado;
  - 10      (b) identificar al menos un singletón en la cápside de AAV parental, siendo dicho singletón un residuo de aminoácido en una posición en la cápside de AAV parental que difiere del residuo de aminoácido en la posición correspondiente de las secuencias de cápside de AAV funcional alineadas en la librería, todas las cuales tienen el mismo residuo de aminoácido en esa posición;
  - 15      (c) alterar el singletón en la cápside de AAV parental respecto al aminoácido localizado en la posición correspondiente en las secuencias de cápside de AAV funcional en la librería, para proporcionar una secuencia de cápside de AAV modificada, y
  - 15      (d) evaluar el AAV modificado en cuanto a rendimiento de empaquetamiento, eficacia de transducción, y/o eficacia de transferencia de gen incrementados, en comparación con el AAV parental.
- 2.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 3 clados diferentes.
- 20      3.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 4 clados diferentes.
- 20      4.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 5 clados diferentes.
- 20      5.- El método de la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 6 clados diferentes.
- 25      6.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería de secuencias de cápside de AAV funcionales alineadas comprende al menos 4 secuencias de AAV que son al menos un 85% idénticas a través de la longitud completa de las secuencias vp1 alineadas.
- 25      7.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería de secuencias de cápside de AAV alineadas comprende al menos de cuatro a 100 secuencias de AAV.
- 30      8.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería de secuencias de cápside de AAV alineadas comprende al menos de seis a 50 secuencias de AAV.
- 30      9.- El método según la reivindicación 8, en el que la librería comprende al menos 12 secuencias de AAV.
- 30      10.- El método según la reivindicación 1, en el que el AAV parental contiene múltiples singletones.
- 30      11.- El método según la reivindicación 10, en el que el AAV parental contiene de 2 a 4 singletones.
- 35      12.- El método según la reivindicación 10, en el que la etapa (c) se repite en singletones diferentes.
- 35      13.- El método según la reivindicación 1, en el que el AAV objetivo se altera mediante mutagénesis dirigida al sitio del codón para el aminoácido variable.
- 35      14.- El método según la reivindicación 13, en el que la mutagénesis dirigida al sitio se realiza sobre el AAV objetivo portado sobre una estructura de plásmido.
- 40      15.- El método según la reivindicación 1, que comprende además la etapa de empaquetar el AAV alterado en una partícula de AAV.
- 40      16.- El método según la reivindicación 15, en el que la partícula de AAV tiene una eficacia de empaquetamiento incrementada en comparación con el AAV objetivo.
- 45      17.- El método según la reivindicación 15, en el que la partícula de AAV tiene una eficacia de transducción incrementada en comparación con el AAV objetivo.
- 45      18.- El método según la reivindicación 15, en el que la partícula de AAV tiene una eficacia de transferencia de gen incrementada en comparación **CON EL AAV OBJETIVO**.

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

FIGS. 2A-2C

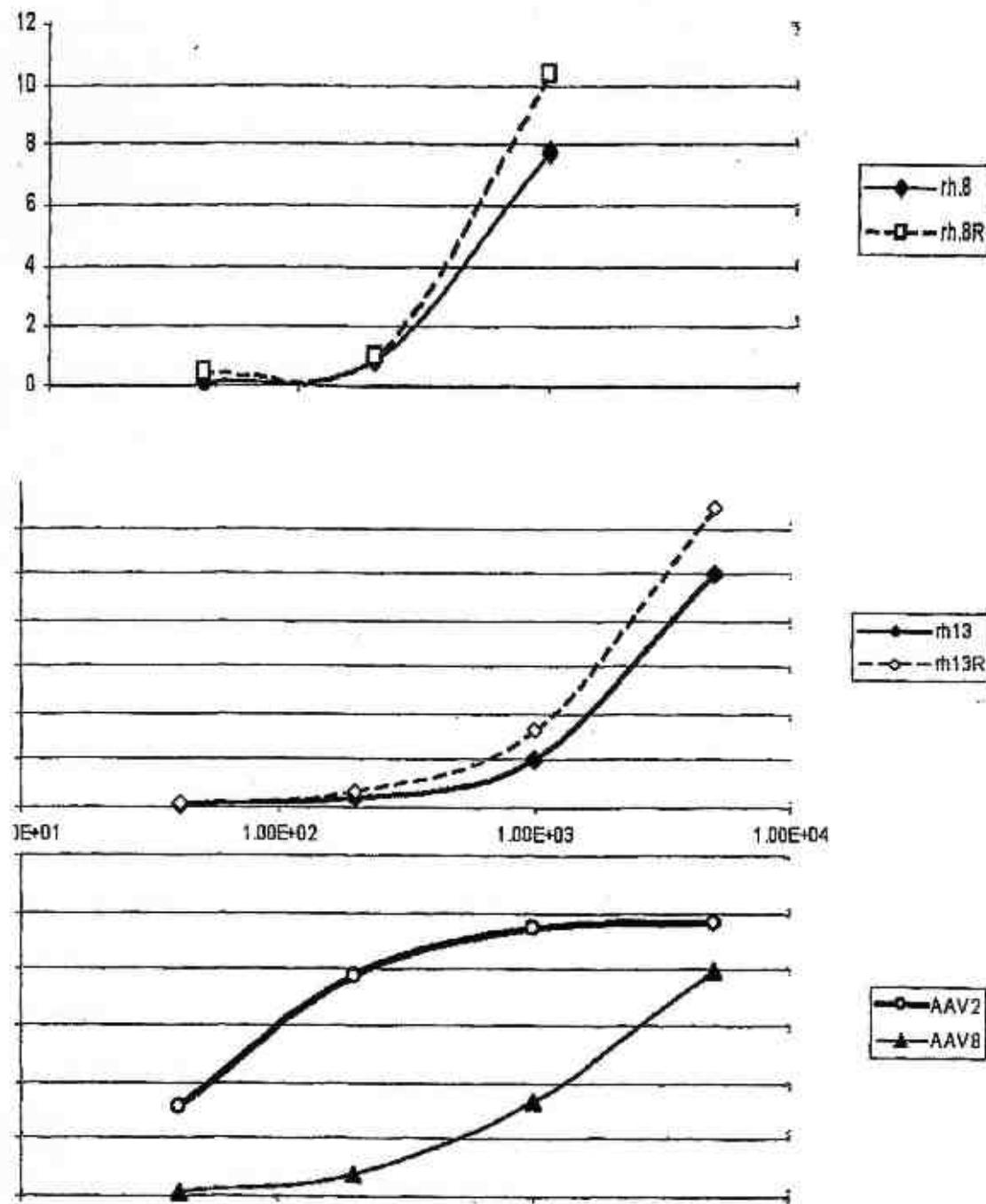
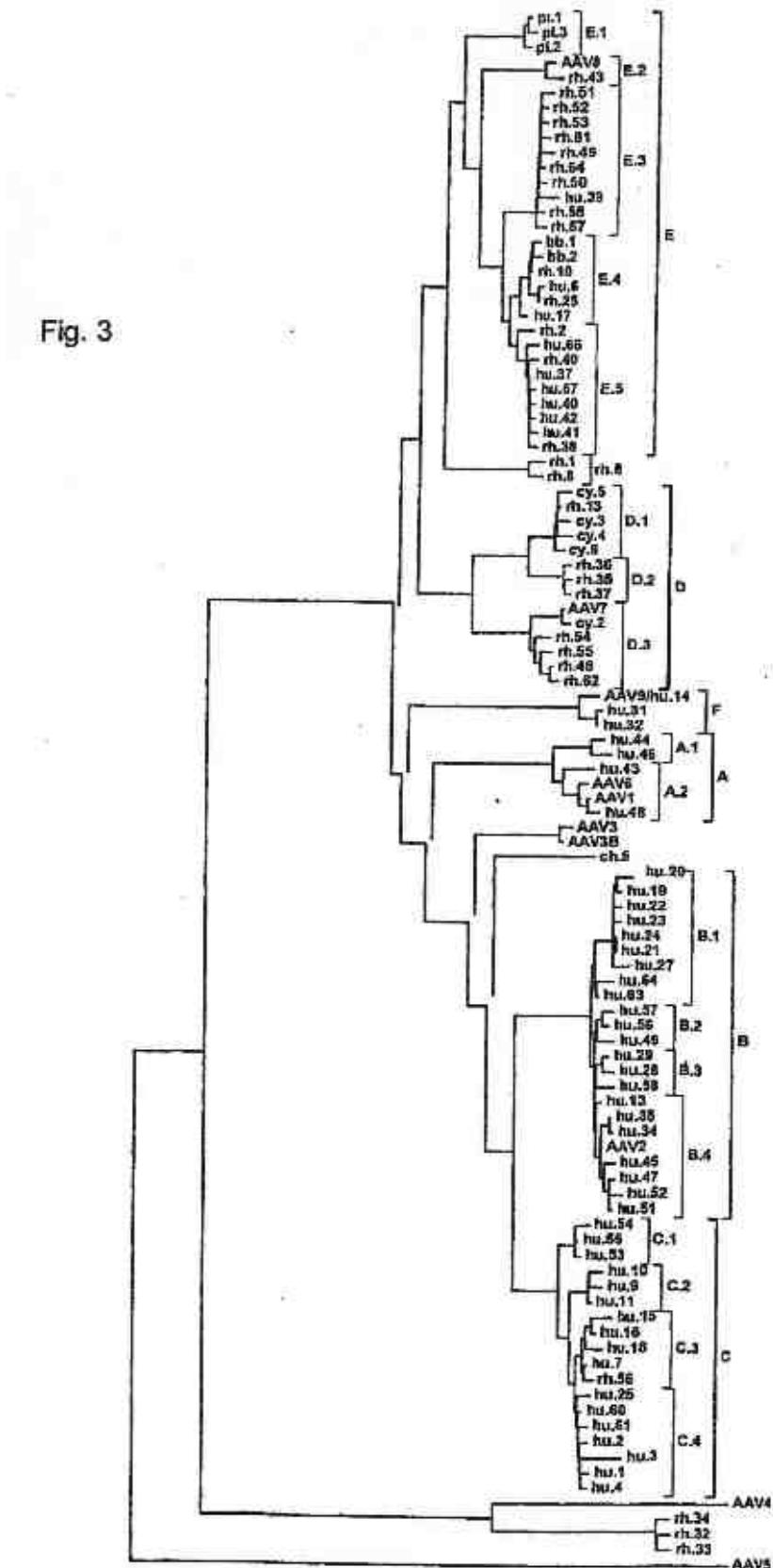


Fig. 3



ES 2 580 044 T3

FIG. 4A

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

FIG. 4B

ES 2 580 044 T3

FIG. 4C

ES 2 580 044 T3

FIG. 4D

ES 2 580 044 T3

FIG. 4E

ES 2 580 044 T3

FIG. 4F

ES 2 580 044 T3

FIG. 4G

ES 2 580 044 T3

FIG. 4H

ES 2 580 044 T3

FIG. 4

ES 2 580 044 T3

FIG. 4J

	2010	2020	2030	2040	2050	2060	2070	2080	2090	2100
AAV2	ggccaaaggttgttccatcacacaaatcgactccggacaggtaagcgttgcggatcgatgtggggatctgcagaaggaaaacagcaaacgctggaaatcccc									
CY.5	t..c.....c.a.t....g.....ag...c.c...									
rh.10	a..t...c.g..g...g.....ag...c.c...									
rh.13	t..c.....c.a.t....g.....ag...c.c...									
AAV1	ta.....a...c.a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV3	..c.....a.t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t									
AAV6	ta.....a.....c.....t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV7	t..c.....g.....ag...c..a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV8	.t.....c.gaac..t.....g..a..ag...c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
hu.13	.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t									
hu.26	.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g.....g									
hu.37	...g..a..g.....t..g.....ag...c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
hu.53	t..c.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t									
rh.39	..g..a..g.....t..g.....ag...c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.43	.t.....c.gaac..t.....g..a..ag...c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.46	...c..c.gaa..t.....g.....ag...c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
	2110	2120	2130	2140	2150	2160	2170	2180	2190	2200
AAV2	gaaatttcgttacacttccaaactacaacaaggatgtttaatgtggactttactgtggacaactaatgggtgtattcagagcotgcccattggcaccagat									
CY.5	..g.....c..a..t..tgt.....aa.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.10	..g.....a.....t.....t.....a.....aca.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.13	..g.....c..a..t..tgt.....aa.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV1	..g.....a.....t.....t.....a.....t.....tgca..a.....cc..c..t..t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV3	..g.....t..a..t.....tgca..a.....cc..c..t..t.....a.....t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV6	...g..g.....t..a..t.....tgca..a.....cc..c..t..t.....a.....t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
AAV7	..g.....c.....ttg..a.....cagac..gg.....g..c..t.....gcc..g..t..t..c..t.....t.....t.....t.....t.....t.....t.....t									
AAV8	...g..c.....c.....t.....a.....aca..g.....g.....t..t..t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
hu.13	...g..c.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
hu.26	.....a									
hu.37	...g.....a.....t.....a.....aca.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
hu.53	.....a									
rh.39	..g.....a.....t.....a.....aca.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.43	..g.....c.....c.....t.....a.....aca..g.....g.....t..t..t.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									
rh.46	..g.....t.....t.....t.....a.....aca.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a.....a									

FIG. 4K

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

FIG. 4L

ES 2 580 044 T3

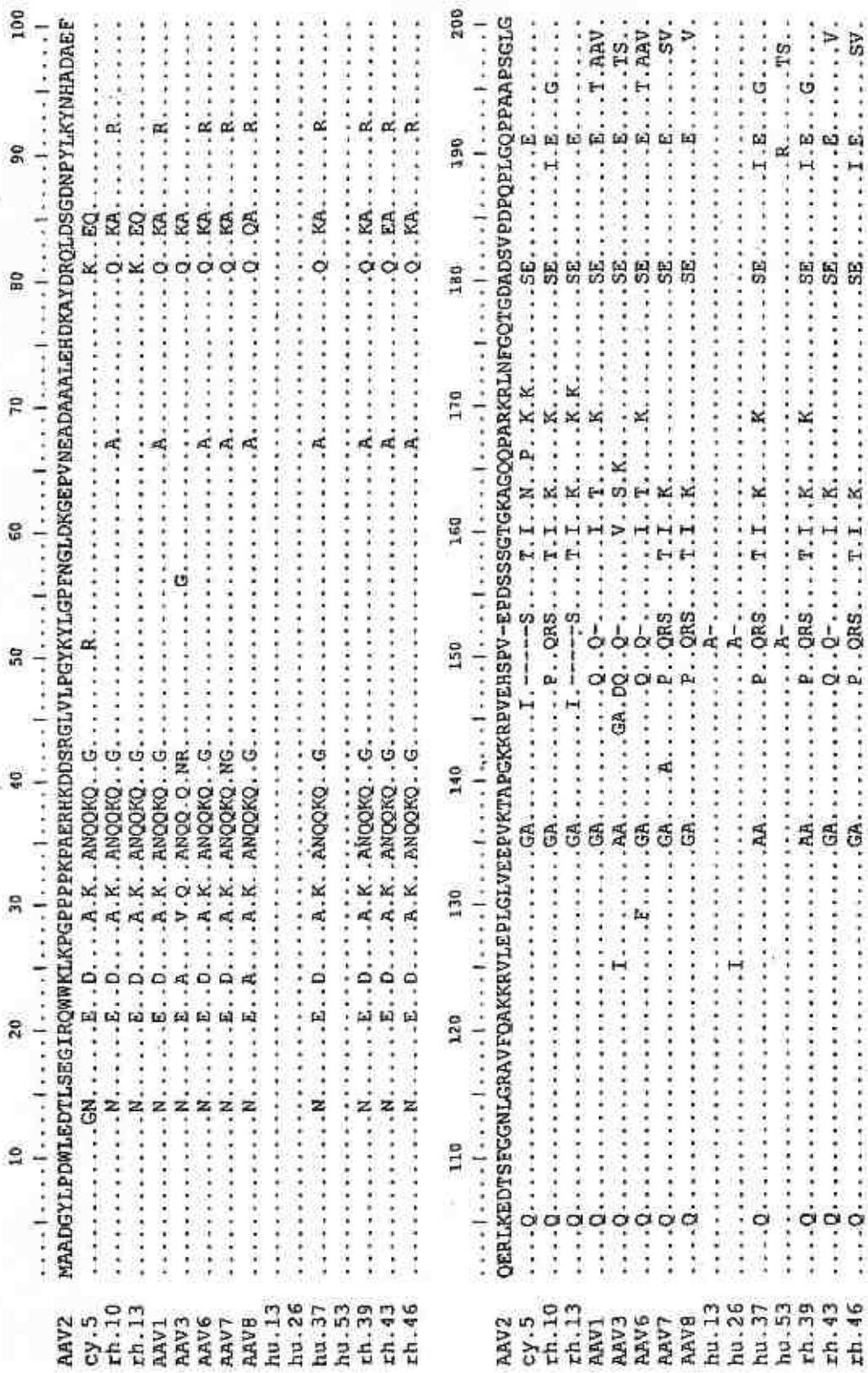


FIG. 5A

ES 2 580 044 T3

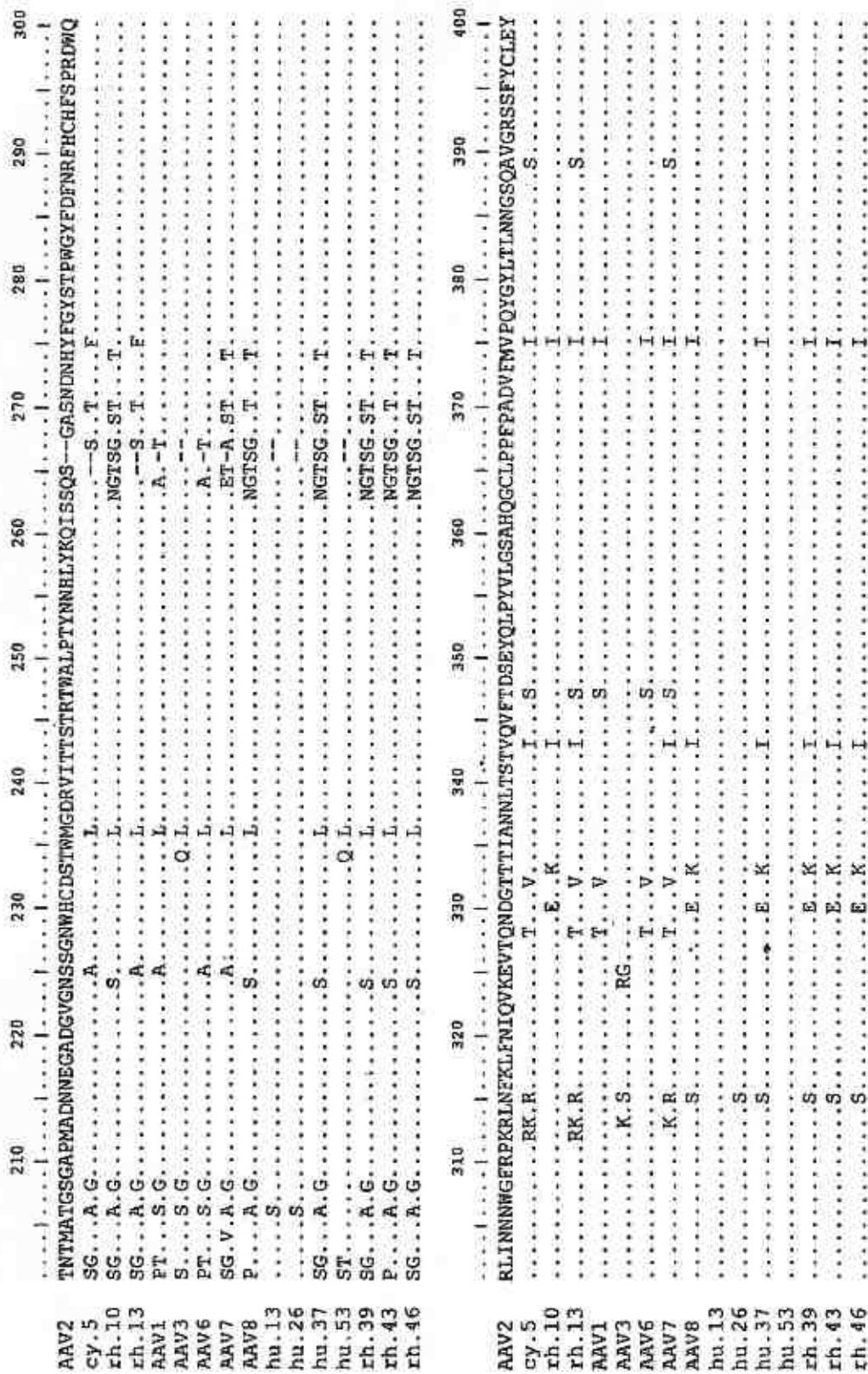


FIG. 5B

ES 2 580 044 T3

FIG. 5C

# ES 2 580 044 T3

	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700
AAV2	TQGVLPGMWQDRDVYLQGPWAKIPTHTDGHFHPSPPLMGFFGL&RPPQQLIKNTPVPAAPSTTFSAMKAFSFTIQSTGQVSVEIEELQENSKRNP									
cy.5	S...A.....N.									
rh.10	S...A.....N.									
rh.13	S...A.....N.									
AAV1	AM.A.....									
AAV3	H...A.....									
AAV6	VM.A.....									
AAV7	N...A.....N.									
AAV8	S...A.....N.									
hu.13										
hu.26										
hu.37	S...A.....N.									
hu.53	H...A.....									
rh.39	S...A.....N.									
rh.43	S...A.....N.									
rh.46	S...A.....N.									
AAV2	EIQYTSNNKSYNNVDFTVDTNGVYSEPRPIGTRYLTRNL*									
cy.5	A...N...E.R.NNE...T....*									
rh.10	Y...T...A.N.D.T....*									
rh.13	A...N...E.R.NNE...T....*									
AAV1	V...A...A.....N..L.T....*									
AAV3	V...A...A.....N..L.T....*									
AAV6	FE.QTG...A..SQ....*									
AAV7	Y..TS...A.N.E....*									
AAVB										
hu.13										
hu.26										
hu.37	Y...T...A.N.E.T....*									
hu.53										
rh.39	Y...T...A.N.E.T....*									
rh.43	Y..TS...A.N.E....*									
rh.46	Y...T...A.N.E....*									

FIG. 5D

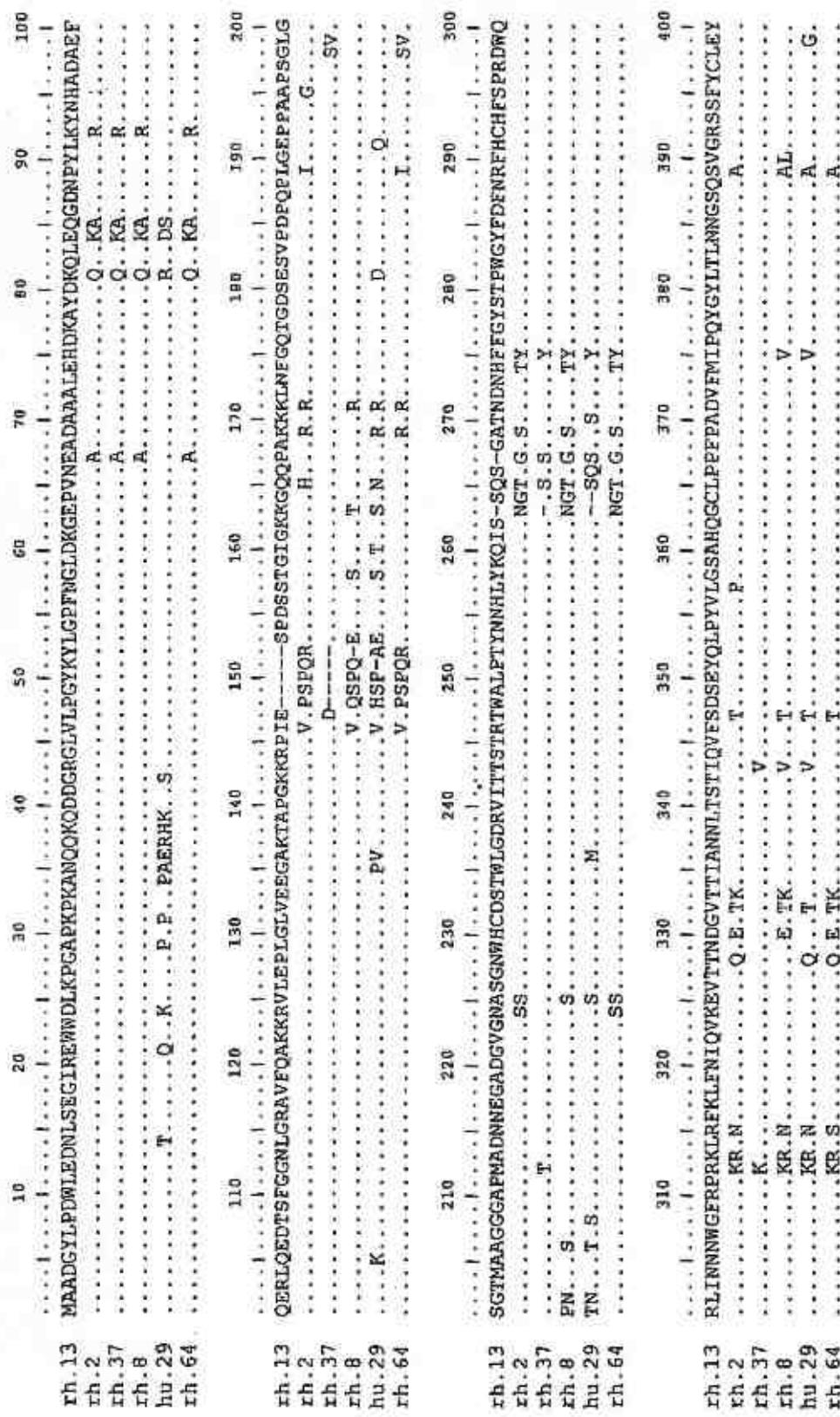


FIG. 6A

410      420      430      440      450      460      470      480      490      500  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 EPSQMLRTGNNEEFSYSTEVEPFHSSYAHQSLSIDRLMNPPLDQYLYYLARTQSTI--GSTRELOFHOAGENTMAREOSKSNWLPGCPYRQRQLSKMIDSNNN  
 rh.13      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.2      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.37      S.      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.8      Q.      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 hu.29      T.      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.64      S.      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 510      520      530      540      550      560      570      580      590      600  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 SNFAWTGATKYHLNGRNSLTLPGVAMATNKDEDQFFPINGVLVESETGRAN-KTTLENVLMITSEEIRKTINPVAEEYGVWSNLQSSTAGPQTQTVNS  
 rh.13      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.2      D.      V.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.37      A.      IP.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.8      A. EK.      D. M.      SH.      D. R.      SS.      I. KQ.      G. DGVDY5Q.      I. D.      A.      ...  
 EYS.      D. V.      P.      SH.      EK.      Q5.      I. KQ.      PEKTMVDI. K. MI. D.      R.      ...  
 hu.29      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.64      D. V.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 610      620      630      640      650      660      670      680      690      700  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 QGALPGMWQNRDVYLQGPPIAKIPTHDGNFHPSPLMGFFGLKHPPQILIKNTPVANPEVFTPAKFASEITIQYSTGQVSVEJEWELQKENSKRNNE  
 rh.13      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.2      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.37      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.8      VI.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 hu.29      V.      D.      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.64      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 710      720      730      740      750      760      770      780      790      800  
 ...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|...|  
 IQYTSNYAKSNNVNEFAVNNEGYTEFRPIGTRYLTRNL\*  
 rh.13      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.2      Y. T. D.      T. T. S.      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.37      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.8      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 hu.29      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...  
 rh.64      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...      ...

FIG. 6B