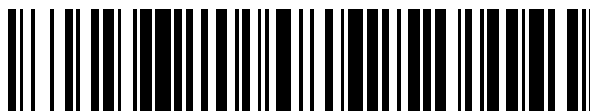


19



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 específicamente integrado en cromosomas anfitrión, y una fase infecciosa en la que, a continuación de la infección ya sea por adenovirus o ya sea por virus de herpes simplex, los genomas integrados son posteriormente rescatados, replicados y empaquetados en virus infecciosos. Las propiedades de no patogenicidad, amplia gama de infectividad de anfitrión, incluyendo las células que no se dividen, y la integración cromosómica potencial específica del sitio, hacen que el AAV sea una herramienta atractiva para transferencia de gen.

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

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

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

## Sumario de la invención

25 La presente invención proporciona un método de mejora de vectores derivados del AAV que no son funcionales y/o actúan débilmente.

30 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 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, 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.

35 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.

## Breve descripción de los dibujos

45 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 singletons. 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 inclusivos de otros componentes, elementos, integradores, etapas y similares. A la inversa, el término “consistiendo” y sus variantes son excluyentes de otros componentes, elementos, integradores, etapas y similares.

### Método de singleton de la invención

Según se utiliza en la presente memoria, el término “singleton” 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 singleton 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 singletons. Una secuencia de AAV parental puede tener más de 6 singletons.

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

El AAV seleccionado para 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 pseudotipado con ITRs de AAV2 rep y de AAV2. De ese modo, se puede construir un AAV parental alterado usando técnicas convencionales y el vector de AAV se considera funcional si el virus se produce a partir del AAV parental en títulos de al menos el 50% en comparación con la producción de AAV2. Además, la capacidad del AAV para transducir células puede ser determinada fácilmente por un experto en la materia. Por ejemplo, se puede construir un AAV parental de tal modo que contenga un gen marcador que permita una detección fácil del virus. Por ejemplo, el AAV contiene eGFP u otro gen que permita detección fluorescente. Donde el AAV contiene CMV-eGFP, cuando el virus producido a partir de la cápside de AAV parental alterada es transducido en células 293 en una multiplicidad de infección de  $10^4$ , se demuestra la función donde la eficacia de transducción es mayor del 5% de fluorescencia GFP del total de las células en un contexto en que las células fueron pretratadas con adenovirus tipo 5 humano de tipo natural en una multiplicidad de infección de 20 durante 2 horas.

Adecuadamente, una librería se compone de al menos tres o al menos cuatro secuencias de cápside de AAV funcionales que representan al menos dos clados diferentes. Con preferencia, al menos dos secuencias de cada uno de los clados representados están incluidas en la librería. En 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 algoritmo Neighbor-Joining mediante un valor de rutina de carga de al menos el 75% (de al menos 1000 repeticiones) y una medición de distancia de corrección de Poisson de no más de 0,05, en base a alineamiento de la secuencia de aminoácido de vp1 de AAV.

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

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

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

Una discusión adicional de clados de AAV se proporciona en G. Gao, et al., J. Virol., 78(12): 6381-6388 (Junio de 2004) y las publicaciones de Patentes Internacionales núm. WO 2004/028817 y WO 2005/033321. El último documento proporciona también nuevas secuencias de AAV humano.

En 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.

Aunque se puede construir una librería que contenga el número mínimo de secuencias, la eficacia de identificación de singletons puede ser optimizada utilizando una librería que contenga un número más grande de secuencias. Adecuadamente, la librería contiene un mínimo de cuatro secuencias, estando representados al menos dos clados. Con preferencia, la librería contiene al menos dos secuencias de cada uno de los clados representados. En 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.

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.

10 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.

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).

25 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 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.

40 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.

50 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.

55 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 oro 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.

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 heterólogo. La dilución que alcanza una neutralización del 50% se considera el título de anticuerpo neutralizante. Si para dos AAVs, el cociente del título heterólogo dividido por el título homólogo es inferior a 16 de una manera recíproca, esos dos vectores se consideran como el mismo serotipo. A la inversa, si la relación del título heterólogo sobre el título homólogo es de 16 o superior de una manera recíproca, los dos AAVs se consideran serotipos distintos.

En un ejemplo adicional, el método puede ser usado para proporcionar AAV que tenga 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 Núm. 3, o secuencias de 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 3. La cápside de rh.46 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 4, o secuencias de 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 4. La cápside de rh.73 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 5, o secuencias de 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 5. La cápside de rh.74 tiene una secuencia de aminoácido de SEQ ID Núm. 6, o secuencias de 95% a 99% idénticas con la misma sobre la longitud completa de SEQ ID Núm. 6. Con preferencia, la identidad de secuencia de estas nuevas cápsides de AAV es tal que carece de cualquier singletón. Las secuencias del nuevo AAV se proporcionan en el Listado de Secuencia.

En otro ejemplo más, las nuevas secuencias de AAV incluyen las proteínas de cápside de AAV corregidas en singletón y las secuencias que codifican esas proteínas de cápside. Ejemplos de secuencias de AAV adecuadas corregidas en singletón incluyen las AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, rh.8R, rh.48.1, rh.48.2, rh.48.1.2, hu.44R1, hu.44R2, hu.44R3, hu.29R, ch.5R1, rh.67, rh.54, hu.48R1, hu.48R2, y hu.48R3. Por ejemplo, la AAV6 corregida en singletón, incluyendo las AAV6.1, AAV6.2 y AAV6.1.2., han mostrado una mejora funcional significativa sobre la secuencia de AAV6 parental.

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

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

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.

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, Friezner-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

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 cualesquiera medios adecuados, incluyendo producción recombinante, síntesis química, u otros medios sintéticos. Tales métodos de producción están dentro del conocimiento de los expertos en la materia y no constituyen una limitación de la presente invención.

### 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 singletons, 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 quimérico. 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 anfitrión que contiene una secuencia de ácido nucleico que codifica una nueva proteína de cápside de AAV, o un fragmento de la mismas 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 anfitrión para empaquetar un minigén de AAV en una cápside de AAV pueden ser proporcionados a la célula anfitrión en *trans*. Alternativamente, uno o más de los componentes requeridos (por ejemplo, minigén, secuencias *rep*, secuencias *cap* y/o funciones auxiliares) pueden ser proporcionadas por una célula anfitrión estable que haya sido diseñada para que contenga uno o más de los componentes requeridos usando métodos conocidos por los expertos en la materia. De manera más adecuada, una
- 15 célula anfitrión estable de ese tipo contendrá el (los) componente(s) requerido(s) bajo el control de un promotor inducible. Sin embargo, el (los) componente(s) requerido(s) puede(n) estar bajo el control de un promotor constitutivo. Ejemplos de promotores inducibles y constitutivos adecuados se proporcionan en la presente memoria, en la discusión de elementos reguladores adecuados para su uso con el transgén. En otra alternativa más, una célula anfitrión estable seleccionada puede contener uno o más componente(s) seleccionado(s) bajo el control de un
- 20 promotor constitutivo y otro(s) componente(s) seleccionado(s) bajo el control de uno o más promotores inducibles. Por ejemplo, se puede generar una célula anfitrión estable que derive de células 293 (que contenga funciones auxiliares E1 bajo el control de un promotor constitutivo), pero que contenga las proteínas *rep* y/o *cap* bajo el control de promotores inducibles. Incluso otras células anfitrión más pueden ser generadas por un experto en la materia.
- 25 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 anfitrión de empaquetamiento en forma de cualquier elemento genético que transfiera las secuencias portadas por el mismo. El elemento genético seleccionado puede ser suministrado mediante cualquier método adecuado, incluyendo los descritos en la presente memoria. Los métodos usados para construir cualquiera de los ejemplos descritos en la presente memoria son
- 30 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.
- 35 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
- 40 a partir de fuentes académicas, comerciales o públicas (por ejemplo, la American Type Culture Collection, Manassas, VA). Alternativamente, las secuencias de AAV pueden ser obtenidas a través de medios sintéticos o de otros medios adecuados en referencia a secuencias publicadas tal como las que están disponibles en la literatura o en bases de datos tales como, por ejemplo, GenBank®, PubMed®, o similar.

#### A. El minigén

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

15 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.

20 El transgén puede ser usado para corregir o mejorar deficiencias de gen, las cuales pueden incluir deficiencias en las que los genes normales son expresados a niveles menores que los normales o deficiencias en las que el producto de gen funcional no está expresado. Alternativamente, el transgén puede proporcionar un producto a una célula que no sea expresado de forma natural en el tipo de célula o en el anfitrión. Un tipo preferido de secuencia de transgén codifica una proteína terapéutica o un polipéptido que se expresa en una célula anfitrión. La invención incluye además el uso de múltiples transgenes. En algunas situaciones, se puede usar un transgén diferente para codificar cada subunidad de una proteína, o para codificar diferentes péptidos o proteínas. Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica la subunidad de proteína es grande, por ejemplo para una inmunoglobulina, para el factor de crecimiento derivado de plaqueta, o para una proteína de distrofina. Con el fin de que la célula produzca la proteína multi-subunidad, se infecta una célula con el virus recombinante que contiene cada una de las diferentes subunidades. Alternativamente, las diferentes subunidades de una proteína pueden ser codificadas mediante el mismo transgén. En este caso, un transgén simple incluye el ADN que codifica cada una de las subunidades, estando el ADN para cada unidad separado por un sitio de entrada de ribozima interna (IRES). Esto es deseable cuando el tamaño del ADN que codifica cada una de las subunidades es pequeño, por ejemplo el tamaño total del ADN que codifica las subunidades y los IRES es menor de cinco kilobases. Como alternativa a un IRES, el ADN puede estar separado por secuencias que codifican un péptido 2A, el cual se autoescinde en un evento post-traslacional. Véase, por ejemplo, M.L. Donnelly, et al., J. Gen. Virol., 78(Pt 1): 13-21 (Enero 1997); Furler, S., et al., Gene Ther., 8(11): 864-873 (Junio 2001); Klump H., et al., Gene Ther., 8(10): 811-817 (Mayo 2001). Este péptido 2A es significativamente más pequeño que un IRES, lo que hace que sea muy adecuado para su uso cuando el espacio es un factor limitativo. Con más frecuencia, cuando el transgén es grande, consiste en múltiples subunidades, o se co-administran dos transgenes, poniendo 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.

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

50 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.

60 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 mRNA citoplásmico; 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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), Arbutnot 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

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.

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*

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 pueden ser suministradas mediante diferentes fuentes de AAV. Por ejemplo, los AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9). Por ejemplo, las secuencias *rep*78/68 pueden proceder del AAV2, mientras que las secuencias *rep*52/40 pueden proceder del AAV8.

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*.

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* pueden ser suministradas por medio de un plásmido que contiene las secuencias necesarias para dirigir la expresión de las proteínas *rep* seleccionadas en la célula anfitrión. Más deseablemente, cuando se suministra a la célula anfitrión en *trans*, el plásmido que porta la proteína de cápside porta también otras secuencias requeridas para empaquetar el rAAV, por ejemplo, las secuencias *rep* y *cap*.

Así, en 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.

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.

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 transfectado o transformado en una célula que expresa, ya sea constitutivamente o ya sea induciblemente, la polimerasa de T7. Véase la publicación de P<atente Internacional núm. WP 98/10099, publicada el 12 de Marzo de 1998.

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

Aunque la(s) molécula(s) que proporciona(n) *rep* y *cap* pueden existir en la célula anfitrión transitoriamente (es decir, mediante transfección), se prefiere que tanto las proteínas *rep* y *cap* como el (los) promotor(es) que controla(n) su expresión esté(n) expresado(s) de forma estable en la célula anfitrión, por ejemplo como episoma o mediante integración en el cromosoma de la célula anfitrión. Los métodos empleados para construir los ejemplos descritos en 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.

En otro ejemplo, la proteína *rep* o *cap* puede ser proporciona 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.

Mediante "ADN adenoviral que expresa el producto de gen E1a", se entiende cualquier secuencia de adenovirus que codifique E1a o cualquier porción de E1a funcional. El ADN adenoviral que expresa el producto de gen E2a y el ADN adenoviral que expresa los productos de gen E4 ORF6 se definen de forma similar. También están incluidos cualesquiera alelos u otras modificaciones del gen adenoviral o de la porción función del mismo. Tales modificaciones pueden ser introducidas deliberadamente recurriendo a técnicas convencionales mutagénicas o de ingeniería genética para potenciar la función adenoviral de alguna manera, así como las variantes alélicas de las mismas que ocurren de forma natural. Tales modificaciones y métodos para manipular ADN para conseguir esas funciones de gen de adenovirus son conocidos por los expertos en la materia.

Los productos de gen E1a, E1b, E2a y/o E4ORF6, así como cualesquiera otras funciones auxiliares deseadas, pueden ser proporcionados usando cualesquiera medios que permitan su expresión en una célula. Cada una de las secuencias que codifican esos productos puede estar en un vector separado, o uno o más genes pueden estar en el mismo vector. El vector puede ser cualquier vector conocido en el estado de la técnica o descrito en lo que antecede, incluyendo los plásmidos, cósmidos y virus. La introducción en la célula anfitrión del vector puede ser lograda con cualquier medio conocido en el estado de la técnica o descrito en lo que antecede, incluyendo transfección, infección, electroporación, suministro de liposoma, técnicas de fusión de membrana, gránulos recubiertos de ADN de alta velocidad, infección viral y fusión de protoplasto, entre otros. Uno o más de los genes adenovirales pueden estar integrados de forma estable en el genoma de la célula anfitrión, expresados de forma estable como episomas, o expresados transitoriamente. Los productos de gen pueden estar todos expresados transitoriamente, sobre un episoma o integrados de forma estable, o algunos de los productos de gen pueden estar expresados de forma estable mientras otros están expresados de forma transitoria. Además, el promotor para cada

uno de los genes adenovirales puede ser seleccionado independientemente a partir de un promotor constitutivo, un promotor inducible o un promotor adenoviral natural. Los promotores pueden estar regulados por un estado fisiológico específico del organismo o de la célula (es decir, por el estado de diferenciación o en células replicantes o quiescentes) o por otros medios, por ejemplo mediante factores añadidos exógenamente.

#### 5 D. Células anfitrión y líneas de células de empaquetamiento

La célula anfitrión, en sí misma, puede ser seleccionada a partir de cualquier organismo biológico, incluyendo las células procarióticas (por ejemplo, bacterianas) y células eucarióticas, incluyendo células de insecto, células de levadura y células de mamífero. Las células anfitrión particularmente deseables se eligen entre especies cualesquiera de mamífero, incluyendo sin limitación células tales como A549, WEHI, 3T3, 10T1/2, BHK, MDCK, COS 1, COS 7, BSC 1, BSC 40, BMT 10, VERO, WI38, HeLa, células 293 (las cuales expresan E1 adenoviral funcional), Saos, C2C12, células L, HT1080, HepG2, y fibroblasto primario, hepatocito y células de mioblasto derivadas de mamíferos incluyendo el ser humano, el mono, el ratón, la rata, el conejo y el hámster. La selección de las especies de mamífero que proporcionan las células no es una limitación de la presente invención, ni lo es el tipo de célula de mamífero, es decir, fibroblasto, hepatocito, célula de tumor, etc. Los requisitos para la célula son que no porte ningún gen de adenovirus distinto de E1, E2a y/o E4 ORF6; no contenga cualquier otro gen de virus que pudiera dar como resultado la recombinación homóloga de un virus contaminante durante la producción de rAAV; y, que sea capaz de infección o transfección de ADN y de expresión del ADN transfectado. En un ejemplo preferido, la célula anfitrión es una que tiene *rep* y *cap* transfectadas establemente en la célula.

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

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

La introducción de las moléculas (como plásmidos o virus) en la célula anfitrión puede ser también llevada a cabo usando técnicas conocidas por los expertos en la materia y según se discute a través de la descripción. Se pueden usar técnicas de transfección estándar, por ejemplo transfección o electroporación de  $\text{CaPO}_4$ , y/o infección por vectores híbridos de adenovirus/AAV en líneas de células tal como la línea celular de riñón embrionario humano HEK 293 (una línea de células de riñón humano que contiene genes E1 de adenovirus funcional, que proporciona proteínas E1 que actúan en *trans*).

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

Así, la 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.

#### 50 IV. Virus recombinantes y usos de los mismos

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

#### 55 A. Suministro de virus

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

anfitrión que incluye transfectar o infectar una célula anfitrión seleccionada con un vector viral recombinante generado con el AAV corregido en singletón (o un fragmento funcional del mismo) 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 anfitrión. Este método incluye transfectar o infectar una célula anfitrión seleccionada con un vector viral recombinante que contiene un transgén seleccionado bajo el control de secuencias que dirigen la expresión del mismo y las proteínas de cápside modificadas de las cápsides.

- 10 Opcionalmente, una muestra del anfitrión puede ser en primer lugar sometida a ensayo en cuanto a la presencia de anticuerpos respecto a una fuente de AAV seleccionada (por ejemplo, un serotipo). Una diversidad de formatos de ensayo para detectar anticuerpos neutralizantes son bien conocidos por los expertos en la materia. La selección de un ensayo de ese tipo no es una limitación de la presente invención. Véase, por ejemplo, Fisher et al., *Nature Med.*, 3(3): 306-312 (marzo de 1997), y W.C. Manning et al., *Terapia de Gen Humano*, 9: 477-485 (1 de Marzo de 1998). Los resultados del ensayo pueden ser usados para determinar qué vector de AAV que contiene proteínas de cápside de una fuente particular, es el preferido para el suministro, por ejemplo mediante la ausencia de anticuerpos neutralizantes específicos para esa fuente de cápside.

- 20 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 anfitrión seleccionada. Deseablemente, los vectores de rAAV suministrados posteriormente portan el mismo transgén que el primer vector de rAAV, pero los vectores administrados posteriormente contienen proteínas de cápside de fuentes (y con preferencia, serotipos diferentes) que difieren del primer vector. Por ejemplo, si un primer vector tiene proteínas de una cápside corregida en singletón, los vectores administrados posteriormente pueden tener proteínas de cápside seleccionadas entre el otro AAV, opcionalmente, procedente de otro serotipo o procedente de otro clado.

- 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 anfitrión. Un primer AAV puede portar una casete de expresión que es una primera pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un promotor y transgén, o una subunidad) y un segundo AAV puede portar una casete de expresión que es una segunda pieza de una construcción policistrónica (por ejemplo, un transgén o subunidad y una secuencia de poliA). Estas dos piezas de una construcción policistrónica concatamerizan *in vivo* para formar un genoma de vector simple que co-expresa los transgenes suministrados por el primer y el segundo AAVs. En tales 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.

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

- 45 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.

- 50 Los vectores son administrados en cantidades suficientes para transfectar las células y para proporcionar niveles suficientes de transferencia y expresión de gen para proporcionar un beneficio terapéutico sin efectos adversos indebidos, o con efectos fisiológicos médicamente aceptables, los cuales pueden ser determinados por los expertos en las artes médicas. Las vías de administración convencionales y farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitación, suministro directo a un órgano (por ejemplo, el hígado (opcionalmente a través de la arteria hepática) o el pulmón), oral, inhalación, intratraqueal, intraocular, intravenoso, intramuscular, subcutáneo, intradérmico, y otras rutas de administración parentales. Las rutas de administración pueden ser combinadas, si se desea.

Las dosificaciones de vector viral dependerán principalmente de factores tales como la condición que va a ser

tratada, el peso y el estado de salud del paciente, y por lo tanto pueden variar entre pacientes. Por ejemplo, una dosificación humana terapéuticamente eficaz del vector viral está por lo general comprendida en la gama de aproximadamente 0,1 ml a aproximadamente 100 ml, de solución que contiene concentraciones de  $1 \times 10^9$  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 TGF $\alpha$ , activinas, inhibinas, o cualquiera de las proteínas morfogénicas óseas (BMP) BMPs 1-15, uno cualquiera de la familia de factores de crecimiento de herogluína/neurogluína/neu factor de crecimiento (NDF), factor de crecimiento nérveo (NGF), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), neurotrofinas NT-3 y NT-4/5, factor neurotrófico ciliar (CNTF), factor neurotrófico derivado de línea celular glial (GDNF), neurturina, agrina, uno cualquiera de la familia de semaforinas/colapsinas, netri-1 y netrin-2, factor de crecimiento de hepatocito (HGF), efrinas, noggin, erizo sónico y tirosina hidroxilasa.

Otros productos de transgén útiles incluyen proteínas que regulan el sistema inmune incluyendo, sin limitación, citoquinas y linfoquinas tal como la trombopoyetina (TPO), interleuquinas (IL) IL-1 a IL-25 (incluyendo, por ejemplo, IL-2, IL-4, IL-12 e IL-18), proteína quimioatrayente de monocito, factor inhibidor de leucemia, factor de estimulación de colonia de granulocito-macrófago, ligando Fas, factores  $\alpha$  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 quiméricas, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple, receptores de célula T, receptores de célula T quiméricos, receptores de célula T de cadena simple, moléculas MHC de clase I y de clase II, así como inmunoglobulinas de diseño y moléculas de MHC. Los productos de gen útiles incluyen también proteínas reguladoras de complemento tal como proteínas reguladoras de complemento, proteína de cofactor de membrana (MCP), factor de aceleración de pudrición (DAF), CR1, CF2 y CD59.

Otros productos de gen útiles adicionales incluyen uno cualquiera de los receptores para hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, linfoquinas, proteínas reguladoras y proteínas de sistema inmune. La invención abarca receptores para regulación del colesterol y/o modulación de lípido, incluyendo el receptor de lipoproteína de baja densidad (LDL), el receptor de lipoproteína de alta densidad (HDL), el receptor de lipoproteína de muy baja densidad (VLDL), y receptores scavengers. La 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 transcarbamilasa, arginosuccinato sintetasa, arginosuccinato liasa, arginasa, fumarilacetato hidrolasa, fenilalanina hidroxilasa, alfa-1 antitripsina, glucosa-6-fosfatasa, fosfobilinógeno desaminasa, cistationa beta-sintasa, acetoácido descarboxilasa de cadena ramificada, albúmina, isovaleril-CoA deshidrogenasa, priponil CoA carboxilasa, metil malonil CoA mutasa, glutaril CoA deshidrogenasa, insulina, beta-glucosidasa, piruvato 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 quiméricos o híbridos que tienen una secuencia de aminoácido que se produce de forma no natural que contiene inserciones, supresiones o sustituciones de aminoácido. Por ejemplo, las inmunoglobulinas de diseño de cadena simple, podrían ser útiles en determinados pacientes inmunocomprometidos. Otros tipos de secuencia de gen que ocurre de forma no natural, incluyen moléculas antisentido y ácidos nucleicos catalíticos, tal como ribozimas, que podrían ser usadas para reducir la sobreexpresión de un objetivo.

La reducción y/o la modulación de la expresión de un gen es particularmente deseable para el tratamiento de condiciones hiperproliferativas caracterizadas por células hiperproliferantes, como son los cánceres y la psoriasis. Los polipéptidos objetivo incluyen los polipéptidos que se producen exclusivamente, o a niveles más altos, en células hiperproliferantes en comparación con células normales. Los antígenos objetivo incluyen polipéptidos codificados por oncogenes tales como myb, myc, fyn, y el gen de translocación bcr/abl, ras, src, P53, neu, trk y EGRF. Adicionalmente a los productos de oncogén, los polipéptidos objetivo para tratamientos anti-cáncer y regímenes protectores incluyen regiones variables de anticuerpos formados por linfomas de célula B y regiones variables de receptores de célula T de linfomas de célula T que, en 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 alphavirus, los cuales incluyen el virus de Sindbis, el virus de Ross River, y la encefalitis equina Venezolana, Eastern & Western, y los rubivirus, incluyendo el virus Rubella. La familia flaviviridae incluye el dengue, la fiebre amarilla, la encefalitis japonesa, la encefalitis de St. Louis, y los virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. Otros antígenos objetivo pueden ser generados a partir de la hepatitis C o de la familia coronavirus, la cual incluye un número de virus no humanos tal como el virus de la bronquitis infecciosa (aves de corral), el virus gastroentérico transmisible porcino (cerdo), el virus de la encefalomielite de hemaglutinina porcina (cerdo), el virus de la peritonitis infecciosa felina (gato), el coronavirus entérico felino (gato), el coronavirus canino (perro), y los coronavirus respiratorios humanos, los cuales pueden causar el resfriado común y/o la hepatitis no A, B o C, y los cuales incluyen la causa putativa del síndrome respiratorio repentino agudo (SARS). Dentro de la familia de coronavirus, los antígenos objetivo incluyen el E1 (también denominado M o proteína matriz), E2 (también denominado S o proteína de Spike), E3 (también denominado HE o hemaglutina-elterosa), glicoproteína (no presente en todos los coronavirus), o N (nucleocápside). Incluso otros antígenos pueden estar objetivados contra la familia arterivirus y la familia 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, morbilivirus, el cual incluye el sarampión y el moquillo canino, y neumovirus, el cual incluye el virus sincitial respiratorio. El virus de la influenza se clasifica dentro de la familia ortomixovirus y es una fuente adecuada de antígeno (por ejemplo, la proteína HA, la proteína N1). La familia bunyavirus incluye los géneros bunyavirus (encefalitis de California, La Crosse), flebovirus (fiebre del Valle del Rift), hantavirus (el puremala es un virus de la fiebre hemahagin), nairovirus (enfermedad de la oveja de Nairobi), y varios bungavirus no asignados. La familia arenavirus proporciona una fuente de antígenos frente a LCM y al virus de la fiebre de Lassa. Otra fuente de antígenos es la familia bornavirus. La familia reovirus incluye los géneros reovirus, rotavirus (el cual causa gastroenteritis aguda en niños), orbivirus, y cultivirus (fiebre de la garrapata de Colorado, Lebombo (humanos), encefalitis equina, lengua azul). La familia etrovirus incluye la subfamilia oncovirinal que abarca enfermedades humanas y veterinarias tales como el virus de la leucemia felina, HTLV I y HTLV II, lentivirinal (que incluye el VIH, el virus de la inmunodeficiencia del simio, el virus de la inmunodeficiencia felina, el virus de la anemia infecciosa equina, y espumavirinal).

Con respecto a al VIH y al VIS, se han descrito muchos antígenos adecuados y pueden ser fácilmente seleccionados. Ejemplos de antígenos de VIH y de VIS adecuados incluyen, sin limitación, las proteínas gag, pol, Vif, Vpx, VPR, Env, Tat y Rev, así como varios fragmentos de las mismas. Por ejemplo, fragmentos adecuados de la proteína envoltante (env) incluyen, por ejemplo, gp41, gp140 y gp 120. Adicionalmente, se ha descrito una diversidad de modificaciones en esos y otros antígenos de VIH y VIS. Antígenos adecuados para ese propósito son bien conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, se puede seleccionar una secuencia que codifique las gag, pol, Vif y Vpr, Env, Tat y Tev, entre otras proteínas. Véase, por ejemplo, la proteína gag modificada que se ha descrito en la Patente US núm. 5.972.596. Véase también las proteínas de VIH y de VIS descritas en D.H. Barouch et al., J. Virol., 75(5): 2462-2467 (Marzo de 2001), y R.R. Amara, et al., Science, 292: 69-74 (6 de Abril de 2001). Estas proteínas o subunidades de las mismas pueden ser suministradas por si solas, o en combinación por medio de vectores separados o desde un vector simple.

La familia papovavirus incluye la subfamilia poliomavirus virus BKU y JCU) y la subfamilia papilomavirus (asociados a cánceres o progresión maligna de papiloma). La familia adenovirus incluye virus (EX, AD7, ARD, O.B.) que causan enfermedad respiratoria y/o enteritis. La familia parvovirus incluye el parvovirus felino (enteritis felina), panleucopeniavirus felino, parvovirus canino, y parvovirus porcino. La familia herpesvirus incluye la subfamilia alfa herpesvirinae, la cual abarca los géneros simplexvirus (HSV I, HSV II), varicellovirus (pseudo-rabias, varicela zóster) y la subfamilia beta herpesvirinae, la cual incluye los géneros citomegalovirus (HCMV, muromegalovirus) y la subfamilia gamma herpesvirinae, la cual incluye los géneros linfocriptovirus, 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 Nipah. 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 pseudomonas, acinetobacterias y eikenella; melioidosis; salmonella; shigella; hemófilos; moraxella; *H. ducreyi* (que causa el cancroide); especies de brucella (brucelosis); *Frasicisella tularensis* (que causa la tularemia); *Yersinia pestis* (plaga), y otra yersinia (pasteurella); estreptobacilo moniliformis y spirillum; bacilos gram-positivos que incluyen listeria monocitogenes; erysipelothrix rhusiopathiae; *Corynebacterium diphtheria* (difteria); cólera; *B. anthracis* (ántrax); donovanosis (granuloma inguinal); y, bartonellosis. Las enfermedades causadas por bacterias anaerobias 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 (*Burkholderia mallei*); actinomicosis; nocardiosis; criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis; candidiasis, aspergilosis, y mucomicosis; esporotricosis; paracoccidioidomicosis, petriellidiosis, torulopsosis, micetoma y cromomicosis; y dermatofitosis. Las infecciones rickettsianas incluyen la fiebre del tifus, la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, la fiebre Q (*Coxiella burnetii*), y Rickettsialpox. Ejemplos de micoplasma e infecciones clamidiales incluyen: infecciones por mycoplasma pneumoniae; linfogranuloma venéreo; psitacosis; perinatal chlamydial. Las eucariotas 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; giardiasis; triquinosis; filariasis; esquistomosis; nematodos, trematodos o fasciolas; e infecciones de cestodos (tenia).

Muchos de esos organismos y/o de las toxinas producidas por los mismos han sido identificados por los Centros para Control de Enfermedades [(CDC), Departamento de Salud y de Servicios Humanos, USA], como agentes que tienen potencial para su uso en ataques biológicos. Por ejemplo, algunos de esos agentes biológicos incluyen el *Bacillus anthracis* (ántrax), el *Clostridium botulinum* y su toxina (botulismo), el *Yersinia pestis* (plaga), la variola mayor (viruela), la *Francisella tularensis* (tularemia), y las fiebres hemorrágicas virales [filovirus, por ejemplo Ébola, Marburg y arenavirus [por ejemplo, Lassa, Machupo]], todos los cuales están actualmente clasificados como Agentes de Categoría A; *Coxiella burnetti* (fiebre Q); especies de bruxella (brucelosis), *Burkholderia mallit* (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 (*Rickettsia powazekii*) y encefalitis viral (alfavirus, por ejemplo, encefalitis equina Venezolana; encefalitis equina Eastern; encefalitis equina Western), todos los cuales están actualmente clasificados como agentes de Categoría B; y virus Nipán y hantavirus, los cuales están actualmente clasificados como agentes de Categoría C. Adicionalmente, otros organismos, que están clasificados de ese modo o clasificados de forma diferente, pueden ser identificados y/o usados para tal propósito en el futuro. Se comprenderá fácilmente que los vectores virales y otras construcciones descritas en la presente memoria son útiles para el suministro de antígenos a partir de esos organismos, virus, sus toxinas u otros subproductos, los cuales impedirán y/o tratarán la infección u otras reacciones adversas con esos agentes biológicos.

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

Así, el vector viral recombinante derivado de rAAV 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 desee. Técnicas adecuadas para transfección, cultivo celular, purificación y aislamiento, son bien conocidas por los expertos en la materia.

Los ejemplos que siguen ilustran varios aspectos y realizaciones de la invención.

#### Ejemplo 1

De acuerdo con el método descrito con anterioridad, las secuencias de AAV han sido identificadas como dotadas de singletons, 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 ara 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)	Sitios Mutados				Clado
cy5	24					
Cy5R1		G13D				D
Cy5R2		G13D	D403N			D
Cy5R3		G13D	D403N	R51K		D
Cy5R4		G13D	D403N	R51K	N158K + P161Q	D
rh.13	26					D
Rh.13R		E538K				D
Rh37	40					D
Rh37R2		E634K	T207M			D
Rh.2	39					E
rh.2R		V6511				E
rh.8	41					
rh.8R		D531E				
Rh.48	44					
Rh.48.1		K217E				B
Rh.48.2		S304N				B
Rh.48.1.2		K217E	S304N			B
Hu.44	45					A
Hu.44R1		E137K				A
Hu.44R2		E137K	P446L			A
Hu.44R3		E137K	P446L	G609D		A
Rh32/33	2					
Hu.29	42					B
Hu.29R		G396E				B
Ch.5	46					
Ch.5R1		T611I				
rh.67	47					D
rh.58	48			S653N		E
Rh.64	43					E
Rh64R1		R697W				E
Rh64R2		R697W	V686E			E
AAV6	29					A
AAV6.2		F129L				A
AAV6.1		K531E				A
AAV6.12		F129L	K531E			A

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

### Ejemplo 2

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

El fenotipo de empaquetamiento se considera insuficiente cuando su título es inferior a  $1 \times 10^{11}$  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.

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

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

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

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

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

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

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

A partir del subconjunto inicial de 5 clones, fueron transducidas 3 células productivamente. Dos clones fueron inhábiles para producir cualquier expresión de eGFP en esta disposición. Lo más probable es que esto se deba a un

defecto en el empaquetamiento del vector que no pudo ser pronosticado por la aproximación de singletón.

El método 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 usandoseudotipado 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 pseudotipadas 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  $\beta$ -actina de pollo (CB), la  $\alpha$ 1-antitripsina (A1AT) humana, la ITR 3' de AAV2), o ya sea la casete de expresión CB.nLacZ (es decir, la ITR 5' de AAV2, la  $\beta$ -galactosidasa localizada nuclear (nLacZ), la ITR 3' de AAV2) en las cápsides descritas con anterioridad. De forma resumida, 50  $\mu$ l de esos vectores corregidos en singletón o libres de singletón fueron co-instilados ( $1 \times 10^{11}$  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  $\alpha$ 1-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  $\beta$ -galactosidasa a partir de homogenato 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 homogenato 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

145		150		155		160
Lys Gly Lys Gln Pro	Ala Lys Lys Arg	Leu Asn Phe Glu Glu Asp Thr				
	165		170			175
Gly Ala Gly Asp	Gly Pro Pro Glu Gly	Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser				
	180		185		190	
Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala	Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala					
	195		200		205	
Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val	Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys					
	210		215		220	
Asp Ser Thr Trp Ser	Glu Gly Lys Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr					
	225		230		235	240
Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His	Leu Tyr Leu Arg Leu Gly Thr					
	245		250		255	
Thr Ser Asn Ser Asn Thr Tyr Asn Gly	Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr					
	260		265		270	
Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys	His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln					
	275		280		285	
Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Leu Arg Pro	Lys Ala Met Arg Val					
	290		295		300	
Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu						
	305		310		315	320
Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp						
	325		330		335	
Ser Ser Tyr Glu Leu Pro Tyr Val Met Asp Ala Gly Gln Glu Gly Ser						
	340		345		350	
Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr						
	355		360		365	
Cys Gly Ile Val Thr Gly Glu Asn Gln Asn Gln Thr Asp Arg Asn Ala						
	370		375		380	
Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn						
	385		390		395	400
Asn Phe Glu Met Ala Tyr Asn Phe Glu Lys Val Pro Phe His Ser Met						
	405		410		415	

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
65 70 75 80  
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
85 90 95  
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
100 105 110  
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
115 120 125  
Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
130 135 140  
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile  
145 150 155 160  
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln





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

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

<210> 6

<211> 736

<212> PRT

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

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

```

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

```

```

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

```

<210> 8  
 <211> 2187  
 <212> ADN  
 5 <213> Ácido nucleico de cy.5  
 <400> 8

```

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

```

```

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

```

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

5

<400> 9

```

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

```



```

ggaaagaaga gaccggtaga gccatcacc cagcgttctc cagactcctc tacgggcatc 480
ggcaagaaag gccagcagcc cgcgaaaaag agactcaact ttgggcagac tggcgactca 540
gagtcagtgc ccgaccctca accaatcggg gaaccccccg caggccccctc tgggtctggga 600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgcgcgac 660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc 720
atcaccacca gcaccgaac ctggggccctc cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa 780
atctccaacg ggacttcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc 840
ccctgggggt attttgactt taacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag 900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg cccaagagac tcaacttcaa gctcttcaac 960
atccagggtc aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc 1020
agcacgattc aggtctttac ggactcggaa taccagctcc cgtacgtcct cggctctgcg 1080
caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcctca gtacgggtac 1140
ctgactctga acaatggcag tcaggccgtg ggccgttctc ctttctactg cctggagtac 1200
tttccttctc aaatgctgag aacgggcaac aactttgagt tcagctacca gtttgaggac 1260
gtgccttttc acagcagcta cgcgcacagc caaagcctgg accggctgat gaacccccctc 1320
atcgaccagt acctgtacta cctgtctcgg actcagtcca cgggaggtac cgcaggaact 1380
cagcagttgc tattttctca ggccgggcct aataacatgt cggctcaggc caaaaactgg 1440
ctacccgggc cctgctaccg gcagcaacgc gtctccacga cactgtcgca aaataacaac 1500
agcaactttg cctggaccgg tgccaccaag tatcatctga atggcagaga ctctctggta 1560
aatcccggtg tcgctatggc aaccacaaag gacgacgaag agcgattttt tccgtccagc 1620
ggagtcttaa tgtttgggaa acagggagct ggaaaagaca acgtggacta tagcagcgtt 1680
atgctaacca gtgaggaaga aattaaaacc accaaccagc tggccacaga acagtacggc 1740
gtggtggccg ataacctgca acagcaaaac gccgctccta ttgtaggggc cgtcaacagt 1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca gggctctatc 1860
tgggccaaga ttctcacac ggacggaaac ttctatccct cgcgctgat gggaggcttt 1920
ggactgaaac acccgctcc tcagatcctg attaagaata cacctgttcc cgcggatcct 1980
ccaactacct tcagtcaagc taagctggcg tcgttcatca cgcagtacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaagaaaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
attcaataca ctccaacta ctacaaatct acaaattgtg actttgctgt taacacagat 2160
ggcacttatt ctgagcctcg ccccatcggc acccgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

<210> 10

<211> 2187

<212> ADN

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

<400> 10



atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaaccctaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggagagc cgggtcaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
aagcagctcg agcaggggga caaccctgtac ctcaagtaca accacgccga cggcgagttt	300
caggagcgtc ttcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttcag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gacctataga atccccgac tcctccacgg gcatcggcaa gaaaggccag	480
cagcccgtc aaaagaagct caactttggg cagactggcg actcagagtc agtgcccgac	540
ccccaacctc tcggagaacc tcccgcgcg ccctcaggtc tgggatctgg tacaatggct	600
gcaggcgggtg gcgcaccaat ggcagacaat aacgaaggcg ccgacggagt gggtaatgcc	660
tccggaaatt ggcattgcga ttccacatgg ctgggcgaca ggtcatcac caccagcacc	720
cgcacctggg ccctgcccac ctacaacaac cacctctaca agcagatata aagtcagagc	780
ggggctacca acgacaacca cttcttcggc tacagcacc cctggggcta ttttgacttc	840
aacagattcc actgccactt ctcaccacgt gactggcagc gactcatcaa caacaactgg	900
ggattccggc ccagaaagct gcggttcaag ttgttcaaca tccagggtcaa ggaggtcacg	960
acgaacgacg gcgttacgac catcgctaata aaccttacc aacgattca ggtcttctcg	1020
gactcggagt accaactgcc gtacgtcctc ggctctgcgc accagggctg cctccctccg	1080
ttccctgagg acgtgttcat gattcctcag tacggatata tgactctaaa caacggcagt	1140
cagtctgtgg gacgttcctc cttctactgc ctggagtact ttccttctca gatgctgaga	1200
acgggcaata actttgaatt cagctacacc tttagggaag tgcctttcca cagcagctat	1260
gcgcacagcc agagcctgga ccggctgatg aatccccctca tcgaccagta cctgtactac	1320
ctggcccgga cccagagcac tacgggggtcc acaaggagc tgcagttcca tcaggctggg	1380
cccaacacca tggccgagca atcaaagaac tggctgcccg gaccctgtta tcggcagcag	1440
agactgtcaa aaaacataga cagcaacaac aacagtaact ttgcctggac cggggccact	1500
aaataccatc tgaatggtag aaattcatta accaaccggg gcgtagccat ggccaccaac	1560
aaggacgacg aggaccagtt ctttcccatc aacggagtg cgtgttttgg cgaaacgggg	1620
gctgccaaca agacaacgct ggaaaacgtg ctaatgacca gcgaggagga gatcaaaacc	1680
accaatcccc tggctacaga agaatacggg gtgggtctcca gcaacctgca atcgtctacg	1740
gccggacccc agacacagac tgtcaacagc cagggggctc tgcccggcat ggtctggcag	1800
aaccgggacg tgtacctgca gggccccatc tggggcaaaa ttccctcacac ggacggcaac	1860
tttaccctgt cttccctgat gggcggattt ggactcaaac acccgctcc tcaaattctc	1920

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

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

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

```

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

```

<210> 12  
 <211> 2211  
 <212> ADN  
 5 <213> Serotipo 3 de virus adeno-asociado  
 <400> 12

```

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

```

```

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

```

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

```

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

```

```

aagacaggcc agcagcccg ctaaaagaga ctcaattttg gtcagactgg cgactcagag 540
tcagtccccg acccacaacc tctcggagaa cctccagcaa cccccgctgc tgtgggacct 600
actacaatgg cttcaggcgg tggcgcacca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
gtgggtaatg cctcaggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcatac 720
accaccagca cccgaacatg ggcccttgccc acctataaca accacctcta caagcaaatac 780
tccagtgcctt caacgggggc cagcaacgac aaccactact tcggctacag cccccctgg 840
gggtattttg atttcaacag attccactgc catttctcac cacgtgactg gcagcgactc 900
atcaacaaca attgggggatt ccggcccaag agactcaact tcaagctctt caacatccaa 960
gtcaaggagg tcacgacgaa tgatggcgtc acgaccatcg ctaataacct taccagcacg 1020
gttcaagtct tctcggactc ggagtaccag ttgccgtacg tcctcggctc tgcgcaccag 1080
ggctgcctcc ctccgttccc ggcggacgtg ttcattgattc cgcagtacgg ctacctaacg 1140
ctcaacaatg gcagccaggc agtgggacgg tcatcctttt actgcctgga atatttccca 1200
tcgcagatgc tgagaacggg caataacttt accttcagct acaccttcga ggacgtgcct 1260
ttccacagca gctacgcgca cagccagagc ctggaccggc tgatgaatcc tctcatcgac 1320
cagtacctgt attacctgaa cagaactcag aatcagtcgg gaagtgccta aaacaaggac 1380
ttgctgttta gccgggggtc tccagctggc atgtctgttc agcccaaaaa ctggctacct 1440
ggaccctgtt accggcagca gcgcgtttct aaaacaaaaa cagacaacaa caacagcaac 1500
tttacctgga ctggtgcttc aaaatataac cttaatgggc gtgaatctat aatcaaccct 1560
ggcactgcta tggcctcaca caaagacgac aaagacaagt tctttcccat gagcgggtgc 1620
atgatttttg gaaaggagag cgccggagct tcaaacactg cattggacaa tgtcatgac 1680
acagacgaag aggaaatcaa agccactaac cccgtggcca ccgaaagatt tgggactgtg 1740
gcagtcaatc tccagagcag cagcacagac cctgcgaccg gagatgtgca tgttatggga 1800
gccttacctg gaatggtgtg gcaagacaga gacgtatacc tgcagggtcc tatttgggcc 1860
aaaattcctc acacggatgg acactttcac ccgtctcctc tcatgggcgg ctttggactt 1920
aagcaccgc ctcctcagat cctcatcaaa aacacgcctg ttcttgcgaa tcctccggca 1980
gagttttcgg ctacaaagtt tgcttcattc atcaccagc attccacagg acaagtgcg 2040
gtggagattg aatgggagct gcagaaagaa aacagcaaac gctggaatcc cgaagtgcg 2100
tatacatcta actatgcaaa atctgccaac gttgatttca ctgtggacaa caatggactt 2160
tatactgagc ctgcgcccat tggcaccgt tacctacccc gtcccctg 2208

```

- <210> 14
- <211> 2214
- <212> ADN
- 5 <213> Serotipo 7 de virus adeno-asociado
- <400> 14



atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac	120
aacggccggg gtctgggtgct tcttggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggggagc cctgcaacgc ggcggacgca gcgccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtcattt gggggcaacc tcgggagagc agtcttcag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct	420
gcaaagaaga gaccggtaga gccgtcacct cagcgttccc ccgactcctc cacgggcatc	480
ggcaagaaag gccagcagcc cgccagaaaag agactcaatt tcggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtc ccgacctca acctctcgga gaacctccag cagcgccctc tagtgtggga	600
tctggtacag tggctgcagg cgggtggcgca ccaatggcag acaataacga aggtgccgac	660
ggagtgggta atgcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
attaccacca gcacccgaac ctgggccctg 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 ctcggaatac cagctgccgt acgtcctcgg ctctgcgcac	1080
cagggctgcc tgctccgtt cccggcggac gtcttcatga ttcttcagta cggctacctg	1140
actctcaaca atggcagtc gtctgtggga cgttcctcct tctactgcct ggagtacttc	1200
ccctctcaga tgctgagaac gggcaacaac tttgagttca gctacagctt cgaggacgtg	1260
cctttccaca gcagctacgc acacagccag agcctggacc ggctgatgaa tccccatc	1320
gaccagtact tgtactacct ggccagaaca cagagtaacc caggaggcac agctggcaat	1380
cgggaactgc agttttacca gggcgggcct tcaactatgg ccgaacaagc caagaattgg	1440
ttacctggac cttgcttccg gcaacaaaga gtctccaaaa cgctggatca aaacaacaac	1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcacctga acggcagaaa ctctgttggt	1560
aatcccggcg tcgccatggc aactcacaag gacgacgagg accgcttttt cccatccagc	1620
ggagtctga tttttggaaa aactggagca actaacaaaa ctacattgga aaatgtgta	1680
atgacaaatg aagaagaaat tcgtcctact aatcctgtag ccacggaaga atacgggata	1740
gtcagcagca acttacaagc ggctaatact gcagcccaga cacaagttgt caacaaccag	1800
ggagccttac ctggcatggg ctggcagaac cgggacgtgt acctgcaggg tcccatctgg	1860
gccaagattc ctcacacgga tggcaacttt caccgcgtct ctttgatggg cggctttgga	1920

cttaaacatc	cgctctctca	gacctctgac	aagaacactc	ccgttcccgc	taatctctcg	1980
gaggtgttta	ctcttgccaa	gtttgtctcg	ttcatcacac	agtacagcac	cggacaagtc	2040
agcgtggaaa	tcgagtggga	gctgcagaag	gaaaacagca	agcgttgga	cccggagatt	2100
cagtacacct	ccaactttga	aaagcagact	ggtgtggact	ttgccgttga	cagccagggt	2160
gtttactctg	agcctcgccc	tattggcact	cgttacctca	cccgtaatct	gtaa	2214

<210> 15  
 <211> 2217  
 <212> ADN  
 5 <213> Serotipo 8 de virus adeno-asociado  
 <400> 15

atggctgccg	atggttatct	tccagattgg	ctcgaggaca	acctctctga	gggcattcgc	60
gagtggtggg	cgctgaaacc	tggagccccg	aagcccaaag	ccaaccagca	aaagcaggac	120
gacggccggg	gtctggtgct	tcctggctac	aagtacctcg	gaccttcaa	cggactcgac	180
aagggggagc	ccgtcaacgc	ggcggacgca	gcggccctcg	agcacgacaa	ggcctacgac	240
cagcagctgc	aggcgggtga	caatccgtac	ctgcggtata	accacgccga	cgccgagttt	300
caggagcgtc	tgcaagaaga	tacgtctttt	gggggcaacc	tcgggcgagc	agtcttccag	360
gccaagaagc	gggttctcga	acctctcggg	ctggttgagg	aaggcgctaa	gacggctcct	420
ggaaagaaga	gaccggtaga	gccatcaccc	cagcgttctc	cagactcctc	tacgggcac	480
ggcaagaaag	gccaacagcc	cgccagaaaa	agactcaatt	ttggtcagac	tggcgactca	540
gagtcagttc	cagacctca	acctctcgga	gaacctccag	cagcgccctc	tgggtgtggga	600
cctaatacaa	tggctgcagg	cggtggcgca	ccaatggcag	acaataacga	aggcgccgac	660
ggagtgggta	gttctctggg	aaattggcat	tgcgattcca	catggctggg	cgacagagtc	720
atcaccacca	gcacccgaac	ctgggcccctg	cccacctaca	acaaccacct	ctacaagcaa	780
atctccaacg	ggacatcggg	aggagccacc	aacgacaaca	cctacttcgg	ctacagcacc	840
ccctgggggt	atcttgactt	taacagattc	cactgccact	tttcaccacg	tgactggcag	900
cgactcatca	acaacaactg	gggattccgg	ccaagagac	tcagcttcaa	gctcttcaac	960
atccagggtca	aggaggtcac	gcagaatgaa	ggcarcaaga	ccatcgccaa	taacctcacc	1020
agcaccatcc	agggtgttac	ggactcggag	taccagctgc	cgtagcttct	cggctctgcc	1080
caccagggct	gcctgcctcc	gttcccggcg	gacgtgttca	tgattcccca	gtacggctac	1140
ctaactca	acaacggtag	tcaggccgtg	ggacgctcct	ccttctactg	cctggaatac	1200
tttcttctgc	agatgctgag	aaccggcaac	aacttccagt	ttacttacac	cttcgaggac	1260
gtgcctttcc	acagcagcta	cgcccacagc	cagagcttgg	accggctgat	gaatcctctg	1320
attgaccagt	acctgtacta	cttgtctcgg	actcaaaca	caggaggcac	ggcaaatagc	1380
cagactctgg	gcttcagcca	agggtgggct	aatacaatgg	ccaatcaggc	aaagaactgg	1440

```

ctgccaggac cctgttaccg ccaacaacgc gtctcaacga caaccgggca aaacaacaat 1500
agcaactttg cctggactgc tgggaccaa taccatctga atggaagaaa ttcattggct 1560
aatcctggca tcgctatggc aacacacaaa gacgacgagg agcggttttt tcccagtaac 1620
gggatcctga tttttggcaa acaaaatgct gccagagaca atgcggatta cagcgatgtc 1680
atgctcacca gcgaggaaga aatcaaaacc actaaccctg tggctacaga ggaatacggc 1740
atcgtggcag ataacttgca gcagcaaaac acggctcctc aaattggaac tgtcaacagc 1800
cagggggcct tacccgggat ggtctggcag aaccgggacg tgtacctgca ggggtccatc 1860
tgggccaaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccaccctg ctccgctgat gggcggtttt 1920
ggcctgaaac atcctccgcc tcagatcctg atcaagaaca cgctgtacc tgcggatcct 1980
ccgaccacct tcaaccagtc aaagctgaac tctttcatca cgcaatacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaattgaatg ggagctgcag aaggaaaaca gcaagcgtg gaaccccgag 2100
atccagtaca cctccaacta ctacaaatct acaagtgtgg actttgctgt taatacagaa 2160
ggcgtgtact ctgaaccccg ccccatggc acccgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

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

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgggtgga agctcaaacc tgcccaccca ccaccaaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac 180
aaggagagac cgggtcaacga ggacagcgc gcggccctcg agcacgacaa ggcttacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccctgac ctcaagtaca accacgccga cgcgagttt 300
caggagcgcc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
gcaaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg agcctgttaa aacggctccg 420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctct gcggagccag actcctcctc gggaaaccgga 480
aaagcgggac agcagcctgc aagaaaaaga ttgaatttcg gtcagactgg agacgcagac 540
tccgtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctctggt tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga 660
gtgggtaatt ctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggcca cagagtcac 720
accaccagca cccgaacttg ggccctgccc acctacaaca accatctcta caagcaaata 780
tccagccaat caggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac cccttggggg 840
tatcttgact tcaacagatt ccaactgcc ttttcaccac gtgactggca aagactcatc 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcaacttca agctctttta cattcaagtc 960

```



```

aaagagggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgccataaaccttac cagcacgggt 1020
cagggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
tgctcccgc cgttcccagc agacgtcttc atgggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggga gtcaggcagt aggacgtctt tcattttact gcctggagta ctttcttctt 1200
cagatgctgc gtaccgaaa caactttacc ttcagctaca ctttgagga cgttcctttc 1260
cacagcagct acgtcacag ccagagtttg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcggaa ccaccacgca gtccaggctt 1380
cagttttctc aggcgggagc aagtgcatt cgggaccagt ctaggaactg gcttcttga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acatctgcgg ataacaaca cagtgaatac 1500
tcgtggactg gagctacaa gtaccacctc aatggcagag actctctggg gaatccgggc 1560
ccggccatgg ccagccaca ggacgatgaa gaaaagtgtt ttcctcagag cggggttctc 1620
atctttggga agcaaggctc agagaaaaca aatgtggaca ttgaaaagg catgattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctgc agggcggcaa cacacaagca gctaccgag atgtcaacac acaaggcgtt 1800
cttcaggca tggcttgga ggacagagac gtgtacctgc aggggccc atctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca tttcacccc tctcccctca tgggcggatt cggacttaaa 1920
caccctctc cacagattct catcaagaac accccggtac ctgcgaatcc ttcgaccacc 1980
ttcagtgcgg caaagtttg tttttcatc acacagtatt ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatccga gatccagtac 2100
acttccaact acaacaaatc tgtaaatgtg gactttactg ttgacactaa tggcgtgtat 2160
tcagagctc gccccattgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

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

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca ctctctctga aggaataaga 60
cagtgggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac 120
gacagcaggg gtcttggtct tctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aagggagagc cgggtcaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgaca ggcctacgac 240
cggcagctcg acagcggaga caaccgtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagttt 300
caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag 360
gccaaaaaga ggattcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg 420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctctc gcggagccag actcctctc gggaaccgga 480

```

```

aaagcgggcc agcagcctgc aagaaagaga ttgaattttg gtcagactgg agacgcagac 540
tcagtacctg acccccagcc tctcggacag ccaccagcag cccctcttgg tctgggaact 600
aatacgatgg cttcaggcag tggcgcacca atggcagaca ataacgaggg cgccgacgga 660
gtgggtaatt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggatgggcga cagagtcac 720
accaccagca cccgcacctg ggccctgccc acctacaaca accatctgta caagcaaatac 780
tccagccagt ctggagccag caacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg 840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttctccccac gtgactggca aagactcatc 900
aacaacaact ggggattccg gcccaagaga ctcagcttca agctctttta cattcaagtc 960
aaagagggtca cgcagaatga cggtagcagc acgatttgcca ataaccttac cagcacgggt 1020
cagggtgttta ctgactcgga gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga 1080
tgccctccgc cgttcccagc agacgtcttc atggtgccac agtatggata cctcaccctg 1140
aacaacggca gtcaggcggg aggacgtctt tccttttact gcctggagta ctttccttct 1200
cagatgcttc gtaccggaaa caactttacc ttcagctaca cttttgaaga cgttcctttc 1260
catagcagct acgtcacag ccaaagtctg gaccgtctca tgaatcctct catcgaccag 1320
tacctgtatt acttgagcag aacaaacact ccaagcggaa ccaccacgat gtccaggctt 1380
cagttttctc aggccggagc aagtgcattt cgggaccagt ctagaaactg gcttcctgga 1440
ccctgttacc gccagcagcg agtatcaaag acagctgcgg acaacaacaa cagtgattac 1500
tcgtggactg gagctaccaa gtaccacctc aatggaagag actctctggt gaatccgggc 1560
ccagctatgg ccagccacaa ggacgatgaa gaaaaatatt ttcctcagag cggggttctc 1620
atctttggaa aacaagactc gggaaaaact aatgtggaca ttgaaaagggt tatgattaca 1680
gacgaagagg aaatcaggac caccaatccc gtggctacgg agcagtatgg ttctgtatct 1740
accaacctcc agagcggcaa cacacaagca gctacctcag atgtcaacac araaggcggt 1800
cttcaggca tggctctggca ggacagagac gtgtacctgc agggggccat ctgggcaaag 1860
attccacaca cggacggaca ttttcacccc tctcccctca tgggcggatt cggacttaaa 1920
caccctctc cacaattct catcaagaac accccggtag ctgcgaatcc ttcgaccact 1980
ttcagtgcgg caaagtttgc ttccttcac acacagtact ccacggggca ggtcagcgtg 2040
gagatcgagt gggagctgca gaaggagaac agcaaacgct ggaatcccga aattcagtac 2100
acttccaact acaacaaata tgtaaatgtg gactttactg tggacactaa tgggtgtgtat 2160
tcagagcctc gcccatttgg caccagatac ctgactcgta atctgtaa 2208

```

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

atggctgctg acggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc	60
gagtgggtggg acctgaaacc tggagcccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtgct tcctggctac aagtacctcg gaccttcaa cggactcgac	180
aaggggggagc ccgtaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cagcagctca aagcgggtga caatccgtac ctgcggtata accacgccga cgccgagttt	300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcgggcgagc agtcttccag	360
gccaagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aagctgctaa gacggctcct	420
ggaaagaaga gaccggtaga accgtcacct cagcgttccc ccgactcctc caggggcatc	480
ggcaagaaag gccagcagcc cgtaaaaaag agactgaact ttggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtcc ccgacctca accaatcgga gaaccaccag caggccccctc tggctcggga	600
tctggtacaa tggctgcagg cgggtggcgt ccaatggcag acaataacga aggcgccgac	660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
atcaccacca gacccgaac ctgggccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc	840
ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccag tgactggcag	900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac	960
atccaggtca aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc	1020
agcacgattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctccgcg	1080
caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac	1140
cttacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttccct ctttctactg cctggaatat	1200
tttccatctc aaatgctgcg aactggaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac	1260
gtgcctttcc acagcagcta cgacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc	1320
atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagttca caggaggaac tcaaggtagc	1380
cagcaattgt tattttctca agctgggcct gcaaacatgt cggctcaggc taagaactgg	1440
ctacctggac cttgtaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgca aaacaacaac	1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcacctga acggaagaga ctctttggta	1560
aatcccgggtg tcgccatggc aaccacaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgagt	1620
ggagtccctga tgttcggaaa acagggtgct ggaagagaca atgtggacta cagcagcggt	1680
atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacggg	1740
gtggtggctg acaacttgca gcaaaccaat acagggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc	1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca gggctccatc	1860
tgggccaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccacctt caccgctaata gggaggattt	1920
ggactgaagc acccacctcc tcagatcctg atcaagaaca cgccggtagc tgcggatcct	1980

ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag	2040
gtcagcgtgg aaatcgagt ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaacccagag	2100
attcagtaca cttcaacta ctacaaatct acaaatgtgg actttgctgt caatacagag	2160
ggaacttatt ctgagcctcg ccccatgtgt actcgttacc tcacccgtaa tctgtaa	2217

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

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctccaggaca ctctctctga aggaataaga	60
cagtgggtgga agctcaaacc tggcccacca ccaccaaagc ccgcagagcg gcataaggac	120
gacagcaggg gtcttgtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aagggagagc cggtaacga ggcagacgcc gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac	240
cggcagctcg acagcggaga caaccggtac ctcaagtaca accacgccga cgcggagtct	300
caggagcgtc ttaaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggacgagc agtcttccag	360
gcgaaaaaga gggttcttga acctctgggc ctggttgagg aacctgttaa gacggctccg	420
ggaaaaaaga ggccggtaga gcactctcct gcggagccag actcctcctc gggaaccgga	480
aaagcgggcc agcagcctgc aagaaaaaga ctgaatttcg gtcagactgg agacgcagac	540
tccgtacctg acccccagcc tctcagacag ccaccagcag ccccccacag tttgggatct	600
actacaatgg ctacaggcag tggcgacca atggcagaca ataacgaggg tgccgatgga	660
gtgggtaatt cctcaggaaa ttggcattgc gattcccaat ggctgggcga cagagtcac	720
accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accaccttta caagcaaatc	780
tccagccaat caggagcctc aaacgacaac cactactttg gctacagcac cccctggggg	840
tattttgact tcaacagatt ccactgccac ttttcaccac gtgactggca aagactcatc	900
aacaacaact ggggattccg acccaagaga ctcaacttca agctctttta cattcaagtc	960
aaagaggtca cgcagaatga cggtagcagc acgattgcc aataaccttac cagcacgggt	1020
caggtgttta ctgactcggg gtaccagctc ccgtacgtcc tcggctcggc gcatcaagga	1080
tgccctccgc cgtttccagc ggacgtcttc atgggtccac agtatggata cctcaccctg	1140
aacaacggga gtcaggcggg aggacgtctt tccttttact gcctggagta ctttccttct	1200
cagatgctgc gtactggaaa caactttcag ttacagctaca cttttgaaga cgtgcctttc	1260
cacagcagct acgctcacag ccagagtttg gatcggctga tgaatcctct gatcgaccag	1320
tacctgtatt atctaaacag aacacaaaca gctagtggaa ctacagcagtc tcggctactg	1380
tttagccaag ctggaccac aagcatgtct cttcaagcta aaaactggct gcctggaccg	1440
tgttatcgcc agcagcgttt gtcaaagcag gcaaacgaca acaacaacag caactttccc	1500

tggactggag ctaccaagta ctacctcaat ggcagagact ctttggtgaa cccgggcccgc	1560
gccatggcca gccacaagga cgatgaagaa aagtttttcc ccatgcatgg aaccctaata	1620
tttggtaaag aaggaacaaa tgctaccaac gcggaattgg aaaatgtcat gattacagat	1680
gaagaggaaa tcaggaccac caatcccgtg gctacagagc agtacggata tgtgtcaa	1740
aatttgcaaa actcaaatac tgctgcaagt actgaaactg tgaatcacca aggagcatta	1800
cctggatatg tggtggcagga tcgagacgtg tacctgcagg gacccatttg ggccaagatt	1860
cctcacaccg atggacactt tcctccttct ccactgatgg gaggttttgg actcaa	1920
ccgcctctc agattatgat caaaaacact cccgttccag ccaatcctcc cacaaacttc	1980
agttctgcca agtttgcttc cttcatcaca cagtattcca cgggacaggc cagcgtggag	2040
atcgagtggg agctgcagaa ggagaacagc aaacgctgga atcccgaat tcagtacact	2100
tccaactaca acaaatctgt taatgtggac ttactgtgg 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
gagtgggtggg acctgaaacc tggagcccc aagcccaagg ccaaccagca gaagcaggac	120
gacggccggg gtctgggtgct tcctgggtac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac	180
aaggggggagc 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 cacgggcattc	480
ggcaagaaag gccagcagcc cgctaaaaag agactgaact ttgggtcagac tggcgactca	540
gagtcagtcc ccgaccctca accaatcgga gaaccaccag caggccccctc tgggtctggga	600
tctggtacaa tggctgcagg cggtggcgct ccaatggcag acaataacga aggcgccgac	660
ggagtgggta gttcctcagg aaattggcat tgcgattcca catggctggg cgacagagtc	720
atcaccacca gcacccgaac ctgggcccctg cccacctaca acaaccacct ctacaagcaa	780
atatccaatg ggacatcggg aggaagcacc aacgacaaca cctacttcgg ctacagcacc	840
ccctgggggt attttgactt caacagattc cactgccact tctcaccacg tgactggcag	900
cgactcatca acaacaactg gggattccgg ccaaaaagac tcagcttcaa gctcttcaac	960
atccagggtca aggaggtcac gcagaatgaa ggcaccaaga ccatcgccaa taaccttacc	1020



```

agcacgattc aggtatttac ggactcggaa taccagctgc cgtacgtcct cggctccgcg 1080
caccagggct gcctgcctcc gttcccggcg gacgtcttca tgattcccca gtacggctac 1140
cttacactga acaatggaag tcaagccgta ggccgttcct ccttctactg cctggaatat 1200
tttccatctc aaatgctgcg aactggaaaac aattttgaat tcagctacac cttcgaggac 1260
gtgcctttcc acagcagcta cgcacacagc cagagcttgg accgactgat gaatcctctc 1320
atcgaccagt acctgtacta cttatccaga actcagttca caggaggaac tcaaggtagc 1380
cagcaattgt tattttctca agctgggcct gcaaacaatgt cggctcaggc taagaactgg 1440
ctacctggac cttgctaccg gcagcagcga gtctctacga cactgtcgca aaacaacaac 1500
agcaactttg cttggactgg tgccaccaa tatcacctga acggaagaga ctttttggtg 1560
aatcccggtg tcgccatggc aaccacacaag gacgacgagg aacgcttctt cccgtcgagt 1620
ggagtcctga tgtttggaag acaggggtgct ggaagagaca atgtggacta cagcagcggt 1680
atgctaacca gcgaagaaga aattaaaacc actaaccctg tagccacaga acaatacggg 1740
gtggtggctg ataacttgca gcaaaccaat acggggccta ttgtgggaaa tgtcaacagc 1800
caaggagcct tacctggcat ggtctggcag aaccgagacg tgtacctgca ggggtccatc 1860
tgggccaaga ttcttcacac ggacggcaac ttccaccctt caccgctaata gggaggattt 1920
ggactgaagc acccacctcc tcagatcctg atcaagaaca cgccgggtacc tgcggatcct 1980
ccaacaacgt tcagccaggc gaaattggct tccttcatta cgcagtacag caccggacag 2040
gtcagcgtgg aaatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaaacgctg gaaccagag 2100
attcagtaca cttcaacta ctacaaatct acaaagtgg actttgctgt caatacagag 2160
ggaacttatt ctgagcctcg ccccatgggt actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

```

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

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60
gagtgggtggg acttgaaacc tggagccccg aaacccaaag ccaaccagca aaagcaggac 120
gacggccggg gcctgggtgt tcctggctac aagtacctcg gacccttcaa cggactcgac 180
aaggggggagc cgtcaacgc ggcggacgca gcggccctcg agcacgacaa ggcctacgac 240
cagcagctcg aagcgggtga caatccgtac ctgcgggtata accacgccga cgccgagttt 300
caggagcgtc tgcaagaaga tacgtctttt gggggcaacc tcggggcagc agtcttccag 360
gccagaagc gggttctcga acctctcggg ctggttgagg aaggcgctaa gacggctcct 420
ggaaagaaga gaccagtaga gcagtcaccc caagaaccag actcctctc gggcatcggc 480
aagaaaggcc aacagccgc cagaaaaaga ctcaattttg gccagactgg cgactcagag 540

```

```

tcagttccag accctcaacc tctcggagaa cctccagcag cgcctctctg tgtgggacct 600
aatacaatgg ctgcaggcgg tggcgaccca atggcagaca ataacgaagg cgccgacgga 660
gtgggtagtt cctcgggaaa ttggcattgc gattccacat ggctgggcga cagagtcac 720
accaccagca cccgaacctg ggccctgccc acctacaaca accacctcta caagcaaatac 780
tccaacggga catcgggagg agccaccaac gacaacacct acttcggcta cagcaccccc 840
tggggggtatt ttgactttaa cagattccac tgccactttt caccacgtga ctggcagcga 900
ctcatcaaca acaactgggg attccggccc aagagactca gcttcaagct cttcaacatc 960
caggtcaagg aggtcacgca gaatgaaggc accaagacca tcgccataa cctcaccagc 1020
accatccagg tgtttacgga ctcggagtac cagctgccgt acgttctcgg ctctgcccac 1080
cagggctgcc tgcctccgtt cccggcggac gtgttcatga tccccagta cggctaccta 1140
aactcaaca acggtagtca ggccgtggga cgctcctcct tctactgcct ggaatacttt 1200
ccttcgcaga tgctgagaac cggaacaac ttccagttta cttacacctt cgaggacgtg 1260
cctttccaca gcagctacgc ccacagccag agcttggacc ggctgatgaa tcctctgatt 1320
gaccagtacc tgtactactt gtctcggact caaacaacag gaggcacggc aaatacgag 1380
actctgggct tcagccaagg tgggcctaata acaatggcca atcaggcaaa gaactggctg 1440
ccaggaccct gttaccgcca acaacgcgtc tcaacgacaa cggggcaaaa caacaatagc 1500
aactttgcct ggactgctgg gaccaaatac catctgaatg gaagaaattc attggctaata 1560
cctggcatcg ctatggcaac acacaaagac gacgaggagc gttttttccc agtaacggga 1620
tcctgttttt ggcaacaaaa tgctgccaga gacaatgcgg attacagcga tgctatgctc 1680
accagcgagg aagaaatcaa aaccactaac cctgtggcta cagaggaata cggtatcgtg 1740
gcagataact tgcagcagca aaacacggct cctcaaattg gaactgtcaa cagccagggg 1800
gccttaccgg gtatgggtctg gcagaaccgg gacgtgtacc tgcagggtcc catctgggcc 1860
aagattcctc acacggacgg caacttccac ccgtctccgc tgatgggcgg ctttggcctg 1920
aaacatcctc cgcctcagat cctgatcaag aacacgcctg tacctgcgga tcctccgacc 1980
accttcaacc agtcaaagct gaactctttc atcacgcaat acagcaccgg acaggtcagc 2040
gtggaaattg aatgggagct acagaaggaa aacagcaagc gctggaacct cgagatccag 2100
tacacctcca actactacaa atctacaagt gtggactttg ctgttaatac agaaggcgtg 2160
tactctgaac cccgccccat tggcaccctg tacctcacc gtaatctgta a 2211

```

&lt;210&gt; 22

&lt;211&gt; 2217

&lt;212&gt; ADN

5 &lt;213&gt; Virus adeno-asociado de Rhesus, rh.46

&lt;400&gt; 22

```

atggctgccg atggttatct tccagattgg ctcgaggaca acctctctga gggcattcgc 60

```

gagtgggtggg	acctgaaacc	tggagccccg	aaacccaaag	ccaaccagca	aaagcaggac	120
gacggccggg	gtctgggtgct	tcctggctac	aagtacctcg	gacccttcaa	cggactcgac	180
aagggggagc	ccgtcaacgc	ggcggacgca	gcgccctcg	agcacgacaa	ggcctacgac	240
cagcagctca	aagcgggtga	caatccgtac	ctgcggtata	atcacgccga	cgccgagttt	300
caggagcgtc	tgcaagaaga	tacgtctttt	gggggcaacc	tcgggagagc	agtcttccag	360
gccaagaagc	gggttctcga	acctctcggt	ctggttgagg	aaggcgctaa	gacggctcct	420
ggaaagaaga	gaccggtaga	gccgtcacca	cagcgttccc	ccgactcctc	cacgggcatc	480
ggcaagaaag	gccagcagcc	cgccagaaag	agactcaatt	tcggtcagac	tggcgactca	540
gagtcagtcc	ccgacctca	acctatcgga	gaacctccag	cagcgccctc	tagtgtggga	600
tctgggtacaa	tggctgcagg	cgggtggcgca	ccaatggcag	acaataacga	aggtgccgac	660
ggagtgggta	gttcctcggg	aaattggcat	tgcgattcca	catggctggg	cgacagagtc	720
atcaccacca	gcacccgaac	ctgggccttg	cccacctaca	acaaccacct	ctacaagcaa	780
atctccaacg	ggacctcggg	aggcagcacc	aacgacaaca	cctactttgg	ctacagcacc	840
ccctgggggt	attttgactt	taacagattc	cactgccact	tctcaccacg	tgactggcag	900
cgactcatca	acaacaactg	gggattccgg	cccaagagac	tcagcttcaa	gctcttcaac	960
atccagggtca	aagagggtcac	gcagaatgaa	ggcaccaaga	ccatcgccaa	taacctcacc	1020
agcaccatcc	aggtgtttac	ggactcggaa	taccagctgc	cgtacgtcct	cggctctgcc	1080
caccagggct	gcctgcctcc	gttcccggcg	gacgtcttca	tgattcctca	gtacggctac	1140
ctgactctca	acaacggtag	tcaggccgtg	ggacgttcc	ccttctactg	cctggagtac	1200
ttcccctctc	agatgctgag	aacgggcaac	aacttttcc	tcagctacac	tttcgaggac	1260
gtgcctttcc	acagcagcta	cgcgcacagc	cagagtttgg	acaggctgat	gaatcctctc	1320
atcgaccagt	acctgtacta	cctgtcaaga	acctcagtca	cgggaggcac	agcgggaacc	1380
cagcagttgc	tgttttctca	ggccgggcct	agcaacatgt	cggctcaggc	cagaaactgg	1440
ctgcctggac	cctgctacag	acagcagcgc	gtctccacga	cactgtcgca	aaacaacaac	1500
agcaactttg	cctggactgg	tgccaccaag	tatcatctga	acggcagaga	ctctctgggtg	1560
aatccggggc	tcgccatggc	aaccaacaag	gacgacgagg	accgcttctt	cccattccagc	1620
ggcatcctca	tgtttgga	gcagggagct	ggaaaagaca	acgtggacta	tagcaacgtg	1680
atgctaacca	gcgaggaaga	aatcaaggcc	accaaccccg	tggccacaga	acagtatggc	1740
gtggtggctg	ataacctaca	gcagcaaaac	accgctccta	ttgtgggggc	cgtcaacagc	1800
cagggagcct	tacctggcat	ggtctggcag	aaccgggacg	tgtacctgca	gggtcctatt	1860
tgggccaaga	ttcctcacac	agatggcaac	tttcacccgt	ctcctttaat	gggaggcttt	1920
ggacttaaac	atccgcctcc	tcagatcctc	atcaaaaaca	ctcctgttcc	tgcggatcct	1980



ccaacagcgt tcaaccaggc caagctgaat tctttcatca cgcagtagag caccggacaa 2040  
gtcagcgtgg agatcgagtg ggagctgcag aaggagaaca gcaagcgctg gaaccagag 2100  
attcagtata ctccaacta ctacaaatct acaaagtgg actttgctgt taatactgag 2160  
gggtgttact ctgagcctcg cccattggc actcgttacc tcaccgtaa tctgtaa 2217

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

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

195					200					205					
Ala	Pro	Met	Ala	Asp	Asn	Asn	Glu	Gly	Ala	Asp	Gly	Val	Gly	Asn	Ser
	210					215					220				
Ser	Gly	Asn	Trp	His	Cys	Asp	Ser	Thr	Trp	Met	Gly	Asp	Arg	Val	Ile
225					230					235					240
Thr	Thr	Ser	Thr	Arg	Thr	Trp	Ala	Leu	Pro	Thr	Tyr	Asn	Asn	His	Leu
				245					250					255	
Tyr	Lys	Gln	Ile	Ser	Ser	Gln	Ser	Gly	Ala	Ser	Asn	Asp	Asn	His	Tyr
			260					265					270		
Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	His
		275					280					285			
Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	Trp
	290					295					300				
Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Val
305					310					315					320
Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu
				325					330					335	
Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Tyr
			340					345					350		
Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	Asp
		355					360					365			
Val	Phe	Met	Val	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly	Ser
	370					375					380				
Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser
385					390					395					400
Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe	Glu
				405					410					415	
Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp	Arg
			420					425					430		
Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Arg	Thr
		435					440					445			
Asn	Thr	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Gln	Ser	Arg	Leu	Gln	Phe	Ser	Gln
	450					455					460				

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 24  
 <211> 728  
 <212> PRT  
 <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 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 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 225	Cys Asp Ser Thr Trp 230	Leu Gly Asp Arg Val 235
	Ile Thr Thr Ser Thr 240	
Arg Thr Trp Ala 245	Leu Pro Thr Tyr Asn 250	His Leu Tyr Lys Gln 255
	Ile Thr Thr Ser Thr 260	
Ser Ser Gln Ser 260	Gly Ala Thr Asn 265	Asn His Phe Phe Gly 270
	Tyr Ser Thr Thr Ser Thr 275	
Thr Pro Trp 275	Gly Tyr Phe Asp Phe 280	Asn Arg Phe His Cys 285
	His Phe Ser Thr Thr Ser Thr 290	
Pro Arg Asp Trp Gln Arg 295	Leu Ile Asn Asn Asn Trp 300	Gly Phe Arg Pro
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 305	
Arg Lys Leu Arg Phe 310	Lys Leu Phe Asn Ile Gln 315	Val Lys Glu Val Thr 320
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 325	
Thr Asn Asp Gly Val 325	Thr Thr Ile Ala Asn 330	Asn Leu Thr Ser Thr 335
	Ile Thr Thr Thr Thr Thr 340	
Gln Val Phe Ser 340	Asp Ser Glu Tyr Gln 345	Leu Pro Tyr Val Leu 350
	Glu Thr Thr Thr Thr Thr 355	
Ala His Gln Gly Cys Leu Pro 360	Pro Phe Pro Ala Asp Val 365	Phe Met Ile
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 370	
Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu 375	Thr Leu Asn Asn Gly Ser 380	Gln Ser Val Gly
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 385	
Arg Ser Ser Phe Tyr Cys 390	Leu Glu Tyr Phe Pro 395	Ser Gln Met Leu Arg 400
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 405	
Thr Gly Asp Asn Phe 405	Glu Phe Ser Tyr Thr 410	Phe Glu Glu Val Pro 415
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 420	
His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln 425	Ser Leu Asp Arg Leu Met 430	Asn Pro
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 435	
Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr 440	Tyr Leu Ala Arg Thr Gln 445	Ser Thr Thr
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 450	
Gly Ser Thr Arg Glu Leu 455	Gln Phe His Gln Ala Gly 460	Pro Asn Thr Met
	Thr Thr Thr Thr Thr Thr 465	
Ala Glu Gln Ser Lys Asn 470	Trp Leu Pro Gly Pro 475	Cys Tyr Arg Gln Gln 480

Arg Leu Ser Lys Asn<sub>485</sub> Ile Asp Ser Asn Asn<sub>490</sub> Asn Ser Asn Phe Ala<sub>495</sub> Trp  
 Thr Gly Ala Thr<sub>500</sub> Lys Tyr His Leu Asn<sub>505</sub> Gly Arg Asn Ser Leu<sub>510</sub> Thr Asn  
 Pro Gly Val<sub>515</sub> Ala Met Ala Thr Asn<sub>520</sub> Lys Asp Asp Glu Asp<sub>525</sub> Gln Phe Phe  
 Pro Ile<sub>530</sub> Asn Gly Val Leu Val<sub>535</sub> Phe Gly Lys Thr Gly<sub>540</sub> Ala Ala Asn Lys  
 Thr<sub>545</sub> Thr Leu Glu Asn Val<sub>550</sub> Leu Met Thr Ser Glu<sub>555</sub> Glu Glu Ile Lys Thr<sub>560</sub>  
 Thr Asn Pro Val Ala<sub>565</sub> Thr Glu Glu Tyr Gly<sub>570</sub> Val Val Ser Ser Asn<sub>575</sub> Leu  
 Gln Ser Ser Thr<sub>580</sub> Ala Gly Pro Gln Thr<sub>585</sub> Gln Thr Val Asn Ser<sub>590</sub> Gln Gly  
 Ala Leu Pro<sub>595</sub> Gly Met Val Trp Gln<sub>600</sub> Asn Arg Asp Val Tyr<sub>605</sub> Leu Gln Gly  
 Pro Ile<sub>610</sub> Trp Ala Lys Ile Pro<sub>615</sub> His Thr Asp Gly Asn<sub>620</sub> Phe His Pro Ser  
 Pro Leu Met Gly Gly Phe<sub>630</sub> Gly Leu Lys His Pro<sub>635</sub> Pro Pro Gln Ile Leu<sub>640</sub>  
 Ile Lys Asn Thr Pro<sub>645</sub> Val Pro Ala Asn Pro<sub>650</sub> Pro Glu Val Phe Thr<sub>655</sub> Pro  
 Ala Lys Phe Ala<sub>660</sub> Ser Phe Ile Thr Gln<sub>665</sub> Tyr Ser Thr Gly Gln<sub>670</sub> Val Ser  
 Val Glu Ile<sub>675</sub> Glu Trp Glu Leu Gln<sub>680</sub> Lys Glu Asn Ser Lys<sub>685</sub> Arg Trp Asn  
 Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser<sub>695</sub> Asn Tyr Ala Lys Ser<sub>700</sub> Asn Asn Val Glu  
 Phe Ala Val Asn Asn Glu<sub>710</sub> Gly Val Tyr Thr Glu<sub>715</sub> Pro Arg Pro Ile Gly<sub>720</sub>  
 Thr Arg Tyr Leu Thr<sub>725</sub> Arg Asn Leu

<210> 25  
 <211> 738  
 <212> PRT

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

<400> 25

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Ser Gly Asn Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val

225		230		235		240
Ile Thr Thr Ser Thr	Arg Thr Trp Ala	Leu Pro Thr Tyr Asn	Asn His			
	245	250	255			
Leu Tyr Lys Gln	Ile Ser Asn Gly Thr	Ser Gly Gly Ser Thr	Asn Asp			
	260	265	270			
Asn Thr Tyr Phe	Gly Tyr Ser Thr	Pro Trp Gly Tyr Phe	Asp Phe Asn			
	275	280	285			
Arg Phe His Cys His	Phe Ser Pro Arg Asp Trp	Gln Arg Leu Ile Asn				
	290	295	300			
Asn Asn Trp Gly Phe	Arg Pro Lys Arg Leu	Asn Phe Lys Leu Phe	Asn			
	305	310	315	320		
Ile Gln Val Lys	Glu Val Thr Gln Asn	Glu Gly Thr Lys Thr	Ile Ala			
	325	330	335			
Asn Asn Leu Thr	Ser Thr Ile Gln Val	Phe Thr Asp Ser	Glu Tyr Gln			
	340	345	350			
Leu Pro Tyr Val	Leu Gly Ser Ala His	Gln Gly Cys Leu Pro Pro	Phe			
	355	360	365			
Pro Ala Asp Val	Phe Met Ile Pro Gln Tyr	Gly Tyr Leu Thr Leu	Asn			
	370	375	380			
Asn Gly Ser Gln Ala	Val Gly Arg Ser Ser	Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr				
	385	390	395	400		
Phe Pro Ser Gln	Met Leu Arg Thr Gly	Asn Asn Phe Glu Phe	Ser Tyr			
	405	410	415			
Gln Phe Glu Asp	Val Pro Phe His Ser	Ser Tyr Ala His Ser	Gln Ser			
	420	425	430			
Leu Asp Arg Leu	Met Asn Pro Leu	Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr	Leu			
	435	440	445			
Ser Arg Thr Gln	Ser Thr Gly Gly Thr Ala	Gly Thr Gln Gln Leu Leu				
	450	455	460			
Phe Ser Gln Ala	Gly Pro Asn Asn Met Ser	Ala Gln Ala Lys Asn	Trp			
	465	470	475	480		
Leu Pro Gly Pro	Cys Tyr Arg Gln Gln	Arg Val Ser Thr Thr	Leu Ser			
	485	490	495			



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Tyr Tyr Lys Ser Thr Asn Val Asp Phe Ala Val Asn Thr 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
- <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 Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
 65 70 75 80  
 Lys Gln Leu Glu Gln Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Lys Tyr Asn His Ala  
 85 90 95  
 Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
 100 105 110  
 Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
 115 120 125  
 Leu Gly Leu Val Glu Glu Gly Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
 130 135 140  
 Pro Ile Glu Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys Lys Gly Gln  
 145 150 155 160  
 Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Asn Phe Gly Gln Thr Gly Asp Ser Glu  
 165 170 175  
 Ser Val Pro Asp Pro Gln Pro Leu Gly Glu Pro Pro Ala Ala Pro Ser  
 180 185 190  
 Gly Leu Gly Ser Gly Thr Met Ala Ala Gly Gly Gly Ala Pro Met Ala  
 195 200 205  
 Asp Asn Asn Glu Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asn Trp  
 210 215 220  
 His Cys Asp Ser Thr Trp Leu Gly Asp Arg Val Ile Thr Thr Ser Thr

225                                      230                                      235                                      240  
 Arg Thr Trp Ala Leu<sub>245</sub> Pro Thr Tyr Asn Asn<sub>250</sub> His Leu Tyr Lys Gln<sub>255</sub> Ile  
 Ser Ser Gln Ser<sub>260</sub> Gly Ala Thr Asn Asp<sub>265</sub> Asn His Phe Phe Gly<sub>270</sub> Tyr Ser  
 Thr Pro Trp<sub>275</sub> Gly Tyr Phe Asp Phe<sub>280</sub> Asn Arg Phe His Cys<sub>285</sub> His Phe Ser  
 Pro Arg<sub>290</sub> Asp Trp Gln Arg Leu<sub>295</sub> Ile Asn Asn Asn Trp<sub>300</sub> Gly Phe Arg Pro  
 Arg<sub>305</sub> Lys Leu Arg Phe Lys<sub>310</sub> Leu Phe Asn Ile Gln<sub>315</sub> Val Lys Glu Val Thr<sub>320</sub>  
 Thr Asn Asp Gly Val<sub>325</sub> Thr Thr Ile Ala Asn<sub>330</sub> Asn Leu Thr Ser Thr<sub>335</sub> Ile  
 Gln Val Phe Ser<sub>340</sub> Asp Ser Glu Tyr Gln<sub>345</sub> Leu Pro Tyr Val Leu<sub>350</sub> Gly Ser  
 Ala His Gln<sub>355</sub> Gly Cys Leu Pro Pro<sub>360</sub> Phe Pro Ala Asp Val<sub>365</sub> Phe Met Ile  
 Pro Gln<sub>370</sub> Tyr Gly Tyr Leu Thr<sub>375</sub> Leu Asn Asn Gly Ser<sub>380</sub> Gln Ser Val Gly  
 Arg<sub>385</sub> Ser Ser Phe Tyr Cys<sub>390</sub> Leu Glu Tyr Phe Pro<sub>395</sub> Ser Gln Met Leu Arg<sub>400</sub>  
 Thr Gly Asn Asn Phe<sub>405</sub> Glu Phe Ser Tyr Thr<sub>410</sub> Phe Glu Glu Val Pro<sub>415</sub> Phe  
 His Ser Ser Tyr<sub>420</sub> Ala His Ser Gln Ser<sub>425</sub> Leu Asp Arg Leu Met<sub>430</sub> Asn Pro  
 Leu Ile Asp<sub>435</sub> Gln Tyr Leu Tyr Tyr<sub>440</sub> Leu Ala Arg Thr Gln<sub>445</sub> Ser Thr Thr  
 Gly Ser Thr Arg Glu Leu Gln<sub>455</sub> Phe His Gln Ala Gly<sub>460</sub> Pro Asn Thr Met  
 Ala Glu Gln Ser Lys Asn<sub>470</sub> Trp Leu Pro Gly Pro<sub>475</sub> Cys Tyr Arg Gln Gln<sub>480</sub>  
 Arg Leu Ser Lys Asn<sub>485</sub> Ile Asp Ser Asn Asn<sub>490</sub> Asn Ser Asn Phe Ala Trp<sub>495</sub>

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  
<213> Proteína de cápside de serotipo 1 de virus adeno-asociado

5

<400> 27

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

	245								250						255														
Tyr Lys Gln Ile Ser Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser Asn Asp Asn His 260                        265               270																													
Tyr Phe Gly Tyr Ser Thr Pro Trp Gly Tyr Phe Asp Phe Asn Arg Phe 275                        280               285																													
His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln Arg Leu Ile Asn Asn Asn 290                        295               300																													
Trp Gly Phe Arg Pro Lys Arg Leu Asn Phe Lys Leu Phe Asn Ile Gln 305                        310               315               320																													
Val Lys Glu Val Thr Thr Asn Asp Gly Val Thr Thr Ile Ala Asn Asn 325                        330               335																													
Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ser Asp Ser Glu Tyr Gln Leu Pro 340                        345																													
Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala 355                        360               365																													
Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly 370                        375               380																													
Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro 385                        390               395               400																													
Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Thr Phe Ser Tyr Thr Phe 405                        410               415																													
Glu Glu Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp 420                        425               430																													
Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Asn Arg 435                        440               445																													
Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser 450                        455               460																													
Arg Gly Ser Pro Ala Gly Met Ser Val Gln Pro Lys Asn Trp Leu Pro 465                        470               475               480																													
Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Lys Thr Asp Asn 485                        490               495																													
Asn Asn Ser Asn Phe Thr Trp Thr Gly Ala Ser Lys Tyr Asn Leu Asn 500                        505               510																													

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 28

<211> 736

<212> PRT

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

<400> 28

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



260										265					270				
Phe	Gly	Tyr	Ser	Thr	Pro	Trp	Gly	Tyr	Phe	Asp	Phe	Asn	Arg	Phe	His				
		275					280					285							
Cys	His	Phe	Ser	Pro	Arg	Asp	Trp	Gln	Arg	Leu	Ile	Asn	Asn	Asn	Trp				
	290					295					300								
Gly	Phe	Arg	Pro	Lys	Lys	Leu	Ser	Phe	Lys	Leu	Phe	Asn	Ile	Gln	Val				
305					310					315					320				
Arg	Gly	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu				
				325					330					335					
Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Tyr				
			340					345					350						
Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	Asp				
		355					360					365							
Val	Phe	Met	Val	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly	Ser				
	370					375					380								
Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser				
385					390					395					400				
Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe	Glu				
				405					410					415					
Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp	Arg				
			420					425					430						
Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Asn	Arg	Thr				
		435					440					445							
Gln	Gly	Thr	Thr	Ser	Gly	Thr	Thr	Asn	Gln	Ser	Arg	Leu	Leu	Phe	Ser				
	450					455					460								
Gln	Ala	Gly	Pro	Gln	Ser	Met	Ser	Leu	Gln	Ala	Arg	Asn	Trp	Leu	Pro				
465					470					475					480				
Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Leu	Ser	Lys	Thr	Ala	Asn	Asp	Asn				
				485					490					495					
Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Pro	Trp	Thr	Ala	Ala	Ser	Lys	Tyr	His	Leu	Asn				
			500					505					510						
Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Pro	Ala	Met	Ala	Ser	His	Lys				
		515					520					525							

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

<210> 29  
 <211> 736  
 <212> PRT

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

<400> 29

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu

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

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

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



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

290		295		300
Asn 305	Asn	Trp	Gly	Phe
		Arg 310	Pro	Lys
		Arg	Leu	Ser 315
	Phe	Lys	Leu	Phe
	Asn	320		
Ile	Gln	Val	Lys	Glu 325
		Val	Thr	Gln
		Asn	Glu 330	Gly
			Thr	Lys
			Thr	Ile 335
			Ala	
Asn	Asn	Leu	Thr 340	Ser
			Thr	Ile
			Gln	Val 345
			Phe	Thr
			Asp	Ser
			Glu 350	Tyr
			Gln	
Leu	Pro	Tyr 355	Val	Leu
			Gly	Ser
			Ala 360	His
			Gln	Gly
			Cys	Leu 365
			Pro	Pro
			Phe	
Pro	Ala 370	Asp	Val	Phe
			Met	Ile 375
			Pro	Gln
			Tyr	Gly
			Tyr 380	Leu
			Thr	Leu
			Asn	
Asn 385	Gly	Ser	Gln	Ala
			Val 390	Gly
			Arg	Ser
			Ser	Phe 395
			Tyr	Cys
			Leu	Glu
			Tyr 400	
Phe	Pro	Ser	Gln	Met 405
			Leu	Arg
			Thr	Gly
			Asn 410	Asn
			Phe	Gln
			Phe	Thr 415
			Tyr	
Thr	Phe	Glu	Asp 420	Val
			Pro	Phe
			His	Ser 425
			Ser	Tyr
			Ala	His
			Ser 430	Gln
			Ser	
Leu	Asp	Arg 435	Leu	Met
			Asn	Pro
			Leu 440	Ile
			Asp	Gln
			Tyr	Leu 445
			Tyr	Tyr
			Leu	
Ser	Arg 450	Thr	Gln	Thr
			Thr	Gly 455
			Gly	Thr
			Ala	Asn
			Thr 460	Gln
			Thr	Leu
			Gly	
Phe	Ser	Gln	Gly	Gly
465			Pro	Asn
			Thr 470	Met
			Ala	Asn 475
			Gln	Ala
			Lys	Asn
			Trp	480
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys 485
			Tyr	Arg
			Gln	Gln
			Arg 490	Val
			Ser	Thr
			Thr	Thr 495
			Gly	
Gln	Asn	Asn	Asn 500	Ser
			Asn	Phe
			Ala	Trp 505
			Thr	Ala
			Gly	Thr
			Lys 510	Tyr
			His	
Leu	Asn	Gly 515	Arg	Asn
			Ser	Leu
			Ala 520	Asn
			Pro	Gly
			Ile	Ala 525
			Met	Ala
			Thr	
His	Lys 530	Asp	Asp	Glu
			Glu	Arg 535
			Phe	Phe
			Pro	Ser
			Asn 540	Gly
			Ile	Leu
			Ile	
Phe	Gly	Lys	Gln	Asn
545			Ala 550	Ala
			Arg	Asp
			Asn	Ala 555
			Asp	Tyr
			Ser	Asp
			Val	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  
20 25 30

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

290						295						300			
Gly 305	Phe	Arg	Pro	Lys	Arg 310	Leu	Asn	Phe	Lys	Leu 315	Phe	Asn	Ile	Gln	Val 320
Lys	Glu	Val	Thr	Gln 325	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr 330	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn 335	Leu
Thr	Ser	Thr	Val 340	Gln	Val	Phe	Thr	Asp 345	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu 350	Pro	Tyr
Val	Leu	Gly 355	Ser	Ala	His	Gln	Gly 360	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe 365	Pro	Ala	Asp
Val	Phe 370	Met	Val	Pro	Gln	Tyr 375	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu 380	Asn	Asn	Gly	Ser
Gln 385	Ala	Val	Gly	Arg	Ser 390	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu 395	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser 400
Gln	Met	Leu	Arg	Thr 405	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr 410	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe 415	Glu
Asp	Val	Pro	Phe 420	His	Ser	Ser	Tyr	Ala 425	His	Ser	Gln	Ser	Leu 430	Asp	Arg
Leu	Met	Asn 435	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln 440	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu 445	Ser	Arg	Thr
Asn	Thr 450	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr 455	Thr	Gln	Ser	Arg	Leu 460	Gln	Phe	Ser	Gln
Ala 465	Gly	Ala	Ser	Asp	Ile 470	Arg	Asp	Gln	Ser	Arg 475	Asn	Trp	Leu	Pro	Gly 480
Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln 485	Gln	Arg	Val	Ser	Lys 490	Thr	Ser	Ala	Asp	Asn 495	Asn
Asn	Ser	Glu	Tyr 500	Ser	Trp	Thr	Gly	Ala 505	Thr	Lys	Tyr	His	Leu 510	Asn	Gly
Arg	Asp	Ser 515	Leu	Val	Asn	Pro	Gly 520	Pro	Ala	Met	Ala	Ser 525	His	Lys	Asp
Asp	Glu 530	Glu	Lys	Phe	Phe	Pro 535	Gln	Ser	Gly	Val	Leu 540	Ile	Phe	Gly	Lys
Gln 545	Gly	Ser	Glu	Lys	Thr 550	Asn	Val	Asp	Ile	Glu 555	Lys	Val	Met	Ile	Thr 560

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 33

<211> 735

<212> PRT

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

<400> 33

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

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

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

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

305		310		315		320									
Lys	Glu	Val	Thr	Gln	Asn	Asp	Gly	Thr	Thr	Thr	Ile	Ala	Asn	Asn	Leu
				325					330					335	
Thr	Ser	Thr	Val	Gln	Val	Phe	Thr	Asp	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu	Pro	Tyr
			340					345					350		
Val	Leu	Gly	Ser	Ala	His	Gln	Gly	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe	Pro	Ala	Asp
		355					360					365			
Val	Phe	Met	Val	Pro	Gln	Tyr	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu	Asn	Asn	Gly	Ser
	370					375					380				
Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser
385					390					395					400
Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Thr	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe	Glu
				405					410					415	
Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser	Leu	Asp	Arg
			420					425					430		
Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Arg	Thr
		435					440					445			
Asn	Thr	Pro	Ser	Gly	Thr	Thr	Thr	Met	Ser	Arg	Leu	Gln	Phe	Ser	Gln
	450					455					460				
Ala	Gly	Ala	Ser	Asp	Ile	Arg	Asp	Gln	Ser	Arg	Asn	Trp	Leu	Pro	Gly
465					470					475					480
Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Ala	Ala	Asp	Asn	Asn
				485					490					495	
Asn	Ser	Asp	Tyr	Ser	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His	Leu	Asn	Gly
			500					505					510		
Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Pro	Ala	Met	Ala	Ser	His	Lys	Asp
		515					520					525			
Asp	Glu	Glu	Lys	Tyr	Phe	Pro	Gln	Ser	Gly	Val	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys
	530					535					540				
Gln	Asp	Ser	Gly	Lys	Thr	Asn	Val	Asp	Ile	Glu	Lys	Val	Met	Ile	Thr
545					550					555					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 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 <sub>340</sub>	Gln	Val	Phe	Thr	Asp <sub>345</sub>	Ser	Glu	Tyr	Gln	Leu <sub>350</sub>	Pro	Tyr				
Val	Leu	Gly <sub>355</sub>	Ser	Ala	His	Gln	Gly <sub>360</sub>	Cys	Leu	Pro	Pro	Phe <sub>365</sub>	Pro	Ala	Asp				
Val	Phe <sub>370</sub>	Met	Val	Pro	Gln	Tyr <sub>375</sub>	Gly	Tyr	Leu	Thr	Leu <sub>380</sub>	Asn	Asn	Gly	Ser				
Gln	Ala	Val	Gly	Arg	Ser <sub>390</sub>	Ser	Phe	Tyr	Cys	Leu <sub>395</sub>	Glu	Tyr	Phe	Pro	Ser <sub>400</sub>				
Gln	Met	Leu	Arg	Thr <sub>405</sub>	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln <sub>410</sub>	Phe	Ser	Tyr	Thr	Phe <sub>415</sub>	Glu				
Asp	Val	Pro	Phe <sub>420</sub>	His	Ser	Ser	Tyr	Ala <sub>425</sub>	His	Ser	Gln	Ser	Leu <sub>430</sub>	Asp	Arg				
Leu	Met	Asn <sub>435</sub>	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln <sub>440</sub>	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu <sub>445</sub>	Asn	Arg	Thr				
Gln	Thr <sub>450</sub>	Ala	Ser	Gly	Thr	Gln <sub>455</sub>	Gln	Ser	Arg	Leu	Leu <sub>460</sub>	Phe	Ser	Gln	Ala				
Gly	Pro	Thr	Ser	Met	Ser <sub>470</sub>	Leu	Gln	Ala	Lys	Asn <sub>475</sub>	Trp	Leu	Pro	Gly	Pro <sub>480</sub>				
Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln <sub>485</sub>	Arg	Leu	Ser	Lys	Gln <sub>490</sub>	Ala	Asn	Asp	Asn	Asn <sub>495</sub>	Asn				
Ser	Asn	Phe	Pro <sub>500</sub>	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr <sub>505</sub>	Lys	Tyr	Tyr	Leu	Asn <sub>510</sub>	Gly	Arg				
Asp	Ser	Leu <sub>515</sub>	Val	Asn	Pro	Gly	Pro <sub>520</sub>	Ala	Met	Ala	Ser	His <sub>525</sub>	Lys	Asp	Asp				
Glu	Glu <sub>530</sub>	Lys	Phe	Phe	Pro	Met <sub>535</sub>	His	Gly	Thr	Leu	Ile <sub>540</sub>	Phe	Gly	Lys	Glu				
Gly	Thr	Asn	Ala	Thr	Asn <sub>550</sub>	Ala	Glu	Leu	Glu	Asn <sub>555</sub>	Val	Met	Ile	Thr	Asp <sub>560</sub>				
Glu	Glu	Glu	Ile	Arg <sub>565</sub>	Thr	Thr	Asn	Pro	Val <sub>570</sub>	Ala	Thr	Glu	Gln	Tyr <sub>575</sub>	Gly				
Tyr	Val	Ser	Asn <sub>580</sub>	Asn	Leu	Gln	Asn	Ser <sub>585</sub>	Asn	Thr	Ala	Ala	Ser <sub>590</sub>	Thr	Glu				

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	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
		355					360					365		
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
Pro	Ser	Gln	Met	Leu	Arg	Thr	Gly	Asn	Asn	Phe	Gln	Phe	Thr	Tyr
				405					410					415
Phe	Glu	Asp	Val	Pro	Phe	His	Ser	Ser	Tyr	Ala	His	Ser	Gln	Ser
			420					425					430	Leu
Asp	Arg	Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu
		435					440					445		Ser
Arg	Thr	Gln	Thr	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Asn	Thr	Gln	Thr	Leu	Gly
	450					455					460			Phe
Ser	Gln	Gly	Gly	Pro	Asn	Thr	Met	Ala	Asn	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
465					470					475				480
Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Thr	Gly
				485					490					495
Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Ala	Gly	Thr	Lys	Tyr	His
			500					505					510	Leu
Asn	Gly	Arg	Asn	Ser	Leu	Ala	Asn	Pro	Gly	Ile	Ala	Met	Ala	Thr
		515					520					525		His
Lys	Asp	Asp	Glu	Glu	Arg	Phe	Phe	Pro	Val	Thr	Gly	Ser	Cys	Phe
	530					535					540			Trp
Gln	Gln	Asn	Ala	Ala	Arg	Asp	Asn	Ala	Asp	Tyr	Ser	Asp	Val	Met
545					550					555				560
Thr	Ser	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu
				565					570					575
Tyr	Gly	Ile	Val	Ala	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Thr	Ala	Pro
			580					585					590	Gln
Ile	Gly	Thr	Val	Asn	Ser	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 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 370	Ala Asp Val Phe Met Ile 375	Pro Gln Tyr Gly Tyr 380
Asn 385	Gly Ser Gln Ala Val 390	Gly Arg Ser Ser Phe 395
	Tyr Cys Leu Glu Tyr 400	
Phe	Pro Ser Gln Met 405	Leu Arg Thr Gly Asn 410
	Asn Phe Ser Phe Ser Tyr 415	
Thr	Phe Glu Asp Val 420	Pro Phe His Ser 425
	Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser 430	
Leu	Asp Arg Leu Met Asn Pro 440	Leu Ile Asp Gln Tyr 445
	Leu Tyr Tyr Leu	
Ser	Arg Thr Gln Ser Thr 455	Gly Gly Thr Ala Gly Thr 460
	Gln Gln Leu Leu	
Phe 465	Ser Gln Ala Gly Pro 470	Ser Asn Met Ser Ala 475
	Gln Ala Arg Asn Trp 480	
Leu	Pro Gly Pro Cys 485	Tyr Arg Gln Gln Arg Val 490
	Ser Thr Thr Leu Ser 495	
Gln	Asn Asn Asn 500	Ser Asn Phe Ala Trp 505
	Thr Gly Ala Thr Lys 510	Tyr His
Leu	Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val 520	Asn Pro Gly Val Ala 525
	Met Ala Thr	
Asn	Lys Asp Asp Glu Asp Arg 535	Phe Phe Pro Ser Ser 540
	Gly Ile Leu Met	
Phe 545	Gly Lys Gln Gly Ala 550	Gly Lys Asp Asn Val 555
	Asp Tyr Ser Asn Val 560	
Met	Leu Thr Ser Glu 565	Glu Glu Ile Lys Ala 570
	Thr Asn Pro Val Ala Thr 575	
Glu	Gln Tyr Gly Val Val Ala 580	Asp Asn Leu Gln Gln Gln 585
	Asn Thr Ala	
Pro	Ile Val 595	Gly Ala Val Asn Ser 600
	Gln Gly Ala Leu Pro 605	Gly Met Val
Trp	Gln Asn Arg Asp Val 610	Tyr Leu Gln Gly Pro Ile 620
	Trp Ala Lys Ile	

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 39  
 <211> 738  
 <212> PRT  
 5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.2  
 <400> 39

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

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

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

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

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

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



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

355                      360                      365  
 Pro Ala Asp Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn  
 370                      375                      380  
 Asn Gly Ser Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr  
 385                      390                      395                      400  
 Phe Pro Ser Gln Met Leu Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr  
 405                      410                      415  
 Thr Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser  
 420                      425                      430  
 Leu Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu  
 435                      440                      445  
 Ser Arg Thr Gln Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln Gln Leu Leu  
 450                      455                      460  
 Phe Ser Gln Ala Gly Pro Ala Asn Met Ser Ala Gln Ala Lys Asn Trp  
 465                      470                      475                      480  
 Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser Thr Thr Leu Ser  
 485                      490                      495  
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His  
 500                      505                      510  
 Leu Asn Gly Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr  
 515                      520                      525  
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Met  
 530                      535                      540  
 Phe Gly Lys Gln Gly Ala Gly Lys Asp Asn Val Asp Tyr Ser Ser Val  
 545                      550                      555                      560  
 Met Leu Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr  
 565                      570                      575  
 Glu Gln Tyr Gly Val Val Ala Asp Asn Leu Gln Gln Thr Asn Gly Ala  
 580                      585                      590  
 Pro Ile Val Gly Thr Val Asn Ser Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val  
 595                      600                      605  
 Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile  
 610                      615                      620

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 40  
<211> 729  
<212> PRT

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

<400> 40

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

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

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

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

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

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

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

355                      360                      365  
 Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu Thr Leu Asn Asn Gly Ser Gln Ser Val  
 370                      375                      380  
 Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Gln Met Leu  
 385                      390                      395                      400  
 Arg Thr Gly Asn Asn Phe Glu Phe Ser Tyr Ser Phe Glu Asp Val Pro  
 405                      410                      415  
 Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu Asp Arg Leu Met Asn  
 420                      425                      430  
 Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala Arg Thr Gln Ser Thr  
 435                      440                      445  
 Thr Gly Ser Thr Arg Glu Leu Gln Phe His Gln Ala Gly Pro Asn Thr  
 450                      455                      460  
 Met Ala Glu Gln Ser Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Tyr Arg Gln  
 465                      470                      475                      480  
 Gln Arg Leu Ser Lys Asn Leu Asp Phe Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala  
 485                      490                      495  
 Trp Thr Ala Ala Thr Lys Tyr His Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Thr  
 500                      505                      510  
 Asn Pro Gly Ile Pro Met Ala Thr Asn Lys Asp Asp Glu Asp Gln Phe  
 515                      520                      525  
 Phe Pro Ile Asn Gly Val Leu Val Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn  
 530                      535                      540  
 Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu Met Thr Ser Glu Glu Glu Ile Lys  
 545                      550                      555                      560  
 Thr Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu Glu Tyr Gly Val Val Ser Ser Asn  
 565                      570                      575  
 Leu Gln Ser Ser Thr Ala Gly Pro Gln Ser Gln Thr Ile Asn Ser Gln  
 580                      585                      590  
 Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln  
 595                      600                      605  
 Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro  
 610                      615                      620

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

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

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

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

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

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

Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Asn Leu  
725

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

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

<400> 41

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

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

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

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

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

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

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

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

370		375		380
Gly 385	Ser Gln Ala Leu	Gly 390	Arg Ser Ser Phe Tyr 395	Cys Leu Glu Tyr Phe 400
Pro Ser Gln Met	Leu 405	Arg Thr Gly Asn	Asn 410	Phe Gln Phe Ser Tyr 415
Phe Glu Asp	Val 420	Pro Phe His Ser	Ser 425	Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu
Asp Arg	Leu 435	Met Asn Pro Leu	Ile 440	Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Val
Arg Thr	Gln Thr Thr	Gly Thr 455	Gly Gly Thr Gln Thr 460	Leu Ala Phe Ser
Gln Ala Gly Pro	Ser 470	Ser Met Ala Asn	Gln Ala 475	Arg Asn Trp Val Pro 480
Gly Pro Cys Tyr	Arg 485	Gln Gln Arg Val	Ser 490	Thr Thr Thr Asn Gln Asn 495
Asn Asn Ser	Asn 500	Phe Ala Trp Thr	Gly 505	Ala Ala Lys Phe Lys Leu Asn 510
Gly Arg	Asp 515	Ser Leu Met Asn	Pro 520	Gly Val Ala Met Ala Ser His Lys 525
Asp Asp	Asp Asp Arg Phe	Phe 535	Pro Ser Ser Gly	Val 540
Lys 545	Gln Gly Ala Gly Asn 550	Asp Gly Val Asp Tyr 555	Ser Gln Val Leu Ile Phe Gly 560	
Thr Asp Glu Glu	Glu 565	Ile Lys Ala Thr	Asn 570	Pro Val Ala Thr Glu Glu 575
Tyr Gly Ala	Val 580	Ala Ile Asn Asn	Gln 585	Ala Ala Asn Thr Gln Ala Gln 590
Thr Gly	Leu 595	Val His Asn Gln	Gly 600	Val Ile Pro Gly Met Val Trp Gln 605
Asn Arg Asp	Val Tyr Leu	Gln 615	Gly Pro Ile Trp	Ala 620
Lys 625	Asp Gly Asn Phe	His 630	Pro Ser Pro Leu	Met 635
Thr Asp Gly Asn Phe	His 630	Pro Ser Pro Leu	Met 635	Gly Gly Phe Gly Leu 640



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

<210> 42  
 <211> 735  
 <212> PRT

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

<400> 42

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

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

385		390		395		400
Gln Met Leu Arg Thr	Gly Asn Asn Phe Thr	Phe Ser Tyr Thr	Phe Glu			
	405	410	415			
Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr	Ala His Ser Gln Ser	Leu Asp Arg				
	420	425	430			
Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp	Gln Tyr Leu Tyr Tyr	Leu Ser Arg Thr				
	435	440	445			
Asn Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr	Gln Ser Arg Leu	Gln Phe Ser Gln				
	450	455	460			
Ala Gly Ala Ser Asp Ile Arg Asp	Gln Ser Arg Asn Trp Leu Pro	Gly				
	465	470	475			480
Pro Cys Tyr Arg Gln Gln Arg Val Ser	Lys Thr Ser Ala Asp	Asn Asn				
	485	490	495			
Asn Ser Glu Tyr Ser Trp Thr Gly	Ala Thr Lys Tyr His	Leu Asn Gly				
	500	505	510			
Arg Asp Ser Leu Val Asn Pro	Gly Pro Ala Met Ala	Ser His Lys Asp				
	515	520	525			
Asp Glu Glu Lys Phe Phe Pro	Gln Ser Gly Val Leu Ile Phe Gly Lys					
	530	535	540			
Gln Gly Pro Glu Lys Thr Asn Val Asp	Ile Glu Lys Val Met Ile Thr					
	545	550	555			560
Asp Glu Glu Glu Ile Arg Thr Thr	Asn Pro Val Ala Thr Glu	Gln Tyr				
	565	570	575			
Gly Ser Val Ser Thr Asn Leu Gln	Ser Gly Asn Thr Gln	Ala Ala Thr				
	580	585	590			
Ala Asp Val Asn Thr Gln Gly	Val Leu Pro Gly Met	Val Trp Gln Asp				
	595	600	605			
Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly	Pro Ile Trp Ala Lys	Ile Pro His Thr				
	610	615	620			
Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro	Leu Met Gly Gly Phe Gly	Leu Lys				
	625	630	635			640
His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile	Lys Asn Thr Pro Val Pro	Ala Asn				
	645	650	655			

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

<210> 43

<211> 738

<212> PRT

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

<400> 43

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

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

405										410					415				
Thr	Phe	Glu	Asp 420	Val	Pro	Phe	His	Ser 425	Ser	Tyr	Ala	His	Ser 430	Gln	Ser				
Leu	Asp	Arg 435	Leu	Met	Asn	Pro	Leu 440	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu 445	Tyr	Tyr	Leu				
Ser	Arg 450	Thr	Gln	Ser	Thr	Gly 455	Gly	Thr	Ala	Gly	Thr 460	Gln	Gln	Leu	Leu				
Phe 465	Ser	Gln	Ala	Gly	Pro 470	Ser	Asn	Met	Ser	Ala 475	Gln	Ala	Arg	Asn	Trp 480				
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys 485	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg 490	Val	Ser	Thr	Thr	Leu 495	Ser				
Gln	Asn	Asn	Asn 500	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp 505	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys 510	Tyr	His				
Leu	Asn	Gly 515	Arg	Asp	Ser	Leu	Val 520	Asn	Pro	Gly	Val	Ala 525	Met	Ala	Thr				
Asn	Lys 530	Asp	Asp	Glu	Asp	Arg 535	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser 540	Gly	Ile	Leu	Met				
Phe 545	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala 550	Gly	Lys	Asp	Asn	Val 555	Asp	Tyr	Ser	Asn	Val 560				
Met	Leu	Thr	Ser	Glu 565	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr 570	Thr	Asn	Pro	Val	Ala 575	Thr				
Glu	Gln	Tyr	Gly 580	Val	Val	Ala	Asp	Asn 585	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn 590	Thr	Ala				
Pro	Ile	Val 595	Gly	Ala	Val	Asn	Ser 600	Gln	Gly	Ala	Leu	Pro 605	Gly	Met	Val				
Trp	Gln 610	Asn	Arg	Asp	Val	Tyr 615	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile 620	Trp	Ala	Lys	Ile				
Pro 625	His	Thr	Asp	Gly	Asn 630	Phe	His	Pro	Ser	Pro 635	Leu	Met	Gly	Gly	Phe 640				
Gly	Leu	Lys	His	Pro 645	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu 650	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro 655	Val				
Pro	Ala	Asp	Pro 660	Pro	Thr	Ala	Phe	Asn 665	Gln	Ala	Lys	Leu	Asn 670	Ser	Phe				

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

<210> 44  
<211> 737  
<212> PRT  
5 <213> Proteína de cápside de virus adeno-asociado de Rhesus, rh.48  
<400> 44

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

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



405 410 415  
 Phe Glu Asp Val Pro Phe His Ser Ser Tyr Ala His Ser Gln Ser Leu  
 420 425 430  
 Asp Arg Leu Met Asn Pro Leu Ile Asp Gln Tyr Leu Tyr Tyr Leu Ala  
 435 440 445  
 Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln  
 450 455 460  
 Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp  
 465 470 475 480  
 Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp  
 485 490 495  
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His  
 500 505 510  
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr  
 515 520 525  
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile  
 530 535 540  
 Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu  
 545 550 555 560  
 Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu  
 565 570 575  
 Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala  
 580 585 590  
 Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp  
 595 600 605  
 Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro  
 610 615 620  
 His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly  
 625 630 635 640  
 Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro  
 645 650 655  
 Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile  
 660 665 670

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

<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 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



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

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

420										425					430				
Leu	Met	Asn	Pro	Leu	Ile	Asp	Gln	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Leu	Ser	Lys	Thr				
		435					440					445							
Gln	Gly	Thr	Ser	Gly	Thr	Thr	Gln	Gln	Ser	Arg	Leu	Gln	Phe	Ser	Gln				
	450					455					460								
Ala	Gly	Pro	Ser	Ser	Met	Ala	Gln	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp	Leu	Pro	Gly				
465					470					475					480				
Pro	Ser	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Met	Ser	Lys	Thr	Ala	Asn	Asp	Asn	Asn				
				485					490					495					
Asn	Ser	Glu	Phe	Ala	Trp	Thr	Ala	Ala	Thr	Lys	Tyr	Tyr	Leu	Asn	Gly				
			500					505					510						
Arg	Asn	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Pro	Pro	Met	Ala	Ser	His	Lys	Asp				
		515					520					525							
Asp	Glu	Glu	Lys	Tyr	Phe	Pro	Met	His	Gly	Asn	Leu	Ile	Phe	Gly	Lys				
	530					535					540								
Gln	Gly	Thr	Gly	Thr	Thr	Asn	Val	Asp	Ile	Glu	Ser	Val	Leu	Ile	Thr				
545					550					555					560				
Asp	Glu	Glu	Glu	Ile	Arg	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu	Gln	Tyr				
				565					570					575					
Gly	Gln	Val	Ala	Thr	Asn	His	Gln	Ser	Gln	Asn	Thr	Thr	Ala	Ser	Tyr				
			580					585					590						
Gly	Ser	Val	Asp	Ser	Gln	Gly	Ile	Leu	Pro	Gly	Met	Val	Trp	Gln	Asp				
		595				600						605							
Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile	Pro	His	Thr				
	610					615					620								
Asp	Gly	His	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe	Gly	Leu	Lys				
625					630					635					640				
His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val	Pro	Ala	Asn				
				645					650					655					
Pro	Ala	Thr	Thr	Phe	Thr	Pro	Gly	Lys	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile	Thr	Gln				
			660					665					670						
Tyr	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu	Leu	Gln	Lys				
		675					680					685							

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

<210> 47  
<211> 737  
<212> PRT

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

<400> 47

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



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

435 440 445  
 Arg Thr Gln Ser Asn Ala Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg Glu Leu Gln  
 450 455 460  
 Phe Tyr Gln Gly Gly Pro Thr Thr Met Ala Glu Gln Ala Lys Asn Trp  
 465 470 475 480  
 Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp  
 485 490 495  
 Gln Asn Asn Asn Ser Asn Phe Ala Trp Thr Gly Ala Thr Lys Tyr His  
 500 505 510  
 Leu Asn Gly Arg Asn Ser Leu Val Asn Pro Gly Val Ala Met Ala Thr  
 515 520 525  
 His Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe Phe Pro Ser Ser Gly Val Leu Ile  
 530 535 540  
 Phe Gly Lys Thr Gly Ala Ala Asn Lys Thr Thr Leu Glu Asn Val Leu  
 545 550 555 560  
 Met Thr Asn Glu Glu Glu Ile Arg Pro Thr Asn Pro Val Ala Thr Glu  
 565 570 575  
 Glu Tyr Gly Thr Val Ser Ser Asn Leu Gln Ala Ala Asn Thr Ala Ala  
 580 585 590  
 Gln Thr Gln Val Val Asn Asn Gln Gly Ala Leu Pro Gly Met Val Trp  
 595 600 605  
 Gln Asn Arg Asp Val Tyr Leu Gln Gly Pro Ile Trp Ala Lys Ile Pro  
 610 615 620  
 His Thr Asp Gly Asn Phe His Pro Ser Pro Leu Met Gly Gly Phe Gly  
 625 630 635 640  
 Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Leu Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro  
 645 650 655  
 Ala Asn Pro Pro Glu Val Phe Thr Pro Ala Lys Phe Ala Ser Phe Ile  
 660 665 670  
 Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ser Val Glu Ile Glu Trp Glu Leu  
 675 680 685  
 Gln Lys Glu Asn Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu Ile Gln Tyr Thr Ser  
 690 695 700

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

<210> 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 Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp  
65 70 75 80  
Gln Gln Leu Lys Ala Gly Asp Asn Pro Tyr Leu Arg Tyr Asn His Ala  
85 90 95  
Asp Ala Glu Phe Gln Glu Arg Leu Gln Glu Asp Thr Ser Phe Gly Gly  
100 105 110  
Asn Leu Gly Arg Ala Val Phe Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro  
115 120 125  
Leu Gly Leu Val Glu Glu Ala Ala Lys Thr Ala Pro Gly Lys Lys Arg  
130 135 140  
Pro Val Glu Pro Ser Pro Gln Arg Ser Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile  
145 150 155 160  
Gly Lys Lys Gly Gln Gln Pro Ala Arg Lys Arg Leu Asn Phe Gly Gln  
165 170 175

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

435					440					445					
Ser	Arg	Thr	Gln	Ser	Thr	Gly	Gly	Thr	Ala	Gly	Thr	Gln	Gln	Leu	Leu
450						455					460				
Phe	Ser	Gln	Ala	Gly	Pro	Ser	Asn	Met	Ser	Ala	Gln	Ala	Arg	Asn	Trp
465					470					475					480
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Tyr	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Thr	Thr	Leu	Ser
				485					490					495	
Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His
			500					505					510		
Leu	Asn	Gly	Arg	Asp	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Ala	Met	Ala	Thr
		515					520					525			
Asn	Lys	Asp	Asp	Glu	Asp	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Ile	Leu	Met
	530					535					540				
Phe	Gly	Lys	Gln	Gly	Ala	Gly	Lys	Asp	Asn	Val	Asp	Tyr	Ser	Asn	Val
545					550					555					560
Met	Leu	Thr	Ser	Glu	Glu	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr
				565					570					575	
Glu	Gln	Tyr	Gly	Val	Val	Ala	Asp	Asn	Leu	Gln	Gln	Gln	Asn	Thr	Ala
			580					585					590		
Pro	Ile	Val	Gly	Ala	Val	Asn	Ser	Gln	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val
		595					600					605			
Trp	Gln	Asn	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile
	610					615					620				
Pro	His	Thr	Asp	Gly	Asn	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe
625					630					635					640
Gly	Leu	Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Ser	Thr	Pro	Val
				645					650					655	
Pro	Ala	Asp	Pro	Pro	Thr	Ala	Phe	Asn	Gln	Ala	Lys	Leu	Asn	Ser	Phe
			660					665					670		
Ile	Thr	Gln	Tyr	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu
		675					680					685			
Leu	Gln	Lys	Glu	Asn	Ser	Lys	Cys	Trp	Asn	Pro	Glu	Ile	Gln	Tyr	Thr
	690					695					700				

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

<210> 49

<211> 737

<212> PRT

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

<400> 49

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

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

435	440	445													
Arg	Thr	Gln	Ser	Asn	Pro	Gly	Gly	Thr	Ser	Gly	Asn	Arg	Glu	Leu	Gln
450						455					460				
Phe	Tyr	Gln	Gly	Gly	Pro	Ser	Thr	Met	Ala	Glu	Gln	Ala	Lys	Asn	Trp
465					470					475					480
Leu	Pro	Gly	Pro	Cys	Phe	Arg	Gln	Gln	Arg	Val	Ser	Lys	Thr	Leu	Asp
				485					490					495	
Gln	Asn	Asn	Asn	Ser	Asn	Phe	Ala	Trp	Thr	Gly	Ala	Thr	Lys	Tyr	His
			500					505					510		
Leu	Asn	Gly	Arg	Asn	Ser	Leu	Val	Asn	Pro	Gly	Val	Ala	Met	Ala	Thr
		515					520					525			
His	Lys	Asp	Asp	Glu	Asp	Arg	Phe	Phe	Pro	Ser	Ser	Gly	Val	Leu	Ile
	530					535					540				
Phe	Gly	Lys	Thr	Gly	Ala	Thr	Asn	Lys	Thr	Thr	Leu	Glu	Asn	Val	Leu
545					550					555					560
Met	Thr	Asn	Glu	Glu	Glu	Ile	Arg	Pro	Thr	Asn	Pro	Val	Ala	Thr	Glu
				565					570					575	
Glu	Tyr	Gly	Ile	Val	Ser	Ser	Asn	Leu	Gln	Ala	Ala	Asn	Thr	Ala	Ala
			580					585					590		
Gln	Thr	Gln	Val	Val	Asn	Asn	Gln	Gly	Ala	Leu	Pro	Gly	Met	Val	Trp
		595					600					605			
Gln	Asn	Arg	Asp	Val	Tyr	Leu	Gln	Gly	Pro	Ile	Trp	Ala	Lys	Ile	Pro
	610					615					620				
His	Thr	Asp	Gly	Asn	Phe	His	Pro	Ser	Pro	Leu	Met	Gly	Gly	Phe	Gly
625					630					635					640
Leu	Lys	His	Pro	Pro	Pro	Gln	Ile	Leu	Ile	Lys	Asn	Thr	Pro	Val	Pro
				645					650					655	
Ala	Asn	Pro	Pro	Glu	Val	Phe	Thr	Pro	Ala	Lys	Phe	Ala	Ser	Phe	Ile
			660					665					670		
Thr	Gln	Tyr	Ser	Thr	Gly	Gln	Val	Ser	Val	Glu	Ile	Glu	Trp	Glu	Leu
		675					680					685			
Gln	Lys	Glu	Asn	Ser	Lys	Arg	Trp	Asn	Pro	Glu	Ile	Gln	Tyr	Thr	Ser
	690					695					700				



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

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

Leu

<210> 50

<211> 736

<212> PRT

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				

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

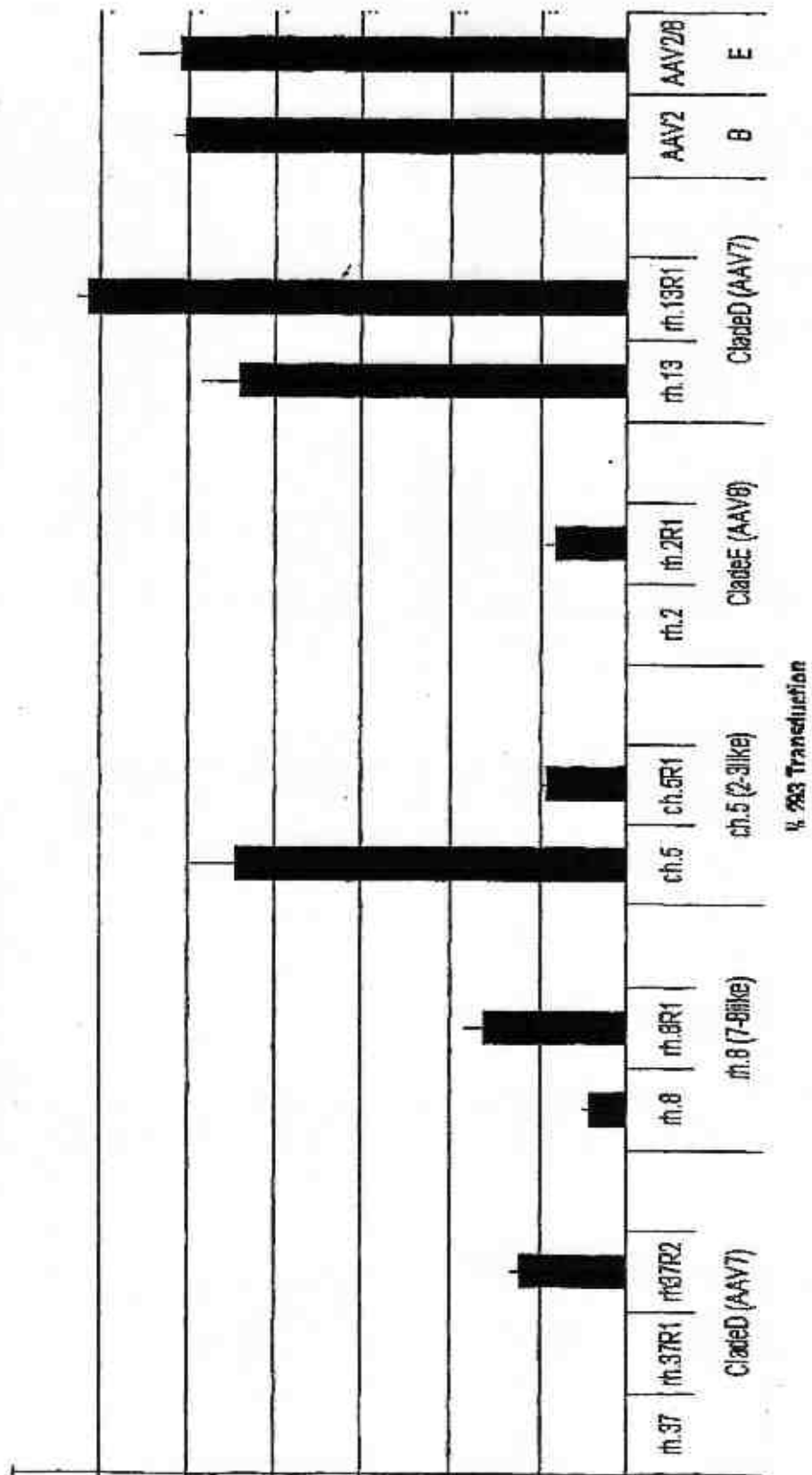
Tyr Thr Glu Pro Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr Arg Pro Leu  
725 730 735

## 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
  - (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.
- 3.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 4 clados diferentes.
- 4.- El método según la reivindicación 1, en el que la librería comprende cápsides de AAV funcionales procedentes de al menos 5 clados diferentes.
- 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.
- 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.
- 9.- El método según la reivindicación 8, en el que la librería comprende al menos 12 secuencias de AAV.
- 10.- El método según la reivindicación 1, en el que el AAV parental contiene múltiples singletones.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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

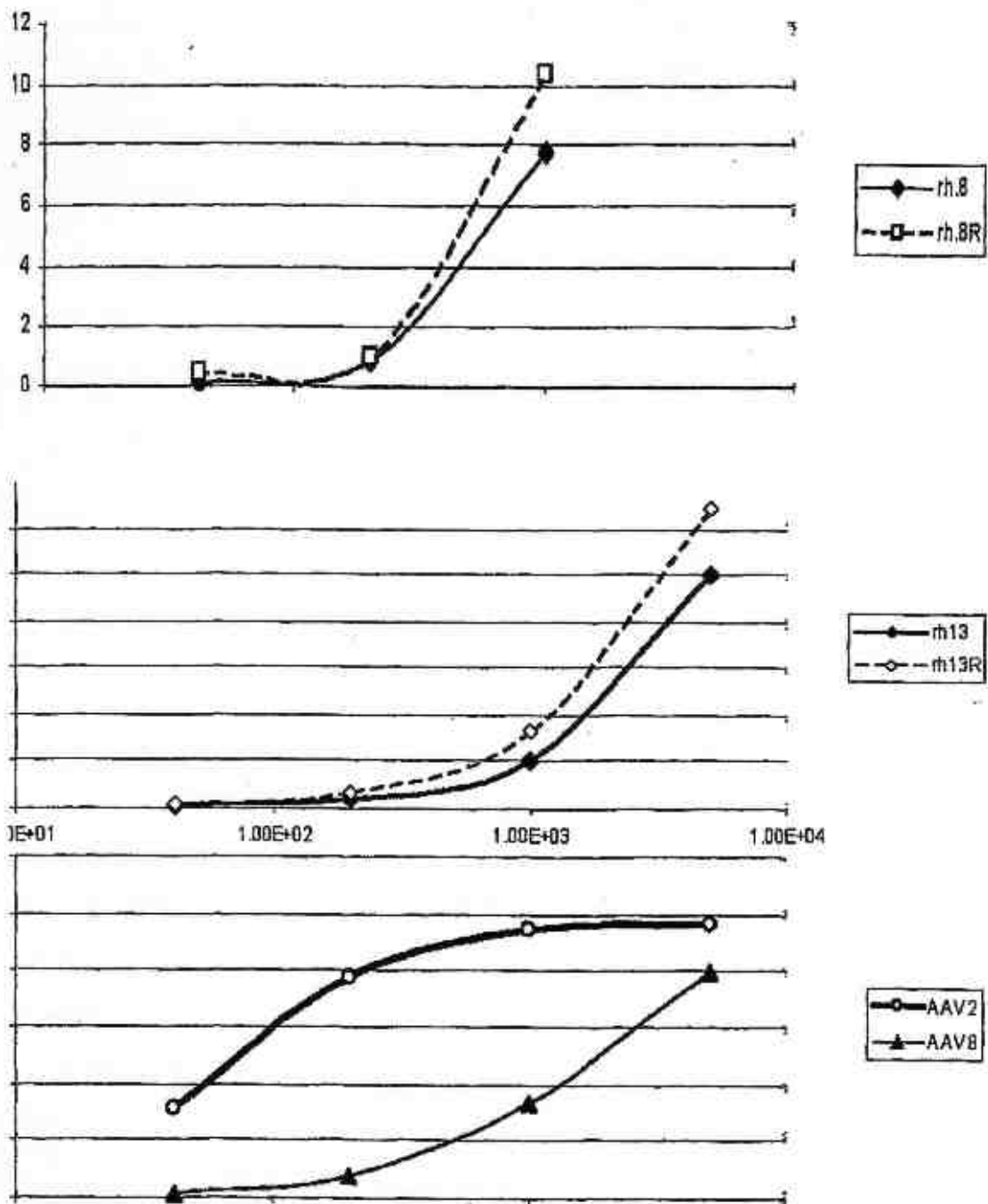
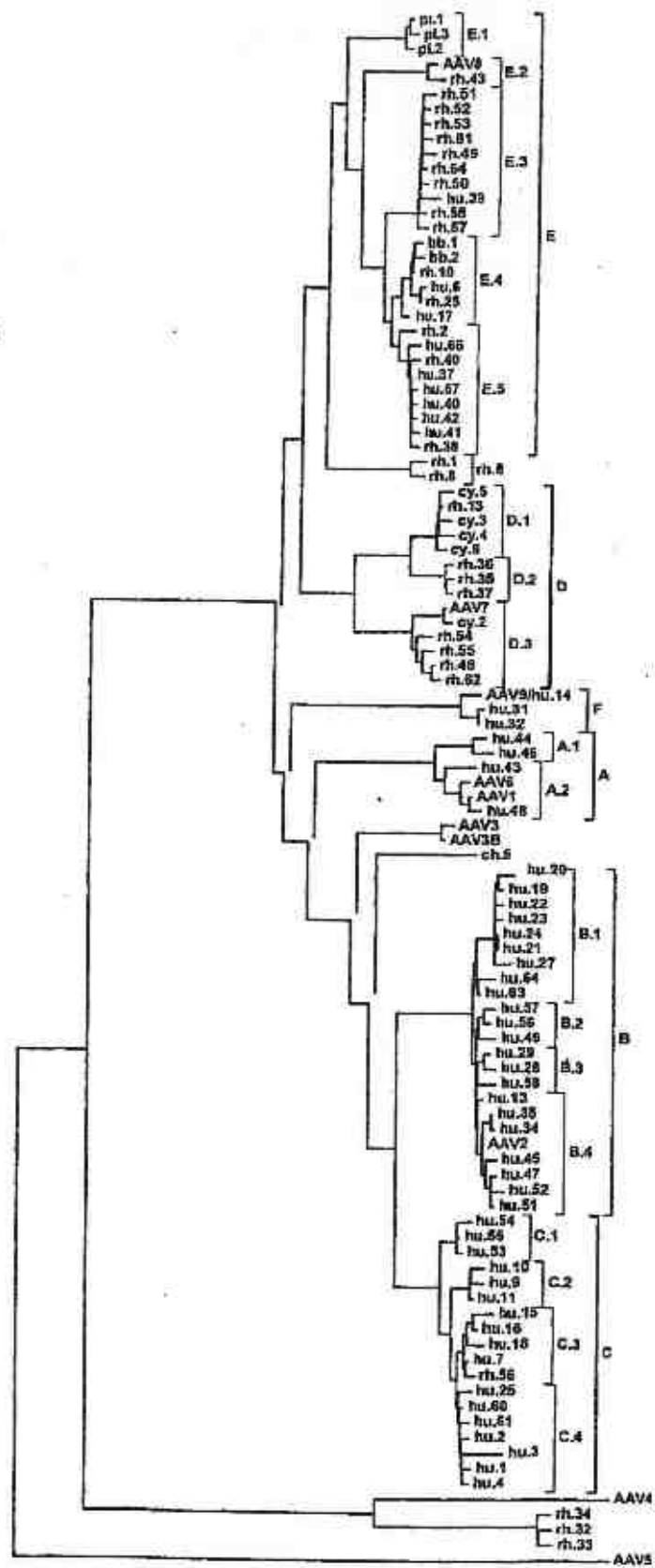


Fig. 3





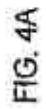


FIG. 4B

AAV2	410	420	430	440	450	460	470	480	490	500
cy. 5	aac	gttaagacg	gtccggg	aaaaagag	gcggttag	agcactctctgtg	gagccagactc	ctctctc	gagccagactc	ctctctc
rh. 10	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
rh. 13	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
AAV1	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
AAV3	g	a	c	a	t	g	g	g	t	g
AAV6	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
AAV7	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
AAV8	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
hu. 13	g	a	c	a	t	g	g	g	t	g
hu. 26	g	a	c	a	t	g	g	g	t	g
hu. 37	g	a	c	a	t	g	g	g	t	g
hu. 53	g	a	c	a	t	g	g	g	t	g
rh. 39	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
rh. 43	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
rh. 46	ggc	c	g	a	ca	a	ccca	cggtct	ta	c
AAV2	510	520	530	540	550	560	570	580	590	600
cy. 5	tgc	agaaaaag	attgaattt	gtgtcagactg	gagacgagact	cagctac	ctgacccacagc	ctctc	gagccagc	agccctc
rh. 10	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
rh. 13	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
AAV1	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
AAV3	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
AAV6	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
AAV7	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
AAV8	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
hu. 13	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
hu. 26	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
hu. 37	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
hu. 53	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
rh. 39	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
rh. 43	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g
rh. 46	c	t	a	g	agc	c	c	g	a	g

FIG. 4C

	510	520	530	540	550	560	570	580	590	700
AAV2	actaatc	gattgg	ctacag	gcagtg	gcgcac	caatgg	cagaca	atac	gagggc	gcgacg
cy.5	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
rh.10	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
rh.13	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
AAV1	c..c..a	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...
AAV3	t....a	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...
AAV6	c..c..a	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...
AAV7	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
AAV8	c....a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
hu.13	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t
hu.26	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t	.....t
hu.37	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
hu.53	t..c..a	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...
rh.39	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
rh.43	c....a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
rh.46	t..gg..a	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...	....g...
AAV2	catggat	gggcag	agtgat	caccac	cagcag	caaccc	ctggcc	ctgtac	caacac	ccctac
cy.5	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
rh.10	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
rh.13	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
AAV1	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
AAV3	a....c	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...	....t...
AAV6	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
AAV7	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
AAV8	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
hu.13	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
hu.26	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
hu.37	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
hu.53	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
rh.39	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
rh.43	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...
rh.46	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...	....c...

FIG. 4D

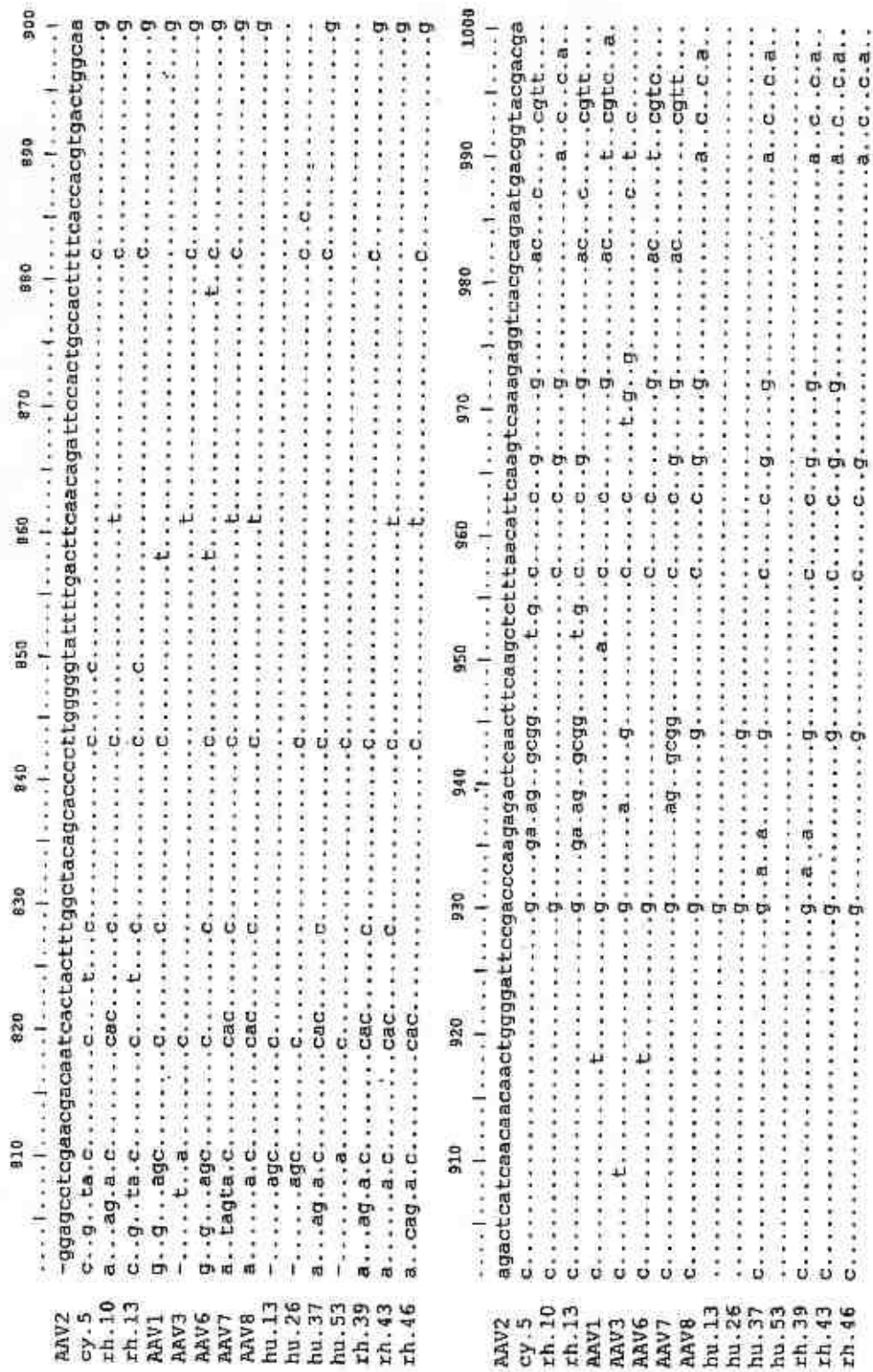


FIG. 4E



	1010	1020	1030	1040	1050	1060	1070	1080	1090	1100
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	cgattgcacataaoccttaccagcagcgggttcagggtgtttactgactcggagtagtaccaggtcccggtacgtcctcggtcgcgcgcacaggatgctccgccc									
rh.10	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV6	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV7	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.53	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.39	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.43	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.46	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	gttccacagcagcgtcttccatggtgccacagatggtgatacctcaccctgaacacgggagtcaggcagtaggacgctcttctattttactgctggagtagtac									
rh.10	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV6	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV7	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.53	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.39	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.43	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.46	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

FIG. 4F

	1210	1220	1230	1240	1250	1260	1270	1280	1290	1300
AAV2	tttccttcacgatgctggtacacggaacaactttaccttcaggtacacgttttgcagcagcttcctttccacagcagctacgctccacagcagctctgg									
cy.5	.....a.a.g.g.cg.t.....gaa.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
rh.10	.....a.a.g.g.c.....gag.....cag.....g.....g.....a.c.....									
rh.13	.....a.a.g.g.c.t.....gaa.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
AAV1	.....a.a.g.g.c.....c.....c.....a.g.....t.g.....c.....									
AAV3	.....a.a.g.t.....t.....ccaa.....t.c.c.c.....t.a.....t.....									
AAV6	.....a.a.g.g.c.t.....c.....c.c.....g.....g.....c.....									
AAV7	.....a.a.g.c.....gag.....gc.c.....g.....a.....c.....									
AAV8	.....a.a.c.....ccag.t.ct.....c.c.....g.....c.....ct.....									
hu.13	.....t.....c.....c.....c.....t.....									
hu.26	.....a.....t.....t.gaa.....c.....a.....t.....a.....									
hu.37	.....a.....t.....cag.....a.....g.....a.....ct.....									
hu.53	.....a.....t.....t.....cag.....a.....g.....a.....ct.....									
rh.39	.....g.....a.a.....c.....ccag.t.ct.....c.c.....g.....c.....ct.....									
rh.43	.....c.c.....a.a.g.c.....t.....c.....c.....g.....g.....t.....									
rh.46	.....a.....t.....c.....c.....a.....t.....									
AAV2	accgtctcatgaatcctctcatcgaccagctacgtattacttgagcagacaac---actccaagtggaaccacacacgcagctcaaggcttcagttttc									
cy.5	.....g.g.....c.....c.....c.g.c.g.cc.gagc.....a.gg.g.....t.cacaaggga.....g.....cca									
rh.10	.....g.g.....c.....c.....ctct.g.tc.g---t.ca.gg.a.t...g.aggaactcagca.t.g.ta.....									
rh.13	.....g.g.....c.....c.....c.g.c.g.cc.gagc.....a.gg.g---t.cacaaggga.....g.....cca									
AAV1	.....g.g.....a.....a.....c.a.....tc.a---a.agtcc...gtg.caaa.caaggact.g.t...ag									
AAV3	.....ct.g.....t.t.....t.....c.c.a.....gc.aggga.aa.ctc...a...ac.a...c...g.tt...ag									
AAV6	.....g.g.....c.....c.....c.a.....tc.g---a.agtcc...gtg.caaa.caaggact.g.t...ag									
AAV7	.....g.g.....c.....c.....c.g.c.....c.gagt.ac...g.a.c.ag.tggca.tcgga.a.g.....a									
AAV8	.....g.g.....g.t.....c.....ctct.g.tc.a---aa.g.a.c.gg.a.atac.cag.ct.gggc.cag									
hu.13	.....c.....c.....c.....c.....c.....c.....									
hu.26	.....a.....c.....c.....c.....c.....c.....at...c.....									
hu.37	.....a.g.....c.....c.....c.....c.....c.....tcaaggtaccagcaat.gtta....									
hu.53	.....t.g.g.....g.....c.....c.a.a.....c.a---ag.t---tca.....tca.....a.t...ag									
rh.39	.....a.g.....c.....c.....c.....c.....c.....tcaaggtaccagcaat.gtta....									
rh.43	.....g.g.....g.t.....c.....c.....c.....c.....c.....aa.g.a.c.gg.a.atac.cag.ct.gggc.cag									
rh.46	.....a.g.g.....c.....c.....c.....c.....c.....cc.g---t.a.gg.a.c.c.ag.gggaaccagca.t.g.t.....									

FIG. 4G

	1410	1420	1430	1440	1450	1460	1470	1480	1490	1500
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	tcaggccgagcagtgacattcggaccagcttaggaactggtcttcctggaccctgttacccgacgagtcacagacatctgcggataacaac									
rh.10	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV6	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV7	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.53	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.39	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.43	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.46	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	aacagtgaatactcgttgactggagctaccagaccacccacccaatggcagagactctctgttgatccggcccgccatggcaagccacaagcagatg									
rh.10	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV1	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV3	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV6	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV7	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
AAV8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.53	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.39	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.43	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.46	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

FIG. 4H



	1610	1620	1630	1640	1650	1660	1670	1680	1690	1700
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	aaagaaagt	ttttctcagagc	gggttctcat	tttgggaagca	aggtcagagaa	caaaatgtgg	acattgaa	aaggtcat	gtattacagac	gaaga
rh.10	g...cc....	c....catc.a	a...g...g	t....c...aacg	gg.t.cc.c---	gacaacgc.g	....c.gc.a..	g...cag...g	....g...	....g...
rh.13	g...gga....	gtcc....a	ct.a.g....	a...g...g	ag.t.g.gac	c....ta.agc	gc.t...c.a.	cagt...g	....g...	....g...
AAV1	g...cc....	c....catc.a	a...g...g	t....c...aacg	gg.t.cc.c---	gacaacgc.g	....c.gc.a..	g...cag...g	....g...	....g...
AAV3	.....c....	cat....t	ca.g.t....	a...ag.ga	g.c.gagatt	....cact.cat	g.c.t....	....g.t....	....g.t....	....g.t....
AAV6	.....c....	cat....t	ca.g.t....	a...g...g	ga.g.c.gagatt	....cact.cat	g.c.t....	....c....	....c....	....c....
AAV7	g...ccgc...	c...atcc...	a...c.g.t...	a...aact.ag	act.c---	aactacat.g	....t.gt.a..	g...a.t....	....g...a.t....	....g...a.t....
AAV8	g...gcgt...	cagt.a....	a.c.g.t...	c...a...aatg	t.cc.g.gac	....c...ttacagcg	t....c.c.cag...	g...g...	....g...	....g...
hu.13	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....a.a....	.....	.....	a.a....	a...g.ga...	....t....	....	....	....	....
hu.37	g...cgc.c.c	gtc...t	a.c.g.g.c	a...a...g	tg.t.ga.g.gac	....tacagc.gc	t...c.a.cag	....g...	....g...	....g...
hu.53	.....c....	cat.cat.a	acc.a.a...	t.ag...aa	a.tgct.c.c.c	....at.g....	....t....	....t....	....t....	....t....
rh.39	g...cgc.c.c	gtc...t	a.c.g.g....	a...a...g	tg.t.ga.g.gac	....tacagc.gc	t...c.a.cag	....g...	....g...	....g...
rh.43	g...gcgt...	c...agta.cg	a---tc.tgt	...t.c.a...aatg	t.cc.g.gac	....c...ttacagcg	t....c.c.cag...	g...g...	....g...	....g...
rh.46	g...ccgc...	c.c.atcc...	ca.C....g	....C....g	ag.t.ga...gac	....c...ta.agc	c.g...c.a.cag...	g...g...	....g...	....g...
AAV2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
cy.5	gaaatcag	gacaaacca	atcccggt	gcagagcag	tatggtctgt	tataccaa	ctccagagag	ggcaacagac	agcagctacc	gcagatgtcaac
rh.10	a....t.aa..	c....c....	a...a...a	ag.a.c...gtg	c.c.g....g	....atgctct	cgccggg.c	ccag..acagac	....g...	....g...
rh.13	a....t.aa..	c....c....	a...a...a	ag.a.c...gtg	c.c.g....g	....acagcaa	....gcgctc	tat.gta.gg	cc....	....cc....
AAV1	g....t.aag	c.t.c.t....	c.c.aaga	t...ga.c.gg	agt...tt....	ca...g.c.g	cc.t.g...gc.t	....g...	....g...	....g...
AAV3	a...g.tct	t.c....t	a...a...a	ag.a.at...t	g...gg.agt...	....ctca..	t.c.gctc	ca.g.t.g.ac	....t	....t
AAV6	.....aag	c.t.c....	c.c.aaga	t...ga...gg	agt...t...ca...g	....c.g.cc	t...g...gc.t	....g...	....g...	....g...
AAV7	a....tc.t	c.t....t	a...a...a	ag.a.c.gata	cago.g...t	a.agcg.ct	t.ctgc...ccag	aca..t....	....t	....t
AAV8	a....aa.c	t.c.t....	a...g.a.c	atc...gg	agat...t.g.cagcaa	....cggctc	tcaa.tt.g.ac	....g...	....g...	....g...
hu.13	.....c....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.26	.....t.aa..	c.t.c....	a.c.a.a	a.c.gtg	gg.ga...t	g...ca.ac	t.c.gggc	tat.gtg.g	a....	....a....
hu.37	a....t.aa..	c.t.c....	a.c.a.a	a.c.gtg	gg.ga...t	g...ca.ac	t.c.gggc	tat.gtg.g	a....	....a....
hu.53	.....c....	.....	.....	c.a.a...g	a.at.tt.g	a.actca	t.ctgct...ag	....t.a.ac	....g.t	....g.t
rh.39	a....t.aa..	c.t.c....	a.c.a.a	a.c.gtg	gg.gat...t	g...ca.ac	t.cggggc	tat.gtg.g	a....	....a....
rh.43	a....aa.c	t.c.t....	a...g.a.c	atc...gg	agat...t.g.cagcaa	....cggctc	tcaa.tt.g.ac	....g...	....g...	....g...
rh.46	a....a.g.c	....c....	c.a.a....	cgtg.gg	gat....a...cagcaa	....cggctc	tat.gtg.gg	cc....	....cc....	....cc....

FIG. 4I



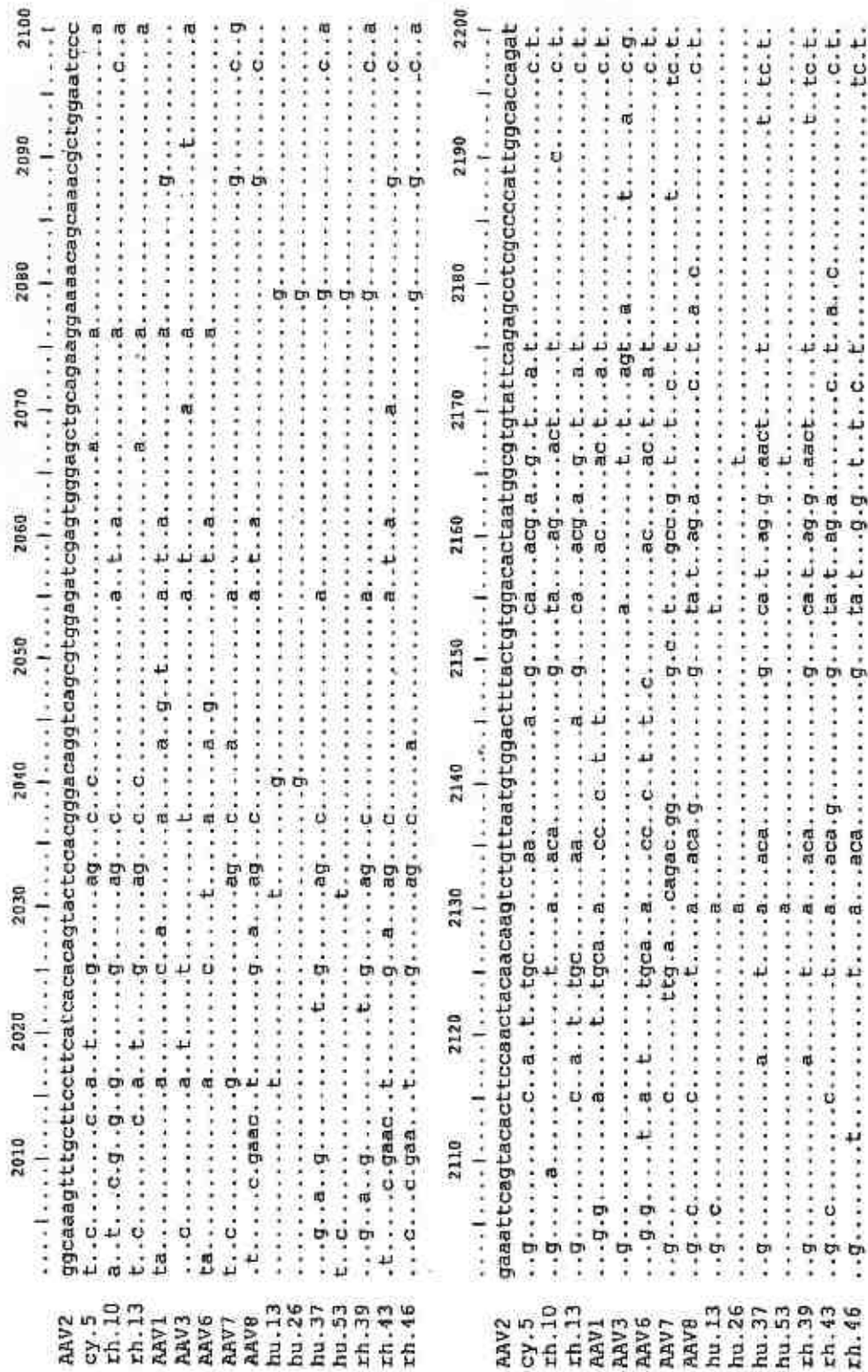


FIG. 4K

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

FIG. 4L

	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
AAV2	MAADGYLPDWLEDTLSE	GIRQWVKLKP	PPPPKPAERHKDDSRGLV	PGYKYLGP	FNGLDKGEPVNEADAA	AALEHDKAYDRQLD	SGDNPYLKYNHDAEF			
CY.5	GN.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.	R.....				K.EQ.....		
rh.10	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
rh.13	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					K.EQ.....		
AAV1	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
AAV3	N.....	E.A.....	V.Q.ANQQ..Q.NR.		G.....			Q.KA.....		
AAV6	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
AAV7	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..NG.					Q.KA.....	R.....	
AAV8	N.....	E.A.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.QA.....	R.....	
hu.13										
hu.26										
hu.37	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
hu.53										
rh.39	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
rh.43	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.EA.....	R.....	
rh.46	N.....	E.D.....	A.K.ANQQKQ..G.					Q.KA.....	R.....	
AAV2	QERLKEDTSFGNLCRAVFOAKKRVL	EDLGLVEEPVKTAPCKRPV	EHSPV-EPDSSSGTGKAGCOOPARKRLN	FGQTGDSADSVDPQPLGQPPAPPSGLG						
CY.5	Q.....	GA.....	I.....S.....	T.I.N.P.K.K.				SE.....	E.....	
rh.10	Q.....	GA.....	P.QRS.....	T.I.K.....K.K.				SE.....	I.E.....G.....	
rh.13	Q.....	GA.....	I.....S.....	T.I.K.....K.K.				SE.....	E.....	
AAV1	Q.....	GA.....	Q.Q.....	I.T.....K.				SE.....	E.....T.AAV.	
AAV3	Q.....	GA.....	AA.....	GA.DQ.Q.....	V.S.K.....			SE.....	E.....TS.	
AAV6	Q.....	GA.....	F.....	Q.Q.....	I.T.....K.			SE.....	E.....T.AAV.	
AAV7	Q.....	GA.....	A.....	P.QRS.....	T.I.K.....			SE.....	E.....SV.	
AAV8	Q.....	GA.....		P.QRS.....	T.I.K.....			SE.....	E.....V.	
hu.13										
hu.26										
hu.37	Q.....	I.....	AA.....	P.QRS.....	T.I.K.....K.			SE.....	I.E.....G.....	
hu.53										
rh.39	Q.....	AA.....	AA.....	P.QRS.....	T.I.K.....K.			SE.....	I.E.....G.....	
rh.43	Q.....	GA.....	GA.....	Q.Q.....	I.K.....			SE.....	E.....V.	
rh.46	Q.....	GA.....	GA.....	P.QRS.....	T.I.K.....			SE.....	I.E.....SV.	

FIG. 5A



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

FIG. 5B

[illegible]

FIG. 5C

	610	620	630	640	650	660	670	680	690	700
AAV2	TQVLPGMWQRDRVYLQGPIWAKIPHTDGHFHPSPIMGGFLKHPPPQLIKNTVPANPSTTFAAKEAFSFTQYSTGQVSVEIEWELQKENSXRHNP									
cy.5	S.A.	N.	N.	N.	N.	P.E.V.	T.P.			
rh.10	S.A.	N.	N.	D.P.	Q.L.					
rh.13	S.A.	N.	N.	P.E.V.	T.P.					
AAV1	A.M.	A.	N.	P.A.E.	T.					
AAV3	H.A.	M.	P.							
AAV6	V.M.	A.	P.A.E.	T.						
AAV7	N.A.	N.	P.E.V.	T.P.						
AAV8	S.A.	N.	D.P.	N.Q.S.	I.N.					
hu.13										
hu.26										
hu.37	S.A.	N.	D.P.	Q.L.						
hu.53	H.A.	M.	P.N.	S.						
rh.39	S.A.	N.	D.P.	Q.L.						
rh.43	S.A.	N.	D.P.	N.Q.S.	I.N.					
rh.46	S.A.	N.	D.P.	A.N.Q.	I.N.					

	710	720	730	740
AAV2	EIQYTSNYSKSVNVDFIVDINGVYSEPRPIGTYLTRNL*			
cy.5	A.N.E.A.NNE..T.			*
rh.10	Y.T..A.N.D.T.			*
rh.13	A.N.E.A.NNE..T.			*
AAV1	A.A..N.L.T.			P.-
AAV3	V.....			-
AAV6	V...A.A..N.L.T.			P.-
AAV7	FE.QTG..A.SQ.			-
AAV8	Y.TS..A.N.E.			-
hu.13	.....			*
hu.26	.....			*
hu.37	Y.T...A.N.E.T.			*
hu.53	.....			*
rh.39	Y.T...A.N.E.T.			*
rh.43	Y.TS..A.N.E.			*
rh.46	Y.T...A.N.E.			*

FIG. 5D



	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
rh.13	MAADG	YLPD	WLE	DL	SE	GI	RE	WN	DL	KPG
rh.2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.29	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.64	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200
rh.13	QERLQ	EDTS	FG	NL	GRA	VF	QAK	RVL	EP	GL
rh.2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.29	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.64	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
rh.13	SGTMA	AGG	GA	PMA	DN	NEG	AD	GV	GN	AS
rh.2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.29	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.64	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
	310	320	330	340	350	360	370	380	390	400
rh.13	RLINN	WG	FR	PR	KL	RE	KL	EN	IQ	KE
rh.2	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.37	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.8	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
hu.29	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....
rh.64	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....

FIG. 6A

FIG. 6B