

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 703 177**

51 Int. Cl.:

C12N 15/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2013 PCT/US2013/031644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14007858**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2013 E 13812649 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.09.2018 EP 2870237**

54 Título: **Composiciones de vector viral adenoasociado modificado**

30 Prioridad:

06.07.2012 US 201261668839 P

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

07.03.2019

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)
112 N. Capitol Street 6 Gilmore Hall
Iowa City, IA 52242-5500, US**

72 Inventor/es:

**DAVIDSON, BEVERLY L.;
SCHEEL, MARIA;
BOUDREAU, RYAN y
MAS MONTEYS, ALEJANDRO**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 703 177 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

Composiciones de vector viral adenoasociado modificado

Antecedentes

5 Los virus adenoasociados (AAV) son unos pequeños virus no patógenos de la familia parvoviridae. Los AAV son diferentes de los otros miembros de esta familia debido a su dependencia de un virus auxiliar para la replicación. El genoma de aproximadamente 5 kb de los AAV consiste en un segmento de ADN de una sola hebra de polaridad positiva o negativa. Los extremos del genoma son repeticiones terminales invertidas cortas que pueden plegarse en estructuras de tipo horquilla y pueden servir como origen de la replicación del ADN viral. Físicamente, el virión del parvovirus no tiene envoltura y su cápside icosaédrica tiene un diámetro de aproximadamente 20 nm.

10 Hasta hoy en día se han identificado numerosos AAV serológicamente diferentes y se los ha aislado de seres humanos o primates. Govindasamy y colaboradores, "*Estructurally Mapping the Diverse Phenotype of Adeno-Associated Virus Serotype 4*", J. Vir., 80 (23):11556-11570 (2006). Por ejemplo, el genoma de AAV2 tiene 4680 nucleótidos de longitud y contiene dos marcos de lectura abiertos (ORF). El ORF izquierdo codifica a las proteínas Rep no estructurales, Rep 40, Rep 52, Rep 68 y Rep 78, que están relacionadas con la regulación de la replicación y transcripción además de la producción de genomas de progenie de una sola hebra. También se ha demostrado que Rep 68/78 posee actividad de unión a NTP así como actividades de ADN y ARN helicasa. Las proteínas Rep poseen una señal de localización nuclear así como varios potenciales sitios de fosforilación. La mutación de uno de dichos sitios de quinasa dio como resultado una pérdida de la actividad de replicación.

20 Los extremos del genoma son repeticiones terminales invertidas (ITR) cortas con el potencial de plegarse para dar estructuras de tipo horquilla con forma de T que sirven como origen de replicación del ADN viral. Dentro de la región ITR se han descrito dos elementos que son fundamentales para el funcionamiento de la ITR, un motivo repetitivo GAGC y el sitio de resolución terminal (trs). Se ha mostrado que el motivo repetitivo se une a Rep cuando la ITR tiene una conformación ya sea lineal o de horquilla.

25 Esta unión sirve para posicionar a Rep 68/78 para la escisión en el trs que ocurre de una manera específica del sitio y de la hebra.

30 Las siguientes características de los AAV los han convertido en un vector atractivo para transferencia de genes. Los vectores de AAV poseen una amplia gama de anfitrión; se transducen *in vitro* e *in vivo* a células que se dividen y que no se dividen y conservan altos niveles de expresión de los genes transducidos. Las partículas virales son termoestables, resistentes a los disolventes, detergentes, cambios de pH, temperatura, y se pueden concentrar en gradientes de CsCl. Los AAV no están asociados con ningún evento patógeno, y no se ha descubierto que la transducción con vectores de AAV induzca ningún tipo de efecto negativo duradero sobre el crecimiento ni sobre la diferenciación celular. Se ha mostrado que las ITR son los únicos elementos cis necesarios para el empaquetamiento que permite embutir por completo los genes virales para crear sistemas vectores.

Actualmente existe la necesidad de disponer de vectores de AAV con características de empaquetamiento mejoradas.

35 Grimm y colaboradores, *Methods in Enzymology*, vol. 392 (2005), páginas 381-405 describen un vector de AAV que comprende un fragmento de relleno que contiene al gen *lacZ* de *E. coli* y un casete del gen GFP.

El documento WO 2011/133874 A1 describe un vector de AAV que comprende una secuencia que codifica un ARNhc [ARN de horquilla corta] posicionado dentro de un intrón de un gen diferente.

40 Kota y colaboradores, *Cell*, vol. 137, núm. 6 (2009), páginas 1005-1017 describen un vector de AAV que comprende una secuencia de miARN insertada dentro de un intrón.

Compendio

45 La presente invención se refiere a un ácido nucleico apropiado para su uso como secuencia de relleno de un virus adenoasociado (AAV) que consiste en un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2, en donde la secuencia de relleno carece de potenciadores, promotores, reguladores de corte y empalme, ARN no codificantes, secuencias antisentido ni secuencias codificantes.

La presente invención se refiere adicionalmente a un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende al ácido nucleico de la invención y un casete de expresión.

50 En ciertas realizaciones, se describe un componente de carga de un virus adenoasociado (AAV) (que también se denomina "secuencia de relleno") que comprende un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.

En ciertas realizaciones, se describe un componente de carga de un virus adenoasociado (AAV) que consiste en un

ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.

En ciertas realizaciones, se describe un vector de AAV que comprende el componente de carga descrito anteriormente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS Y LA TABLA

5 La Figura 1 es un mapa del plásmido de 5pFBAAVmU6miHDS1 relleno (9110 pb).

La Figura 2 es la secuencia de 5pFBAAVmU6miHDS1 relleno (Relleno Núm.1) (SEQ ID NO: 3).

La Figura 3 provee la secuencia de los diversos componentes individuales de 5pFBAAVmU6miHDS1relleno (SEQ ID NO: 1, 4-11).

La Figura 4 es un gráfico que muestra la expresión relativa de Htt.

10 La Figura 5 es un mapa del plásmido de 5pFBAAVmU6miHDS1-relleno.

La Figura 6 es la secuencia del plásmido para 5pFBAAVmU6miHDS1-Relleno (SEQ ID NO: 12).

La Figura 7 provee una secuencia de relleno (Relleno núm. 2) (SEQ ID NO: 2).

Figura 8. Evaluación por ME de viriones completos frente a viriones vacíos. Las flechas señalan dos ejemplos de viriones vacíos. Este preparado solo tenía ~4% de viriones vacíos, lo que es bastante bajo.

15 Figura 9. Tinción con plata para examinar la integridad de la cápside de los viriones purificados. Se modificaron genéticamente varias construcciones diferentes que expresaban miARN hacia el vector lanzadera junto con el relleno del intrón I/II para generar un tamaño de genoma próximo al del tipo salvaje. Los virus purificados muestran proporciones óptimas de las proteínas VP1, VP2 y VP3.

Tabla 1. % de eficacias de empaquetamiento de viriones miR-intronI/II y % de contaminantes.

20 Descripción detallada

La presente invención se refiere a un ácido nucleico apropiado para su uso como secuencia de relleno de un virus adenoasociado (AAV) que consiste en un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2, en donde la secuencia de relleno carece de potenciadores, promotores, reguladores de corte y empalme, ARN no codificantes, secuencias antisentido o secuencias codificantes.

25 La presente invención se refiere adicionalmente a un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende al ácido nucleico de la invención y un casete de expresión.

Vectores AAV y casetes de expresión

30 Los vectores virales de la invención utilizan un vector de AAV. Un vector "AAV" se refiere a un virus adenoasociado, y se puede utilizar para hacer referencia al virus de tipo salvaje de origen natural en sí mismo o a derivados de los mismos. El término abarca a todos los subtipos, serotipos y pseudotipos, y formas tanto naturales como recombinantes, excepto donde se requiera lo contrario. Como se emplea en la presente memoria, el término "serotipo" se refiere a un AAV que es identificado por y se distingue de otros AAV en base a la reactividad de la proteína de la cápside con determinados antisueros, p. ej., hay ocho serotipos de AAV de primates conocidos, AAV-1 a AAV-8. Por ejemplo, el serotipo AAV-2 se utiliza para hacer referencia a un AAV que contiene proteínas de la cápside codificadas por el gen cap de AAV-2 y un genoma que contiene secuencias ITR 5' y 3' del mismo serotipo AAV-2.

35 AAV pseudotipificado se refiere a un AAV que contiene proteínas de la cápside de un serotipo y un genoma viral que incluye ITR 5'-3' de un segundo serotipo. Se puede esperar que un rAAV pseudotipificado tenga las propiedades de unión a la superficie celular del serotipo de la cápside y propiedades genéticas compatibles con el serotipo de la ITR. Los rAAV pseudotipificados se producen usando técnicas convencionales descritas en la técnica. Como se emplea en la presente memoria, por ejemplo, se puede utilizar rAAV 1 para hacer referencia a un AAV que tiene tanto con proteínas de la cápside como ITR 5'-3' del mismo serotipo o puede hacer referencia a un AAV que tiene proteínas de la cápside del serotipo 1 e ITR 5'-3' de un serotipo de AAV diferente, p. ej., un serotipo AAV 2.

40 La abreviatura "rAAV" se refiere un virus adenoasociado recombinante, que también se puede denominar un vector de AAV recombinante (o "vector de rAAV"). En una realización, los vectores de expresión de AAV se construyen usando técnicas conocidas que se utilizan para proporcionar al menos como componentes conectados operablemente en la dirección de la transcripción, elementos de control que incluyen una región de inicio de la transcripción, el ADN de interés y una región de terminación de la transcripción. Los elementos de control se seleccionan de manera que sean funcionales en una célula de mamífero. La construcción resultante que contiene los componentes conectados operablemente que está flanqueada (5' y 3') por secuencias ITR del AAV funcionales.

50

Con "repeticiones terminales invertidas del virus adenoasociado" o "ITR del AAV" se desea hacer referencia a las regiones reconocidas en la técnica que se encuentran en cada extremo del genoma del AAV que funcionan juntas en cis como orígenes de replicación del ADN y como señales de empaquetamiento para el virus.

5 Las secuencias de nucleótidos de las regiones ITR de AAV son conocidas. Como se emplea en la presente memoria, no es necesario que una "ITR del AAV" tenga la secuencia de nucleótidos de tipo salvaje representada, sino que se puede alterar, p.ej., mediante la inserción, delección o sustitución de nucleótidos. Adicionalmente, la ITR del AAV se puede obtener de cualquiera de varios serotipos de AAV, incluyendo, sin limitación, a AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, AAV7, etc. Además, no es necesario que las ITR 5' y 3' que flanquean una determinada secuencia de nucleótidos de un vector de AAV sean idénticas ni que se obtengan del mismo serotipo o producto aislado de AAV, con la condición de que funcionen de la manera que se desea, es decir, que permitan la escisión y el rescate de la secuencia de interés del genoma de una célula anfitriona o vector.

15 Las ITR del AAV se pueden escindir de un plásmido del vector de AAV que las contiene y se pueden fusionar 5' y 3' de una determinada construcción de ácido nucleico que esté presente en otro vector usando técnicas de ligación convencionales, tales como las descritas por Sambrook y Russell, en *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press Cold Spring Harbor, NY (2001). Por ejemplo, las ligaciones se pueden realizar en Tris-Cl 20 mM a pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, DTT 10 mM, 33 µg/ml de BSA, NaCl 10 mM-50 mM, y ATP 40 µM, 0,01-0,02 (Weiss) unidades de ADN ligasa de T4 a 0°C (para la ligación de "extremos cohesivos") o ATP 1 mM, 0,3-0,6 (Weiss) unidades de ADN ligasa de T4 a 14°C (para la ligación de "extremos romos"). La ligaciones intermoleculares de "extremos cohesivos" usualmente se llevan a cabo a concentraciones de ADN total de 30-100 µg/ml (concentración final total 5-100 nM). Los vectores de AAV que contienen ITRs se han descrito, p.ej., en la Patente de EE.UU. Núm. 5.139.941. En particular, allí se describen varios vectores de AAV que se pueden obtener de la American Type Culture Collection ("ATCC") con los Números de Acceso 53222, 53223, 53224, 53225 y 53226.

25 El virus adenoasociado empaqueta preferentemente un genoma completo, es decir, un genoma de aproximadamente el mismo tamaño que el genoma nativo, y no es demasiado grande ni demasiado pequeño. Muchas secuencias diana de ácidos nucleicos, o casetes de expresión que codifican secuencias diana de ácidos nucleicos, son muy pequeñas. Para evitar el empaquetamiento de genomas fragmentados, los autores de la presente diseñaron y probaron una secuencia de ácido nucleico que, cuando se conectó a un casete de expresión, dio como resultado un genoma cuyo tamaño tenía una longitud casi normal entre las ITR. La secuencia de inicio fue de origen mamífero, pero estaba modificada significativamente para asegurar que este "componente de carga" (que también se denomina "secuencia de relleno") careciese de potenciadores, promotores, reguladores de corte y empalme, ARN no codificante ni secuencias antisentido, entre otras cosas. En otras palabras, las secuencias de relleno son "silenciosas" y no confieren actividad al casete de expresión.

35 En la presente invención, las moléculas de ADN apropiadas para utilizar en vectores de AAV incluirán, por ejemplo, una secuencia de relleno y un casete de expresión que codifica las moléculas de ARN de la invención. Muchos casetes de expresión son muy pequeños, por ejemplo, aquellos que expresan ARN inhibidores (ARNip y ARNhc). Por lo tanto, existe la necesidad de agregar secuencias al casete, de manera que se forme un genoma de AAV completo o casi completo. Si en la producción del AAV solo se utilizó el genoma pequeño, los viriones recombinantes serían heterogéneos y contendrían genomas de diversos tamaños. Esto se debe a que el virus prefiere empaquetar genomas completos de manera que pueda recoger otros fragmentos de ADN para llenar ese espacio. El relleno no pueden ser demasiado grande, ya que los genomas de AAV con un tamaño mayor al 105% del tamaño del genoma de tipo salvaje generalmente no serán empaquetados.

40 En ciertas realizaciones, se describe un componente de carga (que también se denomina una "secuencia de relleno") de virus adenoasociado (AAV) que comprende un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.

45

ES 2 703 177 T3

(SEQ ID NO: 1)

GAATTCGGGCTATCCCAGGTTGCCTTGGTTCATGGCAAATGGGACGTTAAGAGGGCAGAGAGAAT
ATGAACAGAAACTGTTCTAATATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTTTTTAAACCTCCTTC
ATTTTTTTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCTGAGGACTGTAGGCCATGGCC
CTAGGTTGTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTTCCTGGCTGTCTCCTTGCTTCTTTCCCATGTCCTCTT
CTTTGTTCCAGCCATTTCTCCCTTATGCTTAAGTTTGGTGCAGCAGGGTTTGGCTGCTCTCAGATT
CCTGCTTCCTCAGATGCTGTAGTTGTCAGGCCAGCGGGCTGGCAGCGGGATCAGGATCTGGCTAG
GTTTGTCTCACTGTGGCAGAGTAGGGGGAGGCGTGGGAGAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTG
TAGGGAGCATAGGCATGGTCACGTAGCCTTCAGGTCCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTATGGCTG
TGTGTGTATGGTAAAAGTACTAGGTTCTACTTAGCCCAAGAAAATGGGCACATTTTGCATGTGGTTTC
TG TAGAGAAATGCACTGGGTATCTGACATAGCCTGGCAGCATGCCTCCCTCAGGTAGGTTAGTCTC
AGGCGGTGAAGCACGTGTGTCCAGCAAGAACTTCATATGTGGCATAAAGTCTCCGTTCTGTGAGGT
GCTGGCAAATCACCACCACCGTCAAGAGGCTGAAGTGATTTTTGTCTAGGGAGGCAGGAAAGGCT
TCCTGGAGTCAGCAGCCAGTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGACCTTCTTAATCATCACCGCCTCTT
GTCTCAAGGGGTGCCAGGAAGCTGTGGAGGCTGAACCCATCTTATGCTGCCAGAGAGTGGGACAC
CATGAGGGTCAGGTCAAGGGGTTGTACCTTGTGGTAGAGAATTAGGGGCTCTTGAAGACTTTGG
ATGTGGTCAGGGGAGTGTATCATTAGGAAGAGTGACCCGGTGAGGACGTGGGGTAGAGGAGGAC
AGGTGGGAGGGAGTCCAGGTGGGAGTGAGTAGACCCAGCAGGAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGA
TGGTGGCAGGGCTGTGAGGAGAGGCAGCCACCTGTGTGTCTGCGGAAGCAGGGGCAAGAGGGAA
GAGGCCAGCAGCGTGTGCCATCACCCAGCGACTGGCGTAGATTGTGAGAGACCATTCCCTGCTCT

TAGGAGGGGCTGAGTTTTAGTTTTCTTTGTTATACAATAAGCTTGGTATTTGTTTACAAAACATTT
 GTAAAGCTAAATCAAGTTTTGATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGTTGAAATAAATGT
 TTGTCCAATTCGCTTTGCTCATTAAAGGACTTTCAGTACAAACTGCAACAACAGGATTAGGATTTA
 AACGTTTCTGAGATGTTTTACTCCTCAGAATTTCCAGAATGTGATCTGGTTTTGATTTTCAAGCT
 TGCTGACCCAATAGGTTAACCACAAGTTTTACGAAGACCATCTCAGTCCACTTACATCAACTGCC
 CATGCCACGGTTAAAGAGATCATCGACTGATGTTTGGCACAGCTTCCCTCCCTCTGGGTGGGCAAG
 CATTTGGAAGAGAAGGCTCCTATGGGTGAGAGTGGGGCACCAAAGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTA
 GCTTGAGAAGCCCTTCTCTAATGTGGACTTTGTGCCGTTAGCATCGTTACTAGCTTGAAGTTGACCA
 TCTGGACGTACTTTCTGGTTTTAGCCTCACAAGTGAGCAAGGAGGGTTGAGAGATGTGCTGTGAGGA
 ATGTGGGGCCCCAGCTGGCAGCAGGCTCTGGGTGAGGGGGCAGGGACCACGGGCATACCTGACA
 GTGAGGAGGGTCTAGTAGGGGATCAGTTCCTGTTGTTCTTTAGAATTTTCTGGATATTCTTCTTT
 ATTGATTTTGGGATGTGAACAATAGAATCAACTTCTACTTGTAGATTGATTTAGGGAGAACTTATA
 CCTCAGATGTTAAGTCACCCTGTCCAGAATGTGGGATGCTTTCCTATTTGTTTCCAGAACTTTTTAAAT
 TACCTCAGAAGCACATGAAATTTAAAGGATTTTAAAAAAACTTAAAGATTATTTACATAGCTCT
 TGCACATTTCTTGATAAATGAATCCTCAGGTATTCCTCTGTTTTTGTACTAATAGTTACTTCTTATG
 GGTTTTTTTTCCCCTGAAAATCATTTATCAAACGTATGTGGCTATTTTCTGAAGGATGTTTGATAA
 TTTTGAAGATATGAAAGTCTTCATATTTACAAGTTTTGAGGTCTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCA
 TGTCAGCTCCCAAAGCAGAAGACGGCATGTTGAAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTCTTTTCCACC
 TGTTTTCAACTCATATCATCTTGAATTTACAGGGCACCTTCCATGCTCCTAGTGCTTGCTATCTGTTT
 ATTATTTTCCCTTCCCTGAATACCCTGAACTCCAGCATGTTCTGCTGTAATTCTGGCCTCCCTGGC
 ATCTGGACTCCTGTTTCTTTGCTCTGTATCCCCGCGGTCAGCTCCTGCTGCGCAGCTTCTCAGCTGA
 AGTGCCTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGCTGGATCTTTGAGTATTGCCTCTGGTTTCTTGGTTCC
 TTCTGCTGAGTTGCTCAGCGTCTCCACTCCCCATTTCTTGTGTGGCCCTTCTGCACTCCTCTGATTC
 CTTTTGTCTTCCCTGGTTTTCTGCTTTGGTTTTCGAGTCTCCACAGAACTTTTGCAGCTCTTCTGAAGA
 CCTGGAAGCTTTTTCATCTTAATTTCTCATCTCATGACCTTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTC
 CCATGGTGAACTTCTCTTTCCAGAATTCATGCCTTCTTTCCCTCCCACTTACCTGTTGTCCAGGA
 GAGGTCAGATTGCTGTGCATATTGGAGGAGAACCCTTCTTCCCTGGGCTTTCATCTCACATGAC
 ATCACCACATCACCTCGTTCCTTGGACCCTCAGTGGTGTCACTGCTGGATTTTTCTTTCCTTTGGCT
 GGCCTTAGGGCACACCCAGGTTGACTAGCGTAGTCATGGTATTTAGATCCACTCACATTTTCAGTT
 TCTGTGTCTGTCTCTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCCAGAGAAAGCTTCTTTTACAAGGGTTCTTA
 GATTTATGTTCACTGAGCACCTTCTTTTCTGAGGCAGTGTTTTACCAATATTTATTTTCTAGTCAGT
 CTCGCCTTACCTTTCTTGTATGTCATGCTTTGGTCTGACCCATTCTCTGAGTCTGTAATAATAGAA
 TTGCTGTATAATTTAATTACATGAAATCCTTTAGAATCTTAAACACATCTTACACCTGATTTAATATT
 TTATTGTATCCAAATTGAACCAACCCTATGTGAATTTGACAGTGATTTCTCCAGGGATCCTAGTGT
 ATAAGGAATAGGACTTAGTATTTTCTATTTTTTGATATACCACATACCAGATACTGATTATGATGG
 ACATTTAACCTTTTTTCTCATTATGAAAGAAAGTTAGGAATATTTCTTCCAGTAGCGCCAGTGTA
 ACCTGAAAGCCTTTGAAAGAGTAGTTTTTGTATAGCTATCTGAAAGGAATTTCTTTCCAAAATATTT
 TTCCAGTGCTGACAACAAACACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTGTACGGCG

(SEQ ID NO: 2)

GGGCTATCCCAGGTTGCCTTGGTTCATGGCAAATGGGACGTTAAGAGGGCAGAGAGAATATGAAC
 AGAAACTGTTCTAATATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTTTTAAACCTCCTTCATTTTTT
 TTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCTGAGGACTGTAGGCCATGGCCCTAGGTT
 GTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTTCCTGGCTGTCTCCTTGCTTCTTTCCCATGTCCTCTTCTTTGTT
 CCAGCCATTTCTCCCTTATGCTTAAGTTTGGTGCAGCAGGGTTTGGCTGCTCTCAGATTCTGCTTC
 CTCAGATGCTGTAGTTGTCAGGCCACGGGCTGGCAGCGGGATCAGGATCTGGCTAGGTTTGCTC
 TCACTGTGGCAGAGTAGGGGGAGGCGTGGGAGAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTGTAGGGAG
 CATAGGCATGGTCACGTAGCCTCAGGTCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTATGGCTGTGTGTGTA
 TGGTGAAAAGTACTAGTTTACTTAGCCCAAGAAAATGGGCACATTTTGCATGTGGTTTCTGTAGAGA
 AATGCACTGGGTATCTGACATAGCCTGGCAGCATGCCTCCCTCAGGTAGGTTAGTCTCAGGCGGTG
 AAGCACGTGTGTCCAGCAAGAAGTTCATATGTGGCATAAAGTCTCCGTTCTGTGAGGTGCTGGCAA
 ATCACCACCACCGTCAAGAGGCTGAAGTATTTTTGTCTAGGGAGGCAGGAAAGGCTTCTGGAG
 TCAGCAGCCAGTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGACCTTCTTAATCATCACCCGCTCTTGTCTCAAG
 GGGTGCCAGGAAGCTGTGGAGGCTGAACCCATCTTATGCTGCCAGAGAGTGGGACACCA1GAGGG
 TCAGGTCAAGGGGTTGTACCTTGTTTGGTAGAGAATTAGGGGCTTTGAAGACTTTGGATGTGGTC
 AGGGGAGTGTATCATTTAGGAAGAGTGACCCGGTGAGGACGTGGGGTAGAGGAGGACAGGTGGG
 AGGGAGTCCAGGTGGGAGTGAGTAGACCCAGCAGGAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGATGGTGGC
 AGGGCTGTGAGGAGAGGCAGCCACCTGTGTGTCTGCGGAAGCAGGGGCAAGAGGGAAGAGGCCA
 GCAGCGTGTGCCATCACCCAGCGACTGGCGTAGATTGTGAGAGACCATTCCCTGCTCTTAGGAGG
 GGCTGAGTTTTAGTTTTCTTGTATACAATAAGCTTGGTATTTGTTACAAAACATTTGTAAAGC
 TAAATCAAGGTTTGATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGTTGAAATAAATGTTTGTCCA
 ATTCGCTTTGCTCATTTAAGGACTTTCAGTACAAAAGTCAACAACAGGATTAGGATTTAAACGTTT
 CTGAGATGTTTTACTCTCAGAATTTCCAGAAATGTGATCTGGTTTTGATTTTCAAGCTTGCTGAC
 CCAATAGGTTAACCCACAAGTTTTACGAAGACCATCTCAGTCCACTTACATCAACTGCCCATGCCA
 CGGTTAAAGAGATCATCGACTGATGTTTGGCACAGCTTCTCCCTCTTGGGTGGGCAAGCATTTGG
 AAGAGAAGGCTCCTATGGGTGAGAGTGGGGCACCAAAGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTAGCTTGAG
 AAGCCCTTCTAATGTGGACTTTGTGCCGTTAGCATCGTACTAGCTTGAAGTTGACCATCTGGAC
 GTACTTTCTGGTTTAGCCTCACAAGTGAAGCAAGGAGGTTGAGAGATGTGCTGTGAGGAATGTGG
 GGCCCGACTGGCAGCAGGCTCTGGGTCAGGGGGCAGGGACCACGGGCATACCTGACAGTGAG
 GAGGGGCTCTAGTAGGGGATCAGTTCCCTGTTGTTCTTTAGAATTTTCTGGATATTCTTCTTTATTG
 ATTTTGGGATGTGAACAATAGAATCAACTTCTACTTGTAGATTGATTTAGGGAGAAGTATAACCTC
 AGATGTTAAGTCAACCTGTCCAGAATGTGGGATGCTTTCCTATTTGTTTCAAGACTTTTTAAATTACC
 TCAGAAGCACATGAAATTTAAAGGATTTAAAAAAAAGTAAAGATTATTCACATAGCTCTTGCA
 CATTTCTTGATAAATGAATCCTCAGGATTCCTCTGTTTTTGTACTAATAGTTACTTCTTATGGGTT
 TTTTTCCCTGAAAATCATTTATCAAACGATGTGGCTTATTTCTGAAGGATGTTTGATAATTTT
 GGAAGATATGAAAGTCTTCATATTTTACAAGGTTTGGGGTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCATGTC
 AGTCCCAAAGCAGAAGACGGCATGTTGAAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTCTTTCCACCTGTT
 TTCAACTCATATCATCTTGAATTCAGGGCACCTTCCATGCTCCTAGTGCTTGCTATCTGTTTATTA
 TTTTCTTCTGAATACCCTGAAGTCCAGCATGTTCTGCTGTAATCTGGCCCTCCCTGGCATCTTGG
 ACTCTGTTTCTTTGCTCTGTATCCCCGGTCAAGCTCCTGCTGCGCAGCTTCTCAGCTGAAGTG
 CGTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGTGGATCTTTGAGTATTGCCTCTGGTTTCTTGGTTCCTTCTG

CTGAGTTGCTCAGCGTCTCCACTCCCCATTTCTTGTGTGGCCCTTCCTGCACTCCTCTGATTCCTTTT
 GTCTTCCCTGGTTTCTTGTCTTGGTTTCGAGTCTCCACAGAACTTTTGCAGCTCTTCTGAAGACCTG
 GAAGCTTTTTTCATCTTAATTCTCATCTCATGACCTCTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTCCCAT
 GGTGAACTTCTTTCCAGAATTCCATGCCTTCTTTTCCCTCCCCTTACCTGTTGTCCAGGAGAGG
 TCAGATTGCTGTGCATATTGGAGGAGAACCCTTTCTTCCCTGGGCTTTCATCTCACATGACATCAC
 CACATCACCTCGTTCCTTGGACCCTCAGTGGTGTCACTGCTGGATTTTTCTTTCCCTTGGCTGGCCTT
 AGGGCACACCCAGGTTGACTAGCGTAGTCAATGGTATTAGATCCACTCACATTTTTCAGTTTCTGTGT
 CTGTCTCTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCAGAGAAAAGCTTCTTTTCCACAAGGGTTCTTAGATTTAT
 GTTCACTGAGCACCTTCTTTTCTGAGGCAGTGTTTTACCAATATTTATTTTCTTAGTCACTCGCCT
 TACCTTTCTTGTATGCATGTCTTTGGTCTGACCCATTCTCTGAGTCTGTAATAAATAGAATTGCTGT
 ATAATTTAATTACATGAAATCCTTTAGAATCTTAAACACATCTTACACCTGATTTAATATTTTATTGT
 ATCCAAATTGAACCAACCCTATGTGAATTTGACAGTGATTTCTCCAGGGATCCTAGTGTATAAGG
 AATAGGACTTAGTATTTTCTATTTTTTGATATACCACATACCAGATACTGATTATGATGGACATTA
 ACCCTTTTTTCTCATTATGAAAGAAAGTTAGGAATTATTTCTTCCAGTAGCGCCAGTGTAACTGAA
 AGCCTTTGAAAGAGTAGTTTTGTATAGCTATCTGAAAGGAATTTCTTTCCAAAATATTTTTCCAGT
 GCTGACAACAAAACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTGTACGGCG

En ciertas realizaciones, se describe un componente de carga de un virus adenoasociado (AAV) que consiste en un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el componente de carga tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el componente de carga tiene 95% de identidad, 98% de identidad, 99% de identidad, o incluso 100% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. En ciertas realizaciones, el componente de carga tiene una longitud de aproximadamente 3500-4000 nucleótidos, o de aproximadamente 3700-3850 nucleótidos. En la presente invención, el componente de carga es "silencioso" en términos de actividad biológica, porque carece de potenciadores, promotores, reguladores de corte y empalme, ARN no codificantes, secuencias antisentido, o secuencias codificantes.

El término "ácido nucleico" se refiere a ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) y a los polímeros de los mismos en forma de hebra sencilla o de doble hebra, compuestos por monómeros (nucleótidos) que contienen un azúcar, fosfato y una base que es una purina o una pirimidina. A no ser que se limite específicamente, el término abarca los ácidos nucleicos que contienen análogos conocidos de nucleótidos naturales que tienen propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia y se metabolizan de una manera similar a los nucleótidos de origen natural. A no ser que se indique lo contrario, una secuencia de ácido nucleico concreta también abarca variantes de la misma modificadas de manera conservativa (p.ej., sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia que se indica explícitamente. Específicamente, las sustituciones de codones degenerados se pueden realizar generando secuencias en las cuales la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos ellos) se sustituye por residuos de bases mixtas y/o desoxiinosina. Un "fragmento de ácido nucleico" es una porción de una determinada molécula de ácido nucleico.

Una "secuencia de nucleótidos" es un polímero de ADN o ARN que puede ser de una sola hebra o de doble hebra, que opcionalmente contiene bases nucleotídicas sintéticas, no naturales o alteradas que puedan ser incorporadas a los polímeros de ADN o ARN. Las expresiones "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "fragmento de ácido nucleico", "secuencia o segmento de ácido nucleico", o "polinucleótido" se utilizan indistintamente y también se pueden utilizar indistintamente con gen, ADNc, ADN y ARN codificado por un gen.

La descripción abarca composiciones de ácidos nucleicos aislados o sustancialmente purificados. En el contexto de la presente descripción, una molécula de ADN o molécula de ARN "aislada" o "purificada" es una molécula de ADN o una molécula de ARN que existe fuera de su ambiente nativo y por lo tanto no es un producto natural. Una molécula de ADN o molécula de ARN aisladas pueden existir en forma purificada o pueden existir en un ambiente no nativo tal como, por ejemplo, una célula anfitriona transgénica. Por ejemplo, una molécula de ácido nucleico "aislada" o "purificada" o una porción biológicamente activa de la misma, está sustancialmente libre de otro material celular, o medio de cultivo cuando se produce por técnicas recombinantes, o está sustancialmente libre de precursores químicos u otros productos químicos cuando se sintetiza químicamente. En una realización, un ácido nucleico "aislado" está libre de secuencias que flanquean naturalmente en ácido nucleico (es decir, secuencias situadas en los extremos 5' y 3' del ácido nucleico) en el ADN genómico del organismo del cual se obtiene el ácido nucleico. Por ejemplo, en diversas realizaciones, la molécula de ácido nucleico aislada puede contener menos de aproximadamente 5 kb, 4 kb, 3 kb, 2 kb, 1 kb, 0,5 kb, o 0,1 kb de secuencias de nucleótidos que flanquean naturalmente la molécula de ácido nucleico del ADN genómico de la célula de la cual se obtiene el ácido nucleico. La presente descripción también abarca los fragmentos y variantes de las secuencias de nucleótidos descritas. Con "fragmento" o "porción" se desea hacer referencia a una secuencia de nucleótidos completa o menos que completa.

"De origen natural", "nativo", o "de tipo salvaje" se utiliza para describir un objeto que se puede encontrar en la naturaleza, a diferencia de uno producido artificialmente. Por ejemplo, una proteína o secuencia de nucleótidos presente en un organismo (incluyendo un virus), que se puede aislar de una fuente natural y que no ha sido modificado intencionadamente por una persona en un laboratorio, es de origen natural.

5 "Genoma" se refiere al material genético completo de un organismo.

Un "vector" se define de manera que incluya, entre otras cosas, cualquier vector viral, así como cualquier plásmido, cósmido, fago o vector binario en forma de doble hebra o de hebra sencilla, lineal o circular, que puede ser transmisible o movilizable por sí mismo o no, y que puede transformar un anfitrión procarionta o eucariota.

ITR del AAV

10 Un "virus AAV" o "partícula viral de AAV" se refiere a una partícula viral compuesta al menos por una proteína de la cápside de AAV (preferiblemente por todas las proteínas de la cápside de un AAV de tipo salvaje) y un polinucleótido encapsidado. Si la partícula comprende un polinucleótido heterólogo (es decir, un polinucleótido diferente del genoma de AAV de tipo salvaje tal como un transgen que se debe suministrar a una célula de mamífero), típicamente se denomina "rAAV".

15 En una realización, los vectores de expresión de AAV se construyen usando técnicas conocidas para proporcionar al menos en forma de componentes conectados operablemente en la dirección de la transcripción, elementos de control que incluyen una región de inicio de la transcripción, el ADN de interés y una región de terminación de la transcripción. Los elementos de control se seleccionan de manera que sean funcionales en una célula de mamífero. La construcción resultante que contiene los componentes conectados operablemente está flanqueada (5' y 3') por secuencias ITR del AAV funcionales.

Con "repeticiones terminales invertidas del virus adenoasociado" o "ITR del AAV" se desea hacer referencia a las regiones reconocidas en la técnica encontradas en cada extremo del genoma del AAV que funcionan juntas en cis como orígenes de replicación del ADN y como señales de empaquetamiento para el virus. Las ITR del AAV, junto con la región codificante del AAV, proporcionan la escisión eficaz de los plásmidos que las expresan.

25 Las secuencias de nucleótidos de regiones ITR del AAV son conocidas. Como se emplea en la presente memoria, no es necesario que una "ITR del AAV" tenga la secuencia de nucleótidos de tipo salvaje representada, sino que se puede alterar, p.ej., por la inserción, delección o sustitución de nucleótidos. Adicionalmente, la ITR del AAV se puede obtener de cualquiera de varios serotipos de AAV, que incluyen, sin limitación, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, etc. Además, no es necesario que las ITR 5' y 3' que flanquean una determinada secuencia de nucleótidos en un vector de AAV sean idénticas o se obtengan del mismo serotipo o producto aislado de AAV, con la condición de funcionen de la manera deseada, es decir, que permitan la escisión y el rescate de la secuencia de interés de un vector, y el empaquetamiento del genoma deseado en el virión de AAV.

35 En una realización, las ITR de AAV se pueden obtener de cualquiera de varios serotipos de AAV, incluyendo, sin limitación, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, etc. Además, no es necesario que las ITR 5' y 3' que flanquean una determinada secuencia de nucleótidos en un vector de expresión de AAV sean idénticas o se obtengan del mismo serotipo o producto aislado de AAV, con la condición de funcionen de la manera deseada, es decir, que permitan la escisión y el rescate de la secuencia de interés de un vector, y permitan el empaquetamiento del genoma deseado en el virión de AAV.

40 En ciertas realizaciones se describe un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende el componente de carga como se describió anteriormente conectado operablemente a un casete de expresión. En ciertas realizaciones, el casete de expresión comprende un promotor. En ciertas realizaciones, el promotor es un promotor pol III. En ciertas realizaciones, el promotor es un promotor mU6. En ciertas realizaciones, el vector de AAV comprende adicionalmente una secuencia diana. En ciertas realizaciones, la secuencia diana es una molécula de ARNi.

45 "Casete de expresión", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una secuencia de ácido nucleico capaz de dirigir la expresión de una secuencia de nucleótidos particular en una célula anfitriona apropiada, que puede incluir un promotor conectado operablemente a la secuencia de nucleótidos de interés que puede ser conectado operablemente a señales de terminación. Usualmente, la región codificante codifica un ARN funcional de interés, por ejemplo una molécula de ARNi. El casete de expresión que incluye la secuencia de nucleótidos de interés puede ser quimérico. El casete de expresión también puede ser de origen natural pero que se ha obtenido en una forma recombinante útil para la expresión heteróloga.

55 El ARN de doble hebra (ARNdh) puede inducir el silenciamiento génico post-transcripcional específico de la secuencia en muchos organismos, mediante un procedimiento conocido como interferencia de ARN (ARNi). Los fragmentos de ARN son los mediadores específicos de la secuencia del ARNi. Ahora se reconoce la interferencia de expresión del gen por estas moléculas de interferencia de ARN (ARNi) como una estrategia natural para el silenciamiento genes en las células de muchos organismos.

Ciertas realizaciones de la presente invención proporcionan un vector que codifica una molécula aislada de ARNi.

Como se emplea en la presente memoria el término "codificado por" se utiliza en un sentido amplio, similar al término "que comprende" en la terminología de patentes. Las moléculas de ARNi incluyen a los ARNip, ARNhc y otros ARN pequeños que pueden ser (o son) capaces de modular la expresión de un gen diana, por ejemplo mediante interferencia de ARN. Tales ARN pequeños incluyen sin limitación, ARNhc y microARN (miARN).

5 "Conectado operablemente" se refiere a la asociación de secuencias de ácidos nucleicos en un único fragmento de ácido nucleico, de manera que la función de una de las secuencias resulta afectada por la otra. Por ejemplo, se dice que una secuencia de ADN reguladora está "conectada operablemente a" o "asociada con" una secuencia de ADN que codifica un ARN o un polipéptido si las dos secuencias están situadas de manera que la secuencia de ADN reguladora afecta a la expresión de la secuencia de ADN codificante (es decir, que la secuencia codificante o el ARN funcional se encuentra bajo el control transcripcional del promotor).

Las secuencias codificantes se pueden conectar operablemente a secuencias reguladoras con orientación efectora o antisentido.

Los ácidos nucleicos conectados operablemente son ácidos nucleicos dispuestos en una relación funcional con respecto a otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, un promotor o potenciador está conectado operablemente a una secuencia codificante si afecta a la transcripción de la secuencia; o un sitio de unión al ribosoma está conectado operablemente a una secuencia codificante si está posicionado de manera que facilita la traducción. Generalmente, las secuencias de ADN conectadas operablemente son secuencias de ADN que están conectadas contiguas. Sin embargo, no es necesario que los potenciadores sean contiguos. La conexión se consigue mediante la ligación en sitios de restricción convenientes. Si tales sitios no existen, se utilizan los adaptadores o conectores oligonucleotídicos sintéticos de acuerdo con la práctica convencional.

Ahora se ilustrará la invención mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

Ejemplo 1

Se generó un plásmido FBAAVmU6miHDS1-relleno que incluía ITR de AAV2, promotor mU6, secuencia diana miHDS1, relleno de componente de carga, y un esqueleto principal de AAV (Figura 1). La secuencia para AAV 5pFBAAVmU6miHDS1-relleno se proporciona en la Figura 2, y las secuencias de los componentes individuales del plásmido se proporcionan en la Figura 3. El componente de carga completo ("secuencia de relleno") consistía en 3776 nucleótidos.

Ejemplo 2

Se comparó la eficacia de silenciamiento *in vivo* de vectores que expresaban miHDS1. Se construyeron cuatro vectores: (1) un vector que expresaba una secuencia de control (miSAFE) y que contenía una secuencia de control (eGFP), (2) un vector que expresaba la secuencia diana (miHDS1) y que contenía una secuencia de control (eGFP), (3) un vector que expresaba una secuencia de control (miSAFE) y que contenía la secuencia de relleno descrita en el Ejemplo 1, y (4) un vector que expresaba la secuencia diana (miHDS1) y que contenía la secuencia de relleno descrita en el Ejemplo 1.

35 (1) AAV2/1 mU6miSAFE — eGFP (4,81E12 µg/ml)

(2) AAV2/1 mU6miHDS1 — eGFP (4,81E12 µg/ml)

(3) AAV2/1 mU6miSAFE — relleno (4,81E12 µg/ml)

(4) AAV2/1 mU6miHDS1 — relleno (4,81E12 µg/ml)

Las secuencias para miSAFE y miHDS1 han sido expuestas anteriormente (véase, el documento PCT/US2012/024904, que se incorpora en la presente memoria como referencia su totalidad). A los ratones de tipo salvaje se les inyectaron en el cuerpo estriado los cuatro vectores. Los ratones se sacrificaron un mes más tarde y se determinó la expresión de Htt con relación a los niveles de expresión de Actb por QPCR. La Figura 4 muestra que hubo una reducción de 20% en la expresión entre los casetes de expresión de misafe/eGFP y miHDS1/eGFP, mientras que hubo una reducción de 60% de la expresión entre los casetes de expresión de misafe/relleno y miHDS1/relleno, es decir, una reducción de 60% de la expresión cuando se utilizó el relleno.

Ejemplo 3

Se generó un plásmido 5pFBAAVmU6miHDS1-relleno que incluía ITR de AAV2, promotor mU6, secuencia diana miHDS1, relleno de componente de carga, y un esqueleto principal de AAV (Figura 5). La secuencia para el plásmido AAV 5pFBAAVmU6miHDS1-relleno se proporciona en la Figura 6. La secuencia para el relleno (Relleno Núm. 2) se proporciona en la Figura 7.

Ejemplo 4

Una de las consideraciones con el empaquetamiento de AAV es que se debe conservar un tamaño óptimo del genoma.

- 5 Cuando ocurre esto, se minimiza la proporción de viriones que carecen de genomas que se forman. Se llevaron a cabo experimentos para probar la eficacia del empaquetamiento de las nuevas secuencias de relleno y se descubrió una alta eficacia del empaquetamiento. Por ejemplo, véase la tabla 1 "Vacío promedio" y la Figura 8). También se midió si se había empaquetado material genético que no contenía secuencias de relleno miARN:intrón. Se descubrió que la incorporación de material genómico no deseado utilizado en la producción de virus fue extremadamente baja (Cap/rAAV, Amp/rAAV, Gent/rAAV). Por último, se analizó la calidad de los virus mediante tinción con plata después de la electroforesis en gel de poliacrilamida y se descubrió que contenía las proporciones apropiadas de las diversas proteínas de la cápside (VP1, VP2, y VP3; Figura 9). En síntesis, la secuencia de relleno del intrón I/II permite un empaquetamiento óptimo de los transgenes deseados en las cápsides de los AAV.
- 10 Se debe entender que el uso de los términos "un", "uno", "una" y "el/la" y referentes similar en el contexto de la descripción de la invención abarca tanto el singular como el plural, a no ser que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente. Se debe entender que los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye", y "que contiene" son términos de significado amplio (es decir, significan : "que incluyen, pero no se limitan a ") a no ser que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en la presente memoria está destinada meramente a servir como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a no ser que se indique lo contrario en la presente memoria, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si el mismo se mencionasen individualmente en la presente memoria. Todos los métodos que se describen en la presente memoria se pueden llevar a cabo en cualquier orden apropiado, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el vocabulario ilustrativo (p.ej., "tal como") proporcionado en la presente memoria, está destinado meramente a ilustrar mejor la invención y no presenta ninguna limitación al alcance de la invención, a no ser que se reivindique de otro modo. No se debería considerar ningún vocabulario de la memoria descriptiva indicativo de ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.
- 20
- 25 Las realizaciones de esta invención se describen en la presente memoria, incluyendo el modo mejor conocido por los autores de la presente invención para llevar a cabo la invención. Las variaciones de esas realizaciones pueden resultar evidentes para los expertos en la técnica tras la lectura de la anterior descripción.

LISTA DE SECUENCIAS

	<110> UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION	
	<120> COMPOSICIONES DE VECTOR VIRAL ADENOASOCIADO MODIFICADO	
5	<130> 17023.126W01	
	<140>	
	<141>	
10	<150> 61/668,839	
	<151> 06-07-2012	
	<160> 12	
15	<170> PatentIn versión 3.5	
	<210> 1	
	<211> 3774	
20	<212> ADN	
	<213> Secuencia Artificial	
	<220>	
	<223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético	
25	<400> 1	
	gaattcgggc tatcccaggt tgccttggtt catggcaaat gggacgtaa gagggcagag	60
	agaatatgaa cagaaactgt tctaatttg gtcatttaaat gtgtaagtat tgttcttttt	120
	taaacctcct tcatTTTTTT tccaggaatt gctggacaca gtggcttgggt gtgtgtctga	180
	ggactgtagg ccatggccct aggttgtgggt tttaggtctc aggtgctctt cctggctgtc	240
	tccttgcttc tttcccatgt cctcttcttt gtttccagcc atttctccct tatgcttaag	300
	tttgggtcag cagggtttgg ctgctctcag attcctgctt cctcagatgc tgtagtgtc	360
	aggcccagcg ggctggcagc gggatcagga tctggctagg tttgctctca ctgtggcaga	420
	gtagggggag gcgtgggaga gcacgtgtga ccccaggcca gctgtaggga gcataggcat	480
	ggtcacgtag ccttcaggtc ctagactttg tcttctcatg agtatggctg tgtgtgtatg	540
	gtgaaaacta ggttctactt agcccaagaa aatgggcaca ttttgcatgt ggtttctgta	600
	gagaaatgca ctgggtatct gacatagcct ggcagcatgc ctccctcagg taggttagtc	660
	tcagggcgtg aagcacgtgt gtccagcaag aacttcatat gtggcataaa gtctccgttc	720
	tgtgaggtgc tggcaaatca ccaccaccgt caagaggctg aagtgatttt tgtctagga	780
	ggcaggaaag gcttctctgga gtcagcagcc agtaggtgaa agagtagatt ggagaccttc	840
	ttaatcatca ccgctcttg tctcaagggg tgccaggaag ctgtggaggc tgaacctatc	900
	ttatgctgcc agagagtggg acaccatgag ggtcaggtca aggggttgta ccttgtttgg	960
	tagagaatta ggggtctctg aagactttgg atgtggctcag gggagtgtat catttaggaa	1020
	gagtgacctg gtgaggacgt ggggtagagg aggacagggtg ggagggagtc cagggtgggag	1080

ES 2 703 177 T3

tgagtagacc cagcaggagt gcagggcctc gagccaggat ggtggcaggg ctgtgaggag	1140
aggcagccac ctgtgtgtct gcggaagcag gggcaagagg gaagaggcca gcagcgtgct	1200
gccatcacc agcgactggc gtagattgtg agagaccatt ccctgctctt aggaggggct	1260
gagttttagt tttctctgt tatacaataa gcttggatt tgtttacaaa acatttghtaa	1320
agctaaatca aggtttgata aggcttctag ttttatttaa gaagtaatgt tgaataaat	1380
gtttgcctca ttcgcttgc tcatttaagg actttcagta caaactgcaa caacaggatt	1440
aggatttaaa cgtttctgag atgtttttac tcctcagaat ttcccagaat gtgatctggt	1500
tttgattttc aagcttctg acccaatagg ttaaccacaga agttttacga agaccatctc	1560
agtccactta catcaactgc ccatgccacg gttaaagaga tcatcgactg atgtttggca	1620
cagcttcctc cctcttgggt gggcaagcat ttggaagaga aggctcctat gggtgagagt	1680
ggggcaccaa agtcttcct gtcccatccc cttagcttgag aagcccttct ctaatgtgga	1740
ctttgtgccg ttagcatcgt tactagcttg aagttgacca tctggacgta ctttctggtt	1800
tagcctcaca agtgagcaag gaggggtgag agatgtgctg tgaggaatgt ggggcccag	1860
ctggcagcag gctctgggtc aggggggagc ggaccacggg catacctgac agtgaggagg	1920
gtctagtagg ggatcagttc ccctgttgtt ctttagaatt ttctggatat tcttctttat	1980
tgattttggg atgtgaacaa tagaatcaac ttctacttgt agattgattt agggagaact	2040
tatacctcag atgttaagtc accctgtcca gaatgtggga tgctttccta tttgttcaga	2100
actttttaa ttacctcaga agcacatgaa atttaaagga ttttaaaaa aacttaaaga	2160
ttatttcaca tagctcttgc acatttcttg ataaatgaat cctcaggtat tcctctgttt	2220
ttgttactaa tagttacttc ttatgggttt ttttcccct gaaaatcatt tatcaaactg	2280
atgtggctta ttttctgaag gatgtttgat aattttggaa gatatgaaag tcttcatatt	2340
ttacaagggt tgaggtctct ttaagctgca tggttctcat gtcagctccc aaagcagaag	2400
acggcatggt gaaaaatgcc gtagagaaga tacttctttt ccacctgttt tcaactcata	2460
tcactttgaa tttcagggca cctttccatg ctctagtgct ttgctatctg tttattattt	2520
tccttctga atacctgaa ctccagcatg ttctgctgta attctggcct ccctggcatc	2580
ttggactcct gtttctttg ctctgtcatc ccccggtca gctcctgctg cgcagcttct	2640
cagctgaagt gcgtttgag tgcttggcgt gtcttctgctg atctttgagt attgcctctg	2700
gtttctttg ttccttctgc tgagttgctc agcgtctcca ctccccattt cttgtgtggc	2760
ccttctgca ctctctgat tccttttgc ttccctgggt tcttgctttg gtttctgagtc	2820
tccacagaac ttttgcagct cttctgaaga cctggaagct ttttcatctt aattctcatc	2880
tcatgacctc ttttcccttc tttgagagct agaacttccc atggatgaact tctctttcca	2940

ES 2 703 177 T3

gaattccatg ccttcttttc cctcccactt acctgttgtc caggagaggt cagattgctg 3000
 tgcataattgg aggagaaccc tttcttccct gggctcttca tctcacatga catcaccaca 3060
 tcacctcggt ccttgagacc tcagtgggtg cactgctgga tttttctttc ctttggtggtg 3120
 ccttagggca caccaggtt gactagcgtg gtcattggtat ttagatccac tcacattttc 3180
 agtttctgtg tctgtctctt gcctgcttct gacttcgccc agagaaagct tctctttcac 3240
 aagggttctt agatttatgt tcaactgagca ccttcttttc tgaggcagtg ttttaccat 3300
 atttattttc ctagtcagtc tcgccttacc tttcttggtt tgcattgctt tggctcctgac 3360
 ccattctctg agtctgtaaa atagaattgc tgtataaatt aattacatga aatcctttag 3420
 aatcttaaca catcttacac ctgatttaat attttattgt atccaaattg aaccaaccct 3480
 atgtgaattt gacagtgatt tctcccaggg atcctagtgt ataaggaata ggacttagta 3540
 ttttctattt tttgatatac cacataccag atactgatta tgatggacat ttaacccttt 3600
 tttctcatta tgaagaaag ttaggaatta tttcttccag tagcgccagt gtaacctgaa 3660
 agcctttgaa agagtagttt ttgtatagct atctgaaagg aatttctttc caaaatattt 3720
 ttccagtgtc gacaacaaac acgcagacac accctgcaag gtgagtgtac ggcg 3774

<210> 2
 <211> 3769
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 2
 gggctatccc aggttgcctt gggtcatggc aatgggacg ttaagagggc agagagaata 60
 tgaacagaaa ctgttctaatt attggctcatt taatgtgtaa gtattgttct tttttaaac 120
 tccttcattt tttttccagg aattgctgga cacagtggct tgggtgtgtg ctgaggactg 180
 taggccatgg ccctaggttg tggttttagg tctcaggtgc tcttctctggc tgtctccttg 240
 cttctttccc atgtcctctt ctttgtttcc agccatttct cccttatgct taagtttgg 300
 gcagcagggg ttggctgctc tcagattcct gcttcctcag atgctgtagt tgtcaggccc 360
 agcgggctgg cagcgggatc aggatctggc taggtttgct ctcaactgtg cagagtaggg 420
 ggaggcgtgg gagagcacgt gtgaccccag gccagctgta gggagcatag gcatggtcac 480
 gtagccttca ggtcctagac tttgtcttct catgagtagt gctgtgtgtg tatggtgaaa 540
 actaggttct acttagccca agaaaatggg cacattttgc atgtggtttc tgtagagaaa 600
 tgcactgggt atctgacata gcctggcagc atgcctccct caggtaggtt agtctcaggc 660
 ggtgaagcac gtgtgtccag caagaacttc atatgtggca taaagtctcc gttctgtgag 720

ES 2 703 177 T3

gtgctggcaa atcaccacca cCGtcaagag gctgaagtga tttttgtcta gggaggcagg	780
aaaggcttcc tggagtcagc agccagtagg tGaaagagta gattggagac cttcttaatc	840
atcaccgcct cttgtctcaa ggggtgccag gaagctgtgg aggctgaacc catcttatgc	900
tgcCagagag tgggacacca tgagggtcag gtcaaggggt tgtacctgt ttggtagaga	960
attaggggct cttgaagact ttggatgtgg tcaggggagt gtatcattta ggaagagtga	1020
cccgtgagg acgtggggta gaggaggaca ggtgggagg agtccaggtg ggagtgagta	1080
gaccCagcag gAgTgcaggg cctcgagcca ggatgggtggc agggctgtga ggagaggcag	1140
ccacCtgtgt gtctgCggaa gcaggggcaa gagggaagag gccagcagcg tgctgccatc	1200
accCagcGac tggcgtagat tgtgagagac cattccctgc tcttaggagg ggctgagttt	1260
tagttttctc ttgttataca ataagcttgg tatttgttta caaacattt gtaaagctaa	1320
atcaagttt gataaggctt ctagttttat ttaagaagta atgttgaaat aaatgtttgt	1380
ccaattcgct ttgctcattt aaggactttc agtacaaact gcaacaacag gattaggatt	1440
taaagtttc tgagatgttt ttactcctca gaatttccca gaatgtgatc tggttttgat	1500
tttcaagctt gctgacccaa taggttaacc cacaagtttt acgaagacca tctcagtcca	1560
cttacaCtaa ctgcccAtgc cacggttaaa gagatcatcg actgatgttt ggcacagctt	1620
cctccctctt gggTgggcaa gcatttgGaa gagaaggctc ctatgggtga gAgTggggca	1680
ccaaagctct ccctgtccca tcccctagct tgagaagccc ttctctaAtg tggactttgt	1740
gccgttagca tcgttactag cttgaagttg accatctgga cgtactttct ggtttagcct	1800
cacaagtgag caaggagggt tgagagatgt gctgtgagga atgtggggcc ccagctggca	1860
gcaggctctg ggtcaggggg gcagggacca cgggcatacc tgacagtgag gaggggtcta	1920
gtaggggatc agttcccctg ttgttcttta gaattttctg gatattcttc tttattgatt	1980
ttgggatgtg aacaatagaa tcaacttcta cttgtagatt gatttaggga gaacttatac	2040
ctcagatgtt aagtcaccct gtccagaatg tgggatgctt tcctatttgt tcagaacttt	2100
ttaaattacc tcagaagcac atgaaattta aaggatttta aaaaaactt aaagattatt	2160
tcacatagct cttgcacatt tcttgataaa tgaatcctca ggtattcctc tgtttttgtt	2220
actaatagtt acttcttatg ggttttttt cccctgaaaa tcatttatca aacgtatgtg	2280
gcttattttc tgaaggatgt ttgataattt tGaaagatat gaaagtctc atattttaca	2340
aggtttgggg tctctttaag ctgcatggtt ctcatgtcag ctcccaaagc agaagacggc	2400
atgttgaaaa atgccgtaga gaagataact cttttccacc tgttttcaac tcatatcatc	2460
ttgaatttca gggcaccttt ccAtgctcct agtGcttGct atctgtttat tattttcctt	2520
cctgaatacc ctgaaCcca gcAtgttctg ctgtaattct ggcctccctg gcAtcttgga	2580
ctcctgttcc ctttGctctg tcatccccgc ggtcagctcc tgctgcgcag cttctcagct	2640

ES 2 703 177 T3

gaagtgcgtt tggagtgccct ggcgtgtcct gctggatcct tgagtattgc ctctggtttc 2700
 cttaggtcct tctgctgagt tgctcagcgt ctccactccc ctttcttctgt gtggcccttc 2760
 ctgcactcct ctgattcctt ttgtcttccc tggtttcttg ctttggtttc gagtctccac 2820
 agaacttttg cagctcttct gaagacctgg aagctttttc atcttaattc tcatctcatg 2880
 acctcttttc ccttctttga gagctagaac ttcccatggt gaacttctct ttccagaatt 2940
 ccatgccttc ttttccctcc cacttacctg ttgtccagga gaggtcagat tgctgtgcat 3000
 attggaggag aaccctttct tccctgggct cttcatctca catgacatca ccacatcacc 3060
 tcgttccttg gaccctcagt ggtgtcactg ctggattttt ctttctttg gctggcctta 3120
 gggcacaccc aggttgacta gcgtagtcat ggtatttaga tccactcaca ttttcagttt 3180
 ctgtgtctgt ctcttgctg cttctgactt cgcccagaga aagcttctct ttcacaaggg 3240
 ttcttagatt tatgttcaact gagcaccttc ttttctgagg cagtgtttta ccaatattta 3300
 ttttctagct cagtctcgcc ttaccttctct tgttatgcat gtctttggct ctgaccatt 3360
 ctctgagtct gtaaaataga attgctgtat aatttaatta catgaaatcc tttagaatct 3420
 taacacatct tacacctgat ttaatatttt attgtatcca aattgaacca accctatgtg 3480
 aatttgacag tgatttctcc cagggatcct agtgataag gaataggact tagtattttc 3540
 tattttttga tataccacat accagatact gattatgatg gacatttaac cttttttct 3600
 cattatgaaa gaaagtttag aattatttct tccagtagcg ccagtgtaac ctgaaagcct 3660
 ttgaaagagt agtttttgta tagctatctg aaaggaattt ctttccaaa tatttttcca 3720
 gtgctgacaa caaacacgca gacacaccct gcaaggtgag tgtacggcg 3769

<210> 3
 <211> 9110
 5 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

10 <400> 3
 ttogctttct tcccttctt tctogccacg ttcgccggct ttccccgtca agctctaaat 60
 cgggggctcc ctttaggggt ccgatttagt gctttacggc acctogaccc caaaaaactt 120
 gattagggtg atggttcacg tagtgggcca tcgccctgat agacggtttt tcgccctttg 180
 acgttgagct ccacgttctt aatagtgac tcttgttcca aactggaaca aactcaacc 240
 ctatctcggc ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa 300
 aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttta caaaatatta acgcttacia 360
 tttaggtggc acttttcggg gaaatgtgcy cgggaaccct atttgttat ttttctaaat 420

ES 2 703 177 T3

acattcaaat atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg 480
 aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcggc 540
 attttgctt cctgtttttg ctcaccaga aacgctggtg aaagtaaaag atgctgaaga 600
 tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggta agatccttga 660
 gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagttc tgctatgtgg 720
 cgcggtatta tcccgatttg acgccgggca agagcaactc ggtcgccgca tacactattc 780
 tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac 840
 agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacactgagg ccaacttact 900
 tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca 960
 tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg 1020
 tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacggttcgc aaactattaa ctggcgaact 1080
 acttactcta gttcccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg 1140
 accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg 1200
 tgagcgtggg tctcgggta tcattgcagc actggggcca gatgtaagc cctcccgtat 1260
 cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc 1320
 tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat 1380
 actttagatt gatttaaaac ttcatTTTTA atttaaaag atctaggtga agatcctttt 1440
 tgataatctc atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagacct 1500
 cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt 1560
 gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgttt cgggatcaag agctaccaac 1620
 tctttttcgg aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt 1680
 gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct 1740
 gctaactctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttggg 1800
 ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gtctgtgcac 1860
 acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg 1920
 agaaagcgcc acgcttcccg aaggagagaa ggcggacag tatccggtaa gcggcagggt 1980
 cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaac gcctggtatc tttatagtcc 2040
 tgtcggggtt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt caggggggcg 2100
 gagcctatgg aaaaacgcca gcaacggggc ctttttacgg ttcttgccct tttgctggcc 2160
 ttttgetcac atgttctttc ctgcttatac cctgattct gtggataacc gtattaccgc 2220
 ctttgagtga gctgataacc ctcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagtgag 2280

ES 2 703 177 T3

cgaggaagcg gaagagcgcc tgatgCGgta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc 2340
 acaccgcata gaccagccgc gtaacctggc aaaatcggtt acggttgagt aataaatgga 2400
 tgcctgCGt aagcgggtgt gggcgGaaa taaagtctta aactgaaca aatagatcta 2460
 aactatgaca ataaagtctt aaactagaca gaatagtgt aaactgaaat cagtccagtt 2520
 atgctgtgaa aaagcatact ggacttttgt tatggctaaa gcaaactctt cattttctga 2580
 agtgcaaatt gcccgctgta ttaaagaggg gcgtggcCa gggcatggt aagactatat 2640
 tcgCGgCGt gtgacaattt accgaacaac tccgCGgCG ggaagccgat ctCGgcttga 2700
 acgaattgtt agtgCGggt acttgGgtcg atatcaaagt gcatcacttc ttcccgatg 2760
 cccaactttg tatagagagc cactgCGgga tcgctaccgt aatctgcttg cacgtagatc 2820
 acataagcac caagCGggt ggctcatgc ttgaggagat tgatgagCG ggtggcaatg 2880
 ccctgcctcc ggtgctCGc ggagactCG agatcataga tatagatctc actacCGgC 2940
 tgctcaaact tgggcagaac gtaagccCG agagCGcCa caaccgcttc ttggtCGaag 3000
 gcagcaagCG cgatgaatgt ctactacgg agcaagtcc cgaggtaatc ggagtccgC 3060
 tgatgttggg agtaggtggc tacgtctccg aactcacgac CGaaaagatc aagagcagcc 3120
 cGcatggatt tgacttggtc agggccgagc ctacatgtgc gaatgatgC catacttgag 3180
 ccacctaact ttgttttagg gcgactgccc tgctCGgta catcgttgct gctCGtaac 3240
 atcgttgctg ctccataaca tcaaacatcg acccacggcg taacCGctt gctgcttGga 3300
 tgcccGagc atagactgta caaaaaaaca gtcataaCa gccatgaaa ccGCCactgc 3360
 gccgttacca ccgctCGt cggtcaagg tctggaccg ttgCGtgagc gcatacGta 3420
 cttgcattac agtttacgaa ccgaacagc ttatgtCaac tgggttcgt ccttcatccg 3480
 tttccacggt gtgCGtacc cggcaacctt gggcagcagc gaagtcgagc catttctgtc 3540
 ctggctggcg aacgagCGa aggtttcgt ctccacgcat cgtcaggcat tggCGcctt 3600
 gctgttcttc tacggcaagg tgctgtGac ggatctgccc tggcttcagc agatCGgaag 3660
 acctCGgCG tcgCGgCGt tgccggtggt gctgacccc gatgaagtgg ttCGcatcct 3720
 cggttttctg gaagCGgagc atcgtttgt cGccagGac tctagctata gttctagtG 3780
 ttgGctacag cttgcatgC tgcaggcagc tGcgCGctc ctcgctcact gagGCCccc 3840
 gggCGtCGg cGaccttGg tCGccCGc tCagtGagc agCGagCGc cagagagGga 3900
 gtggccaact ccatcactag gggttccttG tagttaatga ttaaccCGc atgctactta 3960
 tctacgtagc catgctctag tgaattCGa gccGCCatct ctaggccCGc gccggcccc 4020
 tGcCagac ttgtgggaga agctCGgta ctcccctgC ccggttaatt tGcatataat 4080
 atttctagt aactatagag gcttaatgt CGataaaaga cagataatct gttcttttta 4140
 atactagcta cattttacat gataggcttG gatttctata agagataCa atactaaatt 4200

ES 2 703 177 T3

attatnttaa aaaacagcac aaaaggaaac tcaccctaac tgtaaagtaa ttgtgtgttt 4260
 tgagactata aatatccctt ggagaaaagc cttgtttgcg tttagtgaac cgtcagatgg 4320
 taccgtttaa actcagagtga gcgatgctgg ctcgcatggt cgatactgta aagccacaga 4380
 tgggtgtcga ccatgcgagc cagcaccgcc tactagagcg gccgccacag cggggagatc 4440
 cagacatgat aagatacatt ttttgaattc gggctatccc aggttgcctt ggttcatggc 4500
 aatgggacg ttaagagggc agagagaata tgaacagaaa ctgttctaatt attggtcatt 4560
 taatgtgtaa gtattgttct tttttaaac tccttcattt tttttccagg aattgctgga 4620
 cacagtggct tgggtgtgtg ctgaggactg taggccatgg ccctaggttg tggttttagg 4680
 tctcaggtgc tcttcctggc tgtctccttg cttctttccc atgtcctctt ctttgtttcc 4740
 agccatttct cccttatgct taagtttggg gcagcagggg ttggctgctc tcagattcct 4800
 gcttcctcag atgctgtagt tgtcaggccc agcgggctgg cagcgggatc aggatctggc 4860
 taggtttgct ctactgtgg cagagtaggg ggaggcgtgg gagagcacgt gtgaccccag 4920
 gccagctgta gggagcatag gcatggtcac gtagccttca ggtcctagac tttgtcttct 4980
 catgagtatg gctgtgtgtg tatggtgaaa actaggttct acttagccca agaaaatggg 5040
 cacatnttgc atgtggtttc tgtagagaaa tgcactgggt atctgacata gcctggcagc 5100
 atgcctccct caggtagggt agtctcaggc ggtgaagcac gtgtgtccag caagaacttc 5160
 atatgtggca taaagtctcc gttctgtgag gtgctggcaa atcaccacca ccgtcaagag 5220
 gctgaagtga tttttgtcta gggaggcagg aaaggcttcc tggagtcagc agccagtagg 5280
 tgaaagagta gattggagac cttcttaatc atcaccgctt cttgtctcaa ggggtgccag 5340
 gaagctgtgg aggctgaacc catcttatgc tgccagagag tgggacacca tgagggtcag 5400
 gtcaaggggt tgtaccttgt ttggtagaga attaggggct cttgaagact ttggatgtgg 5460
 tcaggggagt gtatcattta ggaagagtga cccggtgagg acgtggggtg gaggaggaca 5520
 ggtgggaggg agtccaggtg ggagtgagta gaccagcagc gaggtcaggg cctcgagcca 5580
 ggatggtggc agggctgtga ggagaggcag ccacctgtgt gtctgcggaa gcaggggcaa 5640
 gagggaagag gccagcagcg tgctgccatc acccagcagc tggcgtagat tgtgagagac 5700
 cattccctgc tcttaggagg ggctgagttt tagttttctc ttgttataca ataagcttgg 5760
 tatttgttta caaacattt gtaaagctaa atcaaggttt gataaggctt ctagtnttat 5820
 ttaagaagta atgttgaaat aaatgnttgt ccaattogct ttgctcattt aaggactttc 5880
 agtacaaact gcaacaacag gattaggatt taaacgnttc tgagatgntt ttactcctca 5940
 gaatntcca gaatgtgatc tggntttgat tttcaagctt gctgaccca taggntaac 6000
 cacaagnttt acgaagacca tctcagtcca cttacatcaa ctgccatgc cacgntaaa 6060

ES 2 703 177 T3

gagatcatcg actgatgttt ggcacagctt cctccctctt gggtagggcaa gcatttggaa 6120
gagaaggttc ctatgggtga gagtggggca ccaaagtctt ccctgtccca tcccctagct 6180
tgagaagccc ttctctaatag tggactttgt gccgttagca tcgttactag cttgaagttg 6240
accatctgga cgtactttct ggtttagcct cacaagtgag caaggagggg tgagagatgt 6300
gctgtgagga atgtggggcc ccagctggca gcaggctctg ggtcaggggg gcagggacca 6360
cgggcatacc tgacagtgag gagggcttag taggggatca gttcccctgt tgttctttag 6420
aattttctgg atattcttct ttattgattt tgggatgtga acaatagaat caacttctac 6480
ttgtagattg atttagggag aacttatacc tcagatgtta agtcaccctg tccagaatgt 6540
gggatgcttt cctatttggt cagaactttt taaattacct cagaagcaca tgaaattdaa 6600
aggatttdaa aaaaaactta aagattattt cacatagctc ttgcacattt ctgataaat 6660
gaatcctcag gtattcctct gtttttgta ctaatagtta cttcttatgg gtttttttc 6720
ccctgaaaat catttatcaa acgtatgtgg cttattttct gaaggatgtt tgataattdt 6780
ggaagatatg aaagtcttca tattttacaa ggtttgaggt ctctttaagc tgcattggtc 6840
tcatgtcagc tccc aaagca gaagacggca tgttgaaaaa tgccgtagag aagatacttc 6900
ttttccacct gttttcaact catatcatct tgaatttcag ggcacctttc catgctccta 6960
gtgcttgcta tctgtttatt attttccttc ctgaataccc tgaactccag catgttctgc 7020
tgtaattctg gcctccctgg catcttgac tctgtttcc tttgctctgt catccccgag 7080
gtcagctcct gctgcgcagc ttctcagctg aagtgcgttt ggagtgcctg gcgtgtcttg 7140
ctggatcttt gagtattgcc tctggtttcc ttggttcctt ctgctgagtt gctcagcgtc 7200
tccactcccc atttcttggt tggcccttcc tgcactcctc tgattccttt tgtcttccct 7260
ggtttcttgc tttggtttgc agtctccaca gaacttttgc agctcttctg aagacctgga 7320
agctttttca tcttaattct catctcatga cctcttttcc cttctttgag agctagaact 7380
tcccatggtg aacttctctt tccagaattc catgccttct tttccctccc acttacctgt 7440
tgtccaggag aggtcagatt gctgtgcata ttggaggaga accctttctt ccctgggctc 7500
ttcatctcac atgacatcac cacatcacct cgttccttgg accctcagtg gtgtcactgc 7560
tggatttttc tttcctttgg ctggccttag ggcacacca ggttgactag cgtagtcag 7620
gtatttagat cactcacat tttcagttc tgtgtctgtc tcttgctgc ttctgacttc 7680
gcccagagaa agcttctctt tcacaagggt tottagattt atgttcaactg agcaccttct 7740
tttctgaggc agtgttttac caatatttat tttcctagtc agtctcgcct tacctttctt 7800
gttatgcatg tctttggtcc tgaccattc tctgagtctg taaaatagaa ttgctgtata 7860
atttaattac atgaaatcct ttagaatctt aacacatctt acacctgatt taatatttda 7920
ttgatccaa attgaaccaa ccctatgtga atttgacagt gatttctccc agggatccta 7980

ES 2 703 177 T3

gtgtataagg aataggactt agtattttct attttttgat ataccacata ccagatactg 8040
 attatgatgg acatttaacc cttttttctc attatgaaag aaagtttaga attatttctt 8100
 ccagtagcgc cagtgttaacc tgaaagcctt tgaaagagta gtttttgat agctatctga 8160
 aaggaatttc tttccaaaat atttttccag tgctgacaac aaacacgcag acacaccctg 8220
 caaggtgagt gtacggcgca ctagagcatg gctacgtaga taagtagcat ggcgggtaa 8280
 tcattaacta caaggaacct ctagtgatgg agttggccac tccctctctg cgcgctcgt 8340
 cgctcactga ggccgggcca ccaaaggtcg cccgacgccc gggctttgcc cgggcgccct 8400
 cagtgagcga gcgagcgcg agctgcctgc aggtctgaga caataaccct gataaatgct 8460
 tcaataatgt aagcttgctg agaagtacta gaggatcata atcagccata ccacatttgt 8520
 agaggtttta cttgctttaa aaaacctccc acacctcccc ctgaacctga aacataaaat 8580
 gaatgcaatt gttgttgta acttgtttat tgcagcttat aatggttaca aataaagcaa 8640
 tagcatcaca aatttcacaa ataaagcatt tttttcactg cattctagtt gtggtttgtc 8700
 caaactcatc aatgtatctt atcatgtctg gatctgatca ctgatatcgc ctaggagatc 8760
 cgaaccagat aagtgaaatc tagttccaaa ctattttgtc atttttaatt ttcgtattag 8820
 cttacgacgc tacaccagt tcccatctat tttgtcactc ttccctaaat aatccttaa 8880
 aactccattt ccaccctcc cagttcccaa ctattttgtc cgcacacagc ggggcatttt 8940
 tcttctgtt atgtttttaa tcaaactcc tgccaactcc atgtgacaaa ccgtcatctt 9000
 cggctacttt ttctctgtca cagaatgaaa atttttctgt catctcttcg ttattaatgt 9060
 ttgtaattga ctgaatatca acgcttattt gcagcctgaa tggcgaatgg 9110

<210> 4
 <211> 86
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético

10

<400> 4
 ctcgagtgag cgatgctggc tcgcatggtc gatactgtaa agccacagat ggggtgctgac 60
 catgagagcc agcaccgct actaga 86

<210> 5
 <211> 311
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

20

ES 2 703 177 T3

	<400> 5		
	cgacgccc atctctagc ccgcccggc cccctcgac agacttggg gagaagctc	60	
	gctactcccc tgccccggtt aatttgata taatattcc tagtaactat agaggctaa	120	
	tgtgagataa aagacagata atctgttctt ttaataacta gctacatttt acatgatag	180	
	cttgatttc tataagagat acaataacta aattattatt ttaaaaaaca gcacaaaag	240	
	aaactcacc taactgtaaa gtaattgtgt gttttgagac tataaatatc ccttgagaa	300	
	aagccttggt t	311	
5	<210> 6 <211> 94 <212> ADN <213> Secuencia Artificial		
10	<220> <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Oligonucleótido sintético		
	<400> 6		
	ctgcgctc gctcgtcac tgaggccgc cggcgctcg gcgaccttg gtcgccggc	60	
	ctcagtgagc gagcgagcgc gcagagagg agtg	94	
15	<210> 7 <211> 128 <212> ADN <213> Secuencia Artificial		
20	<220> <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 7		
	aaggaacccc tagtgatgga gttggccact ccctctctgc gcgctcgtc gctcactgag	60	
	gccggcgac caaaggtcgc ccgacgcccg ggctttgcc ggcgccctc agtgagcag	120	
	cgagcgcg	128	
25	<210> 8 <211> 534 <212> ADN <213> Secuencia Artificial		
30	<220> <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético		
	<400> 8		
	ttaggtggcg gtactgggt cgatatcaa gtgcatcaact tcttccgta tgcccaact	60	
	tgtatagaga gccactgagg gatcgtcacc gtaatctgct tgacgtaga tcacataagc	120	
	accaagcgcg ttggcctcat gcttgaggag attgatgagc gcggtggcaa tgccctgcct	180	

ES 2 703 177 T3

ccggtgctcg ccggagactg cgagatcata gatatagatc tcaactacgcg gctgctcaaa 240
 cttgggcaga acgtaagccg cgagagcgcc aacaaccgct tcttggtcga aggcagcaag 300
 cgcatgaat gtcttactac ggagcaagtt cccgaggtaa tcggagtcg gctgatggtg 360
 ggagtaggtg gctacgtctc cgaactcacg accgaaaaga tcaagagcag cccgcatgga 420
 tttgacttgg tcagggccga gcctacatgt gcgaatgatg cccatacttg agccacctaa 480
 ctttgtttta gggcgactgc cctgctgcgt aacatcggtg ctgctgcgta acat 534

<210> 9
 <211> 861
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 9
 atgagtatc aacatctccg tgtgcctctt attccctttt ttgcggcatt ttgccttcct 60
 gtttttgctc acccagaaac gctggtgaaa gtaaaagatg ctgaagatca gttgggtgca 120
 cgagtgggtt acatcgaact ggatctcaac agcggtaaga tccttgagag ttttcgcccc 180
 gaagaacggt ttccaatgat gagcactttt aaagttctgc tatgtggcgc ggtattatcc 240
 cgtattgacg ccgggcaaga gcaactcggc cgccgcatac actattctca gaatgacttg 300
 gttgagtact caccagtcac agaaaagcat cttacggatg gcatgacagt aagagaatta 360
 tgcagtgctg ccataacatc gagtgataac actgcccga acttacttct gacaacgatc 420
 ggaggaccga aggagctaac cgcttttttg cacaacatgg gggatcatgt aactcgcctt 480
 gatcgttggg aaccggagct gaatgaagcc ataccaaagc acgagcgtga caccacgatg 540
 cctgtagcaa tggcaacaac gttgcgcaaa ctattaactg gcgaactact tactctagct 600
 tcccggcaac aattaataga ctggatggag gcggataaag ttgcaggacc acttctgcgc 660
 tcggcccttc cggctggctg gtttattgct gataaatctg gagccggtga gcgtgggtct 720
 cgcggtatca ttgcagcact ggggcccagat ggtaagccct cccgtatcgt agttatctac 780
 acgacgggga gtcaggcaac tatggatgaa cgaaatagac agatcgctga gataggtgcc 840
 tcaactgatta agcattggta a 861

10

<210> 10
 <211> 225
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 10
 tgtgggcgga caataaagtc ttaaactgaa caaaatagat ctaaactatg acaataaagt 60
 cttaaactag acagaatagt tgtaaactga aatcagtcga gttatgctgt gaaaaagcat 120
 actggacttt tgttatggct aaagcaaac ctctattttc tgaagtgcaa attgcccgtc 180
 gtattaaaga gggcgctggc caaggcatg gtaaagacta tattc 225

20

<210> 11

ES 2 703 177 T3

<211> 166
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 11
 aaccagataa gtgaaatcta gttccaaact attttgtcat ttttaatttt cgtattagct 60
 tacgacgcta caccagttc ccattctattt tgtcactctt ccctaaataa tccttaaaaa 120
 ctccatttcc acccctcca gttcccaact attttgtccg ccaca 166

10 <210> 12
 <211> 9111
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético

<400> 12
 ttcgctttct tcccttcctt tctcgcacg ttcgcccggct ttccccgtca agctctaaat 60
 cgggggctcc ctttaggggt cggatttagt gctttacggc acctcgacc caaaaaactt 120
 gattaggggtg atggttcacg tagtgggcca tcgcccctgat agacggtttt tcgccccttg 180
 acgttggagt ccacgttctt aatagtggac tcttgttcca aactggaaca aactcaacc 240
 ctatctcggg ctattctttt gatttataag ggattttgcc gatttcggcc tattggttaa 300
 aaaatgagct gatttaacaa aaatttaacg cgaattttta caaaatatta acgcttacia 360
 tttaggtggc acttttcggg gaaatgtgcg cggaaaccct atttgtttat ttttctaaat 420
 acattcaa atgtatccgc tcatgagaca ataaccctga taaatgcttc aataatattg 480
 aaaaaggaag agtatgagta ttcaacattt ccgtgtcgcc cttattccct tttttgcggc 540
 attttgcctt cctgtttttg ctcacccaga aacgctgggt aaagtaaaag atgctgaaga 600
 tcagttgggt gcacgagtgg gttacatcga actggatctc aacagcggta agatccttga 660
 gagttttcgc cccgaagaac gttttccaat gatgagcact tttaaagtcc tgctatgtgg 720
 cgcggtatta tcccgtattg acgccgggca agagcaactc ggtcggcgca tacactattc 780

ES 2 703 177 T3

tcagaatgac ttggttgagt actcaccagt cacagaaaag catcttacgg atggcatgac	840
agtaagagaa ttatgcagtg ctgccataac catgagtgat aacctgcgg ccaacttact	900
tctgacaacg atcggaggac cgaaggagct aaccgctttt ttgcacaaca tgggggatca	960
tgtaactcgc cttgatcgtt gggaaccgga gctgaatgaa gccataccaa acgacgagcg	1020
tgacaccacg atgcctgtag caatggcaac aacgttgcg aaactattaa ctggcgaact	1080
acttactcta gttccccggc aacaattaat agactggatg gaggcggata aagttgcagg	1140
accacttctg cgctcggccc ttccggctgg ctggtttatt gctgataaat ctggagccgg	1200
tgagcgtggg tctcgcggta tcattgcagc actggggcca gatggtaagc cctcccgtat	1260
cgtagttatc tacacgacgg ggagtcaggc aactatggat gaacgaaata gacagatcgc	1320
tgagataggt gcctcactga ttaagcattg gtaactgtca gaccaagttt actcatatat	1380
actttagatt gatttaaac ttcatthtta atttaaaagg atctagtgta agatcctttt	1440
tgataatctc atgaccaaaa tcccttaacg tgagttttcg ttccactgag cgtcagaccc	1500
cgtagaaaag atcaaaggat cttcttgaga tccttttttt ctgcgcgtaa tctgctgctt	1560
gcaaacaaaa aaaccaccgc taccagcggg ggtttgttg ccggatcaag agctaccaac	1620
tctttttccg aaggtaactg gcttcagcag agcgcagata ccaaatactg ttcttctagt	1680
gtagccgtag ttaggccacc acttcaagaa ctctgtagca ccgcctacat acctcgctct	1740
gctaactctg ttaccagtgg ctgctgccag tggcgataag tcgtgtctta ccgggttggg	1800
ctcaagacga tagttaccgg ataaggcgca gcggtcgggc tgaacggggg gttcgtgcac	1860
acagcccagc ttggagcgaa cgacctacac cgaactgaga tacctacagc gtgagctatg	1920
agaaagcgcc acgcttcccg aaggggagaaa ggcggacagg tatccggtaa gcggcagggt	1980
cggaacagga gagcgcacga gggagcttcc agggggaaac gcctggatc tttatagtcc	2040
tgctcgggtt cgccacctct gacttgagcg tcgatttttg tgatgctcgt cagggggcg	2100
gagcctatgg aaaaacgcca gcaacgcggc ctttttacgg ttcttgccct tttgctggcc	2160
ttttgctcac atgttctttc ctgctgtatc cctgattct gtggataacc gtattaccgc	2220
ctttgagtga gctgataccg ctgcgccgag ccgaacgacc gagcgcagcg agtcagtgag	2280
cgaggaagcg gaagagcgcc tgatgcggta ttttctcctt acgcatctgt gcggtatttc	2340
acaccgcata gaccagccgc gtaacctggc aaaatcgggt acggttgagt aataaatgga	2400
tgccctgcgt aagcgggtgt gggcggacaa taaagtctta aactgaacaa aatagatcta	2460
aactatgaca ataaagtctt aaactagaca gaatagttgt aaactgaaat cagtccagtt	2520
atgctgtgaa aaagcactact ggacttttgt tatggctaaa gcaaactctt cattttctga	2580
agtgcgaatt gcccgctgta ttaaagaggg gcgtggccaa gggcatgta aagactatat	2640
tcgcggcggt gtgacaattt accgaacaac tcccgggccg ggaagccgat ctcggttga	2700

ES 2 703 177 T3

acgaattggt aggtggcggg acttgggtcg atatcaaagt gcatcacttc ttcccgtatg 2760
 cccaactttg tatagagagc cactgcggga tcgtcacctg aatctgcttg cacgtagatc 2820
 acataagcac caagcgcggt ggccatcatgc ttgaggagat tgatgagcgc ggtggcaatg 2880
 ccctgcctcc ggtgctcgcc ggagactgcg agatcataga tatagatctc actacgcggc 2940
 tgctcaaaact tgggcagaac gtaagccgcg agagcgcaa caaccgcttc ttggtcgaag 3000
 gcagcaagcg cgatgaatgt cttactacgg agcaagtcc cgaggtaatc ggagtccggc 3060
 tgatgttggg agtaggtggc tacgtctccg aactcacgac cgaaaagatc aagagcagcc 3120
 cgcatggatt tgacttggtc agggccgagc ctacatgtgc gaatgatgcc catacttgag 3180
 ccacctaact ttgttttagg gcgactgcc tgctgcgtaa catcgttgct gctgcgtaac 3240
 atcgttgctg ctccataaca tcaaacatcg acccaccggc taacgcgctt gctgcttggg 3300
 tgcccagaggc atagactgta caaaaaaca gtcataaca gccatgaaaa ccgccactgc 3360
 gccgttacca ccgctgcggt cgggcaaggc tctggaccag ttgctgagc gcatacgcta 3420
 cttgcattac agtttacgaa ccgaacaggc ttatgtcaac tgggttcgtg ccttcatccg 3480
 tttccacggt gtgcgtcacc cggcaacctt gggcagcagc gaagtcgagg catttctgtc 3540
 ctggctggcg aacgagcgcg aggtttcggg ctccacgcat cgtcaggcat tggcggcctt 3600
 gctgttcttc tacggcaagg tgctgtgcac ggatctgccc tggcttcagg agatcggaag 3660
 acctcgcccg tcgcgccgct tgccggtggt gctgaccccg gatgaagtgg ttcgcatcct 3720
 cggttttctg gaaggcgagc atcgtttggt cggccaggac tctagctata gttctagtgg 3780
 ttggtacag cttgcatgcc tgcaggcagc tgcgcgctcg ctgctcact gaggccgcc 3840
 gggcgtcggg cgaccttgg tcgcccggcc tcagtgagcg agcgagcgcg cagagagggg 3900
 gtggccaact ccatcactag ggggttcctg tagttaatga ttaaccgcc atgctactta 3960
 tctacgtagc catgctctag tgaattcgac gccgccatct ctaggccgc gccggcccc 4020
 tcgcacagac ttgtgggaga agctcggtc ctcccctgcc ccggttaatt tgcatataat 4080
 atttcctagt aactatagag gcttaatgtg cgataaaaga cagataatct gttcttttta 4140
 atactagcta cattttacat gataggcttg gatttctata agagatacaa atactaaatt 4200
 attattttaa aaaacagcac aaaaggaac tcaccctaac tgtaaagtaa ttgtgtgttt 4260
 tgagactata aatatccctt ggagaaaagc cttgtttgcg tttagtgaac cgtcagatgg 4320
 taccgtttaa actcgagtga gcgatgctgg ctgcgatggt cgatactgta aagccacaga 4380
 tgggtgtcga ccatgcgagc cagcaccgcc tactagagcg gccgccacag cggggagatc 4440
 cagacatgat aagatacatt ttttgaattc gggctatccc aggttgcctt ggttcatggc 4500
 aatgggacg ttaagagggc agagagaata tgaacagaaa ctgttctaatt attggtcatt 4560

ES 2 703 177 T3

taatgtgtaa gtattgttct tttttaaacc tccttcattt tttttccagg aattgctgga 4620
 cacagtggct tgggtgtgtg ctgaggactg taggccatgg ccctagggtg tggttttagg 4680
 tctcaggtgc tcttcctggc tgtctccttg cttctttccc atgtcctctt ctttgtttcc 4740
 agccatttct cccttatgct taagtttggg gcagcagggg ttggctgctc tcagattcct 4800
 gcttcctcag atgctgtagt tgtcaggccc agcgggctgg cagcgggatc aggatctggc 4860
 taggtttgct ctcaactgtg cagagtaggg ggaggcgtgg gagagcacgt gtgaccccag 4920
 gccagctgta gggagcatag gcatggtcac gtagccttca ggtcctagac tttgtcttct 4980
 catgagtatg gctgtgtgtg tatggtgaaa actaggttct acttagccca agaaaatggg 5040
 cacattttgc atgtggtttc tgtagagaaa tgcactgggt atctgacata gcctggcagc 5100
 atgcctccct caggtagggt agtctcaggc ggtgaagcac gtgtgtccag caagaacttc 5160
 atatgtggca taaagtctcc gttctgtgag gtgctggcaa atcaccacca ccgtcaagag 5220
 gctgaagtga tttttgtcta gggaggcagg aaaggcttcc tggagtcagc agccagtagg 5280
 tgaaagagta gattggagac cttcttaatc atcaccgcct cttgtctcaa ggggtgccag 5340
 gaagctgtgg aggctgaacc catcttatgc tgccagagag tgggacacca tgagggtcag 5400
 gtcaaggggt tgtaccttgt ttggtagaga attaggggct cttgaagact ttggatgtgg 5460
 tcaggggagt gtatcattta ggaagagtga cccgggtgagg acgtggggta gaggaggaca 5520
 ggtgggaggg agtccagggt ggagtgagta gaccagcag gagtgcaggg cctcgagcca 5580
 ggatgggtggc agggctgtga ggagaggcag ccacctgtgt gtctgcggaa gcaggggcaa 5640
 gagggaagag gccagcagcg tgctgccatc acccagcgac tggcgtagat tgtgagagac 5700
 cattccctgc tcttaggagg ggctgagttt tagttttctc ttgttataca ataagcttgg 5760
 tatttgttta caaaacattt gtaaagctaa atcaaggttt gataaggctt ctagttttat 5820
 ttaagaagta atgttgaaat aaatgtttgt ccaattcgct ttgctcattt aaggactttc 5880
 agtacaaaact gcaacaacag gattaggatt taaacgtttc tgagatgttt ttactcctca 5940
 gaatttccca gaatgtgac tggttttgat tttcaagctt gctgacccaa taggttaacc 6000
 cacaagtttt acgaagacca tctcagtcca cttacatcaa ctgccatgc cacggttaaa 6060
 gagatcatcg actgatgttt ggcacagctt cctccctctt ggggtgggcaa gcatttggaa 6120
 gagaaggctc ctatgggtga gagtggggca ccaaagtctt ccctgtccca tcccctagct 6180
 tgagaagccc ttctctaata tggactttgt gccgtagca tcgttactag cttgaagtgt 6240
 accatctgga cgtactttct ggtttagcct cacaagtgag caaggagggt tgagagatgt 6300
 gctgtgagga atgtggggcc ccagctggca gcaggctctg ggtcaggggg gcagggacca 6360
 cgggcatacc tgacagtgag gaggggtcta gtaggggatc agttcccctg ttgttcttta 6420
 gaattttctg gatattcttc tttattgatt ttgggatgtg aacaatagaa tcaacttcta 6480

ES 2 703 177 T3

cttgtagatt gatttaggga gaacttatac ctcagatggt aagtcaccct gtccagaatg 6540
 tgggatgctt tcctatattgt tcagaacttt ttaaattacc tcagaagcac atgaaattta 6600
 aaggatttta aaaaaactt aaagattatt tcacatagct cttgcacatt tcttgataaa 6660
 tgaatcctca ggtattcctc tgtttttggt actaatagtt acttcttatg ggtttttttt 6720
 cccctgaaaa tcatttatca aacgtatgtg gcttattttc tgaaggatgt ttgataatth 6780
 tggaagatat gaaagtcttc atatthttaca aggtttgggg tctctthtaag ctgcatgggt 6840
 ctcatgtcag ctcccaaagc agaagacggc atgttgaaaa atgccgtaga gaagataact 6900
 cttttccacc tgttttcaac tcatatcatc ttgaatttca gggcacctth ccatgctcct 6960
 agtgcttgct atctgthttat tathttcctt cctgaatacc ctgaaactcca gcatgttctg 7020
 ctgtaattct ggctccctg gcatcttgga ctctgtthtc ctttgctctg tcatccccgc 7080
 ggtcagctcc tgctgocgag cttctcagct gaagtgcgtt tggagtgcct ggcgtgtctt 7140
 gctggatctt tgagtattgc ctctggthtc cttggttctt tctgctgagt tgctcagcgt 7200
 ctccactccc catttcttgt gtggcccttc ctgactcct ctgattcctt ttgtcttccc 7260
 tggthtctt ctttggthtc gagtctccac agaactthtg cagctcttct gaagacctgg 7320
 aagctthttc atcttaattc tcatctcatg acctctthtc cttctthtga gagctagaac 7380
 tccccatggt gaacttctct ttccagaatt ccatgccttc ttttccctcc cacttacctg 7440
 ttgtccagga gaggtcagat tgctgtgcat attggaggag aacctthtct tccctgggct 7500
 cttcatctca catgacatca ccacatcacc tcgttctctg gacctcagt ggtgtcactg 7560
 ctggatthtt ctttctthtg gctggcctta gggcacaccc aggttgacta gcgtagtcat 7620
 ggtatthtga tccactcaca tthtcagtht ctgtgtctgt ctcttgctg cttctgactt 7680
 cgcccagaga aagcttctct ttcacaaggg ttcttagatt tatgttccact gagcaccttc 7740
 tthtctgagg cagtgtthta ccaatathta tthtcttagt cagtctcgcc ttacctthct 7800
 tgthtatgcat gtctthggtc ctgacctatt ctctgagtct gtaaaataga attgctgtat 7860
 aathtaatta catgaaatcc thttagaatct taacacatct tacacctgat ttaatathtt 7920
 attgtatcca aattgaacca acctatgtg aatttgacag tgatthtctcc cagggatcct 7980
 agtgatataag gaataggact tagtathttc taththttga tataccacat accagatact 8040
 gattatgatg gacathhaac cthththtct cattatgaaa gaaagthtag aathathtct 8100
 tccagtagcg ccagtgtaac ctgaaagcct ttgaaagagt agththttgta tagctatctg 8160
 aaaggaatth cthtccaaaa taththttcca gtgctgacaa caaacacgca gacacacct 8220
 gcaaggtgag tgtacggcgc actagagcat ggctacgtag ataagtagca tggcgggtta 8280
 atcathhaact acaaggaacc cctagtgatg gagthtgcca ctccctctct gcgcgctcgc 8340

ES 2 703 177 T3

togctcactg aggccgggcg accaaaggtc gcccgaogcc cgggctttgc cggggcggcc	8400
tcagtgagcg agcgagcgcg cagctgcctg caggtctgag acaataaccc tgataaatgc	8460
ttcaataatg taagcttgtc gagaagtact agaggatcat aatcagccat accacattg	8520
tagaggtttt acttgcttta aaaaacctcc cacacctccc cctgaacctg aaacataaaa	8580
tgaatgcaat tgttgttgtt aacttgttta ttgcagctta taatggttac aaataaagca	8640
atagcatcac aaatttcaca aataaagcat ttttttcaact gcattctagt tgtggtttgt	8700
ccaaactcat caatgtatct tatcatgtct ggatctgatc actgatatcg cctaggagat	8760
ccgaaccaga taagtgaaat ctagttccaa actattttgt catttttaat tttcgtatta	8820
gcttacgagc ctacaccag ttcccatcta ttttgcact cttccctaaa taatcctta	8880
aaactccatt tccaccctc ccagttcca actattttgt ccgccacag cggggcattt	8940
ttcttctgt tatgttttta atcaaacatc ctgccaactc catgtgacaa accgtcatct	9000
tcggctactt tttctctgtc acagaatgaa aatttttctg tcatctcttc gttattaatg	9060
tttghtaattg actgaatatc aacgcttatt tgcagcctga atggcgaatg g	9111

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un ácido nucleico apropiado como una secuencia de relleno de un virus adenoasociado (AAV) que consiste en un ácido nucleico de entre 3300 y 4200 nucleótidos de longitud que tiene al menos 90% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2, en donde la secuencia de relleno carece de potenciadores, promotores, reguladores de corte y empalme, ARN no codificante, secuencias antisentido o secuencias codificantes.
2. El ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico tiene al menos 98% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
3. El ácido nucleico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el ácido nucleico tiene entre 3500 y 4000 nucleótidos.
- 10 4. El ácido nucleico de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el ácido nucleico tiene entre 3700 y 3850 nucleótidos.
5. El ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde el ácido nucleico tiene al menos 95% de identidad con SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2.
- 15 6. Un vector de virus adenoasociado (AAV) que comprende al ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y un casete de expresión.
7. El vector de AAV de la reivindicación 6, en donde el casete de expresión comprende un promotor.
8. El vector de AAV de la reivindicación 7, en donde el promotor es un promotor pol III.
9. El vector de AAV de la reivindicación 8, en donde el promotor es un promotor mU6.
- 20 10. El vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde el casete de expresión comprende una secuencia diana.
11. El vector de AAV de la reivindicación 10, en donde la secuencia diana es una molécula de ARNi.
12. El vector de AAV de cualquiera de las reivindicaciones 6 a 11, en donde el vector de AAV tiene repeticiones terminales invertidas (ITR) funcionales 5' y 3'.
- 25 13. El vector de AAV de la reivindicación 12, en donde las ITR son ITR de AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, o AAV-7, una combinación de ITR de AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, o AAV-7, o ITR de AAV-1, AAV-2, AAV-3, AAV-4, AAV-5, o AAV-7 alteradas.
14. El vector de AAV de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde la molécula de ARNi es un ARNip o un ARNh_c.

Figura 1

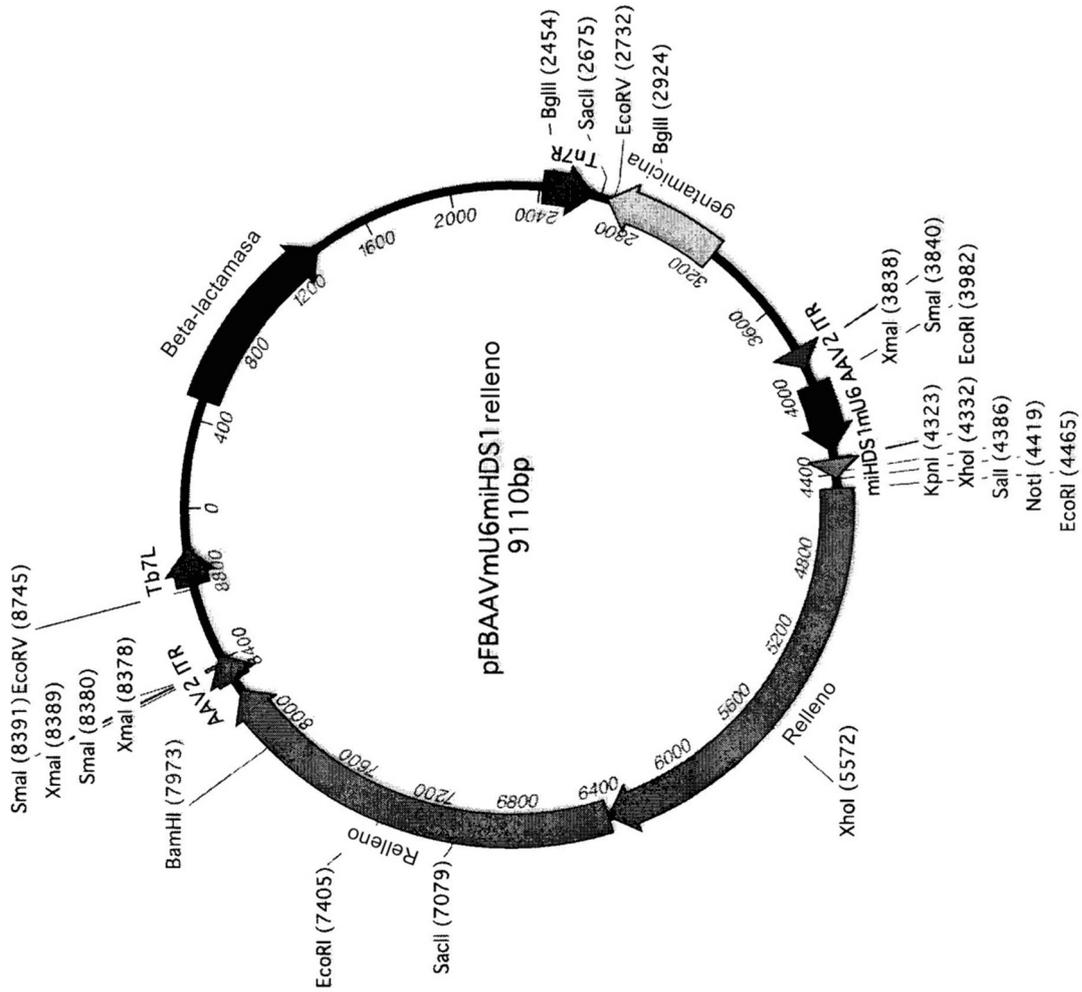


Figura 2

(SEQ ID NO: 3)

Secuencia: SpFBAAV/mU6miHDS1relleno

Rango del Conjunto : 1 a 9110

>5' GTVC G0202

```

1
      10      20      30      40      50
TTCGCTTTCTTCCCTTCCCTTCTCGCCACGTTTCGCCGGCTTTCCCCGTCA
AAGCGAAAGAAGGGAAGGAAAGAGCGGTGCAAGCGGCCGAAAGGGGCAGT

      60      70      80      90     100
AGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCGGATTTAGTGCTTTACGGC
TCGAGATTTAGCCCCGAGGGAAATCCCAAGGCTAAATCACGAAATGCCG

      110     120     130     140     150
ACCTCGACCCCAAAAACTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCA
TGGAGCTGGGGTTTTTTTGAACATAATCCCACTACCAAGTGCATCACCCGGT

      160     170     180     190     200
TCGCCCTGATAGACGGTTTTTTCGCCCTTTGACGTTGGAGTCCACGTTCTT
AGCGGGACTATCTGCCAAAAAGCGGGAAACTGCAACCTCAGGTGCAAGAA

      210     220     230     240     250
AATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCCTATCTCGGT
TTATCACCTGAGAACAAGGTTTGACCTTGTGTGAGTTGGGATAGAGCCA

      260     270     280     290     300
CTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCCTATTGGTTAA
GATAAGAAAATAAATATTCCCTAAAACGGCTAAAGCCGGATAACCAATT

      310     320     330     340     350
AAAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTA
TTTACTCGACTAAATTGTTTTTAAATTGCGCTTAAAATTGTTTTATAAT

      360     370     380     390     400
ACGCTTACAATTTAGGTGGCACTTTTCGGGGAAATGTGCGCGGAACCCCT
TGCGAATGTTAAATCCACCGTGAAAAGCCCCTTACACGCGCCTTGGGGA

      410     420     430     440     450
ATTTGTTTTATTTTTCTAAATACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACA
TAAACAAATAAAAAGATTTATGTAAGTTTATACATAGGCGAGTACTCTGT
    
```

>Beta-lactamasa

```

      460     470     480     490     500
ATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATTGAAAAAGGAAGAGTATGAGTA
TATTGGGACTATTTACGAAGTTATTATAACTTTTTCTTCTCATACTCAT

      510     520     530     540     550
TTCAACATTTCCGTGTGCGCCCTTATTCCCTTTTTTTCGGCATTTCGCTT
AAGTTGTAAAGGCACAGCGGGAATAAGGGAAAAAACGCCGTAAAACGGAA
    
```

ES 2 703 177 T3

560 570 580 590 600
 CCTGTTTTTGTCTACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGA
 GGACAAAACGAGTGGGTCTTTGCGACCACTTTCATTTTCTACGACTTCT

 610 620 630 640 650
 TCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTA
 AGTCAACCCACGTGCTCACCCAATGTAGCTTGACCTAGAGTTGTCGCCAT

 660 670 680 690 700
 AGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTTCCAATGATGAGCACT
 TCTAGGAACTCTCAAAGCGGGCTTCTTGCAAAGGTTACTACTCGTGA

 710 720 730 740 750
 TTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCA
 AAATTTCAAGACGATACACCGCGCCATAATAGGGCATAACTGCGGCCCGT

 760 770 780 790 800
 AGAGCAACTCGGTGCGCCGATACACTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGT
 TCTCGTTGAGCCAGCGGCGTATGTGATAAGAGTCTTACTGAACCAACTCA

 810 820 830 840 850
 ACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAA
 TGAGTGGTCAGTGTCTTTTCGTAGAATGCCTACCGTACTGTCAATCTCTT

 860 870 880 890 900
 TTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACT
 AATACGTCACGACGGTATTGGTACTCACTATTGTGACGCCGGTTGAATGA

 910 920 930 940 950
 TCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCGCTTTTTTGCACAACA
 AGACTGTTGCTAGCCTCCTGGCTTCCTCGATTGGCGAAAAAACGTGTTGT

 960 970 980 990 1000
 TGGGGGATCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAA
 ACCCCCTAGTACATTGAGCGGAACTAGCAACCCCTGGCCTCGACTTACTT

 1010 1020 1030 1040 1050
 GCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAAC
 CGGTATGGTTTGTCTCGCACTGTGGTGCTACGGACATCGTTACCGTTG

 1060 1070 1080 1090 1100
 AACGTTGCGCAAACCTATTAACCTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTCCCGGC
 TTGCAACGCGTTTTGATAATTGACCGCTTGATGAATGAGATCGAAGGGCCG

 1110 1120 1130 1140 1150
 AACAAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTG
 TTGTTAATTATCTGACCTACCTCCGCCATTTCAACGTCCTGGTGAAGAC

 1160 1170 1180 1190 1200
 CGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGG
 GCGAGCCGGGAAGGCCGACCGACCAAATAACGACTATTTAGACCTCGGCC

 1210 1220 1230 1240 1250
 TGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGC

ES 2 703 177 T3

ACTCGCACCCAGAGCGCCATAGTAACGTCGTGACCCCGGTCTACCATTCG

1260 1270 1280 1290 1300
 CCTCCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGAT
 GGAGGGCATAGCATCAATAGATGTGCTGCCCTCAGTCCGTTGATACCTA

1310 1320 1330 1340 1350
 GAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTG
 CTTGCTTTATCTGTCTAGCGACTCTATCCACGGAGTGACTAATTCGTAAC

1360 1370 1380 1390 1400
 GTAACGTGCAGACCAAGTTTACTCATATATACTTTAGATTGATTTAAAAC
 CATTGACAGTCTGGTTCAAATGAGTATATATGAAATCTAACTAAATTTTG

1410 1420 1430 1440 1450
 TTCATTTTAAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATCCTTTTTTGATAATCTC
 AAGTAAAATTAATTTTCCTAGATCCACTTCTAGGAAAAACTATTAGAG

1460 1470 1480 1490 1500
 ATGACCAAATCCCTTAACGTGAGTTTTCGTTCCACTGAGCGTCAGACCC
 TACTGGTTTTAGGGAATTGCACTCAAAGCAAGGTGACTCGCAGTCTGGG

1510 1520 1530 1540 1550
 CGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAA
 GCATCTTTTCTAGTTTCCTAGAAGAACTCTAGGAAAAAAGACGCGCATT

1560 1570 1580 1590 1600
 TCTGCTGCTTGCAAACAAAAAACCACCGCTACCAGCGTGGTTTGTGTTG
 AGACGACGAACGTTTGTTTTTTTGGTGGCGATGGTCGCCACCAAACAAAC

1610 1620 1630 1640 1650
 CCGGATCAAGAGCTACCAACTCTTTTCCGAAGGTAAGTGGCTTCAGCAG
 GGCCTAGTTCTCGATGGTTGAGAAAAGGCTTCCATTGACCGAAGTCGTC

1660 1670 1680 1690 1700
 AGCGCAGATACCAAATACTGTTCTTCTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACC
 TCGCGTCTATGGTTTATGACAAGAAGATCACATCGGCATCAATCCGGTGG

1710 1720 1730 1740 1750
 ACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTCGCTCTGCTAATCCTG
 TGAAGTTCTTGAGACATCGTGGCGGATGTATGGAGCGAGACGATTAGGAC

1760 1770 1780 1790 1800
 TTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGGTTGGA
 AATGGTCACCGACGACGGTCACCGCTATTCAGCACAGAAATGGCCCAACCT

1810 1820 1830 1840 1850
 CTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCGGGCTGAACGGGGG
 GAGTTCTGCTATCAATGGCCTATTCCGCGTCGCCAGCCCAGCTTGCCCC

1860 1870 1880 1890 1900
 GTTCGTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGA
 CAAGCACGTGTGTCGGGTCGAACCTCGCTTGCTGGATGTGGCTTGAATCT

ES 2 703 177 T3

1910 1920 1930 1940 1950
TACCTACAGCGTGAGCTATGAGAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAA
ATGGATGTCGCACTCGATACTCTTTCGCGGTGCGAAGGGCTTCCCTCTTT

1960 1970 1980 1990 2000
GGCGGACAGGTATCCGGTAAGCGGCAGGGTCGGAACAGGAGAGCGCACGA
CCGCCTGTCCATAGGCCATTCGCCGTCCCAGCCTTGTCTCTCGCGTGCT

2010 2020 2030 2040 2050
GGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTTTATAGTCCTGTCTGGGTTT
CCCTCGAAGGTCCCCCTTTCGCGACCATAGAAATATCAGGACAGCCCAA

2060 2070 2080 2090 2100
CGCCACCTCTGACTTGAGCGTTCGATTTTTTGTGATGCTCGTCAGGGGGGCG
GCGGTGGAGACTGAACTCGCAGCTAAAAACACTACGAGCAGTCCCCCGC

2110 2120 2130 2140 2150
GAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCT
CTCGGATACCTTTTTGCGGTCTGTTGCGCCGAAAAATGCCAAGGACCGGA

2160 2170 2180 2190 2200
TTTGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTCCTGCGTTATCCCCTGATTCT
AAACGACCGGAAAACGAGTGTACAAGAAAGGACGCAATAGGGGACTAAGA

2210 2220 2230 2240 2250
GTGGATAACCGTATTACCGCCTTTGAGTGAGCTGATACCGCTCGCCGCAG
CACCTATTGGCATAATGGCGGAAACTCACTCGACTATGGCGAGCGGCGTC

2260 2270 2280 2290 2300
CCGAACGACCGAGCGCAGCGAGTCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCC
GGCTTGCTGGCTCGCGTCTGCTCAGTCACTCGCTCCTTCGCCTTCTCGCGG

2310 2320 2330 2340 2350
TGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGCGGTATTTACACCCGCATA
ACTACGCCATAAAAGAGGAATGCGTAGACACGCCATAAAGTGTGGCGTAT

2360 2370 2380 2390 2400
GACCAGCCGCGTAACTGGCAAAATCGGTTACGGTTGAGTAATAAATGGA
CTGGTCGGCGCATTGGACCGTTTTAGCCAATGCCAACTCATTATTTACCT

>Tn7R_8-10-11
|
2410 2420 2430 2440 2450
TGCCCTGCGTAAGCGGGTGTGGGCGGACAATAAAGTCTTAAACTGAACAA
ACGGGACGCATTCGCCACACCCGCCTGTTATTTAGAAATTTGACTTGT

2460 2470 2480 2490 2500
AATAGATCTAACTATGACAATAAAGTCTTAACTAGACAGAATAGTTGT
TTATCTAGATTTGATACTGTTATTTAGAAATTTGATCTGTCTTATCAACA

2510 2520 2530 2540 2550
AAACTGAAATCAGTCCAGTTATGCTGTGAAAAAGCATACTGGACTTTTGT
TTTACTTTAGTCAGGTCAATACGACACTTTTTCGTATGACCTGAAAACA

ES 2 703 177 T3

2560 2570 2580 2590 2600
 TATGGCTAAAGCAAACCTCTTCATTTTCTGAAGTGCAAATTGCCCGTCGTA
 ATACCGATTTTCGTTTGAAGAAGTAAAAGACTTCACGTTTAAACGGGCAGCAT

 2610 2620 2630 2640 2650
 TTAAAGAGGGCGTGGCCAAGGGCATGGTAAAGACTATATTCGCGGCGTT
 AATTTCTCCCCGCACCGGTTCCCCGTACCATTTCTGATATAAGCGCCGCAA

 2660 2670 2680 2690 2700
 GTGACAATTTACCGAACAACTCCGCGGCCGGGAAGCCGATCTCGGCTTGA
 CACTGTTAAATGGCTTGTGAGGCGCCGCCCCTTCGGCTAGAGCCGAAC

 2710 2720 2730 2740 2750
 ACGAATTGTTAGGTGGCGGTACTTGGGTCGATATCAAAGTGCATCACTTC
 TGCTTAACAATCCACCGCCATGAACCCAGCTATAGTTTCACGTAGTGAAG

 2760 2770 2780 2790 2800
 TTCCCGTATGCCCAACTTTGTATAGAGAGCCACTGCGGGATCGTCACCGT
 AAGGGCATAACGGTTGAAACATATCTCTCGGTGACGCCCTAGCAGTGGCA

 2810 2820 2830 2840 2850
 AATCTGCTTGCACGTAGATCACATAAGCACCAAGCGCGTTGGCCTCATGC
 TTAGACGAACGTGCATCTAGTGTATTCGTGGTTCGCGCAACCGGAGTACG

 2860 2870 2880 2890 2900
 TTGAGGAGATTGATGAGCGCGGTGGCAATGCCCTGCCTCCGGTGCTCGCC
 AACTCCTCTAACTACTCGCGCCACCGTTACGGGACGGAGGCCACGAGCGG

 2910 2920 2930 2940 2950
 GGAGACTGCGAGATCATAGATATAGATCTCACTACGCGGCTGCTCAAAC
 CCTCTGACGCTCTAGTATCTATATCTAGAGTGATGCGCCGACGAGTTTGA

 2960 2970 2980 2990 3000
 TGGGCAGAACGTAAGCCGCGAGAGCGCCAACAACCGCTTCTTGGTTCGAAG
 ACCGTCTTGCATTCGGCGCTCTCGCGTTGTTGGCGAAGAACCAGCTTC

 3010 3020 3030 3040 3050
 GCAGCAAGCGCGATGAATGTCTTACTACGGAGCAAGTTCCCGAGGTAATC
 CGTCGTTTCGCGCTACTTACAGAATGATGCCTCGTTCAAGGGCTCCATTAG

 3060 3070 3080 3090 3100
 GGAGTCCGGCTGATGTTGGGAGTAGGTGGCTACGTCTCCGAACTCACGAC
 CCTCAGGCCGACTACAACCCTCATCCACCGATGCAGAGGCTTGAGTGCTG

 3110 3120 3130 3140 3150
 CGAAAAGATCAAGAGCAGCCCGCATGGATTTGACTTGGTCAGGGCCGAGC
 GCTTTTCTAGTTCTCGTCGGGCGTACCTAAACTGAACCAGTCCCGGCTCG

 3160 3170 3180 3190 3200
 CTACATGTGCGAATGATGCCATACTTGAGCCACCTAACTTTGTTTTAGG
 GATGTACACGCTTACTACGGGTATGAACTCGGTGGATTGAAACAAAATCC

ES 2 703 177 T3

<gentamicina

3210 3220 3230 3240 | 3250
GCGACTGCCCTGCTGCGTAACATCGTTGCTGCTGCGTAACATCGTTGCTG
CGCTGACGGGACGACGCATTGTAGCAACGACGACGCATTGTAGCAACGAC

3260 3270 3280 3290 3300
CTCCATAACATCAAACATCGACCCACGGCGTAACGCGCTTGCTGCTTGGA
GAGGTATTGTAGTTTGTAGCTGGGTGCCGCATTGCGCGAACGACGAACCT

3310 3320 3330 3340 3350
TGCCCGAGGCATAGACTGTACAAAAAACAGTCATAACAAGCCATGAAAA
ACGGGCTCCGTATCTGACATGTTTTTTTTGTGTCAGTATTGTTCCGGTACTTTT

3360 3370 3380 3390 3400
CCGCCACTGCGCCGTTACCACCGCTGCGTTCGGTCAAGGTTCTGGACCAG
GGCGGTGACGCGGCAATGGTGGCGACGCAAGCCAGTTCCAAGACCTGGTC

3410 3420 3430 3440 3450
TTGCGTGAGCGCATACGCTACTTGCATTACAGTTTACGAACCGAACAGGC
AACGCACTCGCGTATGCGATGAACGTAATGTCAAATGCTTGGCTTGTCCG

3460 3470 3480 3490 3500
TTATGTCAACTGGGTTTCGTGCCTTCATCCGTTTCCACGGTGTGCGTCACC
AATACAGTTGACCCAAGCACGGAAGTAGGCAAAGGTGCCACACGCAGTGG

3510 3520 3530 3540 3550
CGGCAACCTTGGGCAGCAGCGAAGTCGAGGCATTTCTGTCTTGGCTGGCG
GCCGTTGGAACCCGTCGCTCAGCTCCGTAAAGACAGGACCGACCGC

3560 3570 3580 3590 3600
AACGAGCGCAAGGTTTCGGTCTCCACGCATCGTCAGGCATTGGCGGCCTT
TTGCTCGCGTTCCAAAGCCAGAGGTGCGTAGCAGTCCGTAACCGCCGAA

3610 3620 3630 3640 3650
GCTGTTCTTCTACGGCAAGGTGCTGTGCACGGATCTGCCCTGGCTTCAGG
CGACAAGAAGATGCCGTTCCACGACACGTGCCTAGACGGGACCGAAGTCC

3660 3670 3680 3690 3700
AGATCGGAAGACCTCGGCCGTCGCGGCGCTTGCCGGTGGTGCTGACCCCG
TCTAGCCTTCTGGAGCCGGCAGCGCCGGAACGGCCACCACGACTGGGGC

3710 3720 3730 3740 3750
GATGAAGTGTTTCGCATCCTCGGTTTTCTGGAAGGCGAGCATCGTTTGTT
CTACTTCACCAAGCGTAGGAGCCAAAAGACCTTCCGCTCGTAGCAAACAA

3760 3770 3780 3790 3800
CGCCAGGACTCTAGCTATAGTTCTAGTGGTTGGCTACAGCTTGCATGCC
GCGGGTCTGAGATCGATATCAAGATCACCAACCGATGTCGAACGTACGG

ES 2 703 177 T3

>AAV_ITR_(94bp)
|
3810 3820 3830 3840 3850
TGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCGGG
ACGTCCGTGACGCGCGAGCGAGCGAGTGACTCCGGCGGGCCCGCAGCCC

3860 3870 3880 3890 3900
CGACCTTTGGTCGCCCGGCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA
GCTGGAAACCAGCGGGCCGGAGTCACTCGCTCGCTCGCGCGTCTCTCCCT

3910 3920 3930 3940 3950
GTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCTTGTAGTTAATGATTAACCCGCC
CACCGGTTGAGGTAGTGATCCCCAAGGAACATCAATTACTAATTGGGCGG

>promotor mU6

3960 3970 3980 3990 4000
ATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGTGAATTCGACGCCGCATCT
TACGATGAATAGATGCATCGGTACGAGATCACTTAAGCTGCGGCGGTAGA

4010 4020 4030 4040 4050
CTAGGCCCGCGCCGGCCCCCTCGCACAGACTTGTGGGAGAAGCTCGGCTA
GATCCGGGCGCGGCCGGGGGAGCGTGTCTGAACACCCTCTTCGAGCCGAT

4060 4070 4080 4090 4100
CTCCCCTGCCCCGGTTAATTTGCATATAATATTTCTAGTAACTATAGAG
GAGGGGACGGGGCCAATTAACGTATATTATAAAGGATCATTGATATCTC

4110 4120 4130 4140 4150
GCTTAATGTGCGATAAAAGACAGATAATCTGTTCTTTTTAATACTAGCTA
CGAATTACACGCTATTTTCTGTCTATTAGACAAGAAAAATTATGATCGAT

4160 4170 4180 4190 4200
CATTTTACATGATAGGCTTGGATTTCTATAAGAGATACAAATACTAAATT
GTAATAATGTAATCCGAACCTAAAGATATTCTCTATGTTTATGATTTAA

4210 4220 4230 4240 4250
ATTATTTTAAAAAACAGCACAAAAGGAAACTCACCCTAACCTGTAAAGTAA
TAATAAAATTTTTTGTGCTGTTTTCTTTGAGTGGGATTGACATTTCAAT

4260 4270 4280 4290 4300
TTGTGTGTTTTGAGACTATAAATATCCCTTGGAGAAAAGCCTTGTTTGCG
AACACACAAAACCTCTGATATTTATAGGGAACCTCTTTTCGGAACAAACGC

>miHDS1
|
4310 4320 4330 4340 4350
TTTAGTGAACCGTCAGATGGTACCGTTTAAACTCGAGTGAGCGATGCTGG
AAATCACTTGGCAGTCTACCATGGCAAATTTGAGCTCACTCGCTACGACC

4360 4370 4380 4390 4400
CTCGCATGGTTCGATACTGTAAAGCCACAGATGGGTGTCGACCATGCGAGC
GAGCGTACCAGCTATGACATTTCCGGTGTCTACCCACAGCTGGTACGCTCG

ES 2 703 177 T3

4410 4420 4430 4440 4450
 CAGCACCGCCTACTAGAGCGGCCGCCACAGCGGGGAGATCCAGACATGAT
 GTCGTGGCGGATGATCTCGCCGGCGGTGTCGCCCTCTAGGTCTGTACTA

>relleno

4460 | 4470 4480 4490 4500
 AAGATACATTTTTTGAATTCGGGCTATCCCAGGTTGCCTTGGTTCATGGC
 TTCTATGTAAAAAACTTAAGCCCGATAGGGTCCAACGGAACCAAGTACCG

4510 4520 4530 4540 4550
 AAATGGGACGTTAAGAGGGCAGAGAGAATATGAACAGAAACTGTTCTAAT
 TTTACCCTGCAATTCTCCCGTCTCTCTTATACTTGTCTTTGACAAGATTA

4560 4570 4580 4590 4600
 ATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTTTTTAAACCTCCTTCATTT
 TAACCAGTAAATTACACATTCATAACAAGAAAAAATTTGGAGGAAGTAAA

4610 4620 4630 4640 4650
 TTTTTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCTGAGGACTG
 AAAAAGGTCCTTAACGACCTGTGTCAACGAACACACACAGACTCCTGAC

4660 4670 4680 4690 4700
 TAGGCCATGGCCCTAGGTTGTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTTCCTGGC
 ATCCGGTACCGGGATCCAACACCAAATCCAGAGTCCACGAGAAGGACCG

4710 4720 4730 4740 4750
 TGTCTCCTTGCTTCTTTCCCATGTCTCTTCTTTGTTTCCAGCATTCT
 ACAGAGGAACGAAGAAAGGTTACAGGAGAAGAAACAAAGGTGGTAAAGA

4760 4770 4780 4790 4800
 CCCTTATGCTTAAGTTTGGTGCAGCAGGGTTTGGCTGCTCTCAGATTCT
 GGAATAACGAATTCAAACCACGTTCGTCCTCAAACCGACGAGAGTCTAAGGA

4810 4820 4830 4840 4850
 GCTTCCTCAGATGCTGTAGTTGTCAGGCCAGCGGGCTGGCAGCGGGATC
 CGAAGGAGTCTACGACATCAACAGTCCGGGTGCGCCGACCGTCCGCCCTAG

4860 4870 4880 4890 4900
 AGGATCTGGCTAGGTTTGTCTCTCACTGTGGCAGAGTAGGGGGAGGCGTGG
 TCCTAGACCGATCCAAACGAGAGTGACACCGTCTCATCCCCCTCCGCACC

4910 4920 4930 4940 4950
 GAGAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTGTAGGGAGCATAGGCATGGTCAC
 CTCTCGTGCACTGGGGTCCGGTTCGACATCCCTCGTATCCGTACCAGTG

4960 4970 4980 4990 5000
 GTAGCCTTCAGGTCCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTATGGCTGTGTGTG
 CATCGGAAGTCCAGGATCTGAAACAGAAGAGTACTCATACCGACACACAC

ES 2 703 177 T3

5010 5020 5030 5040 5050
TATGGTGAAAAC TAGGTTCTACTTAGCCCAAGAAAATGGGCACATTTTGC
ATACCACTTTTGATCCAAGATGAATCGGGTCTTTTACCCGTGTAAAACG

5060 5070 5080 5090 5100
ATGTGGTTTTCTGTAGAGAAAATGCACTGGGTATCTGACATAGCCTGGCAGC
TACACCAAAGACATCTCTTTACGTGACCCATAGACTGTATCGGACCGTCG

5110 5120 5130 5140 5150
ATGCCCTCCCTCAGGTAGGTTAGTCTCAGGCGGTGAAGCACGTGTGTCCAG
TACGGAGGGAGTCCATCCAATCAGAGTCCGCCACTTCGTGCACACAGGTC

5160 5170 5180 5190 5200
CAAGAACTTCATATGTGGCATAAAGTCTCCGTTCTGTGAGGTGCTGGCAA
GTTCTTGAAGTATACACCGTATTTTCAGAGGCAAGACACTCCACGACCGTT

5210 5220 5230 5240 5250
ATCACCACCACCGTCAAGAGGCTGAAGTGATTTTTGTCTAGGGAGGCAGG
TAGTGGTGGTGGCAGTTCTCCGACTTCACTAAAAACAGATCCCTCCGTCC

5260 5270 5280 5290 5300
AAAGGCTTCCTGGAGTCAGCAGCCAGTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGAC
TTTCCGAAGGACCTCAGTCGTCGGTCATCCACTTTCTCATCTAACCTCTG

5310 5320 5330 5340 5350
CTTCTTAATCATCACCGCCTCTTGTCTCAAGGGGTGCCAGGAAGCTGTGG
GAAGAATTAGTAGTGGCGGAGAACAGAGTTCCCCACGGTCTTCGACACC

5360 5370 5380 5390 5400
AGGCTGAACCCATCTTATGCTGCCAGAGAGTGGGACACCATGAGGGTCAG
TCCGACTTGGGTAGAATACGACGGTCTCTCACCCCTGTGGTACTCCAGTC

5410 5420 5430 5440 5450
GTCAAGGGGTTGTACCTTGTFTGGTAGAGAATTAGGGGCTCTTGAAGACT
CAGTTCCECAACATGGAACAAACCATCTCTTAATCCCCGAGAACTTCTGA

5460 5470 5480 5490 5500
TTGGATGTGGTCAGGGGAGTGTATCATTTAGGAAGAGTGACCCGGTGAGG
AACCTACACCAGTCCCCTCACATAGTAAATCCTTCTCACTGGGCCACTCC

5510 5520 5530 5540 5550
ACGTGGGGTAGAGGAGGACAGGTGGGAGGGAGTCCAGGTGGGAGTGAGTA
TGCACCCCATCTCCTCCTGTCCACCCTCCCTCAGGTCCACCCTCACTCAT

5560 5570 5580 5590 5600
GACCCAGCAGGAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGATGGTGGCAGGGCTGTGA
CTGGGTGTCCTCACGTCCCGGAGCTCGGTCTTACCACCGTCCCGACACT

5610 5620 5630 5640 5650
GGAGAGGCAGCCACCTGTGTGTCTGCGGAAGCAGGGGCAAGAGGGAAGAG
CCTCTCCGTCCGGTGGACACACAGACGCCTTCGTCCCCGTTCTCCCTTCTC

ES 2 703 177 T3

5660 5670 5680 5690 5700
 GCCAGCAGCGTGTGCCATCACCCAGCGACTGGCGTAGATTGTGAGAGAC
 CGGTCGTCGCACGACGGTAGTGGGTCGCTGACCGCATCTAACACTCTCTG

 5710 5720 5730 5740 5750
 CATTCCCTGCTCTTAGGAGGGGCTGAGTTTGTAGTTTTCTCTTGTATACA
 GTAAGGGACGAGAATCCTCCCCGACTCAAAATCAAAGAGAACAATATGT

 5760 5770 5780 5790 5800
 ATAAGCTTGGTATTTGTTTACAAAACATTTGTAAAGCTAAATCAAGGTTT
 TATTCGAACCATAAACAAATGTTTTGTAAACATTTGATTTAGTTCCAAA

 5810 5820 5830 5840 5850
 GATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGTTGAAATAAATGTTTGT
 CTATTCGAAGATCAAATAAATTTCTTCATTACAACCTTTATTTACAAACA

 5860 5870 5880 5890 5900
 CCAATTTCGCTTTGCTCATTTAAGGACTTTTCAGTACAACTGCAACAACAG
 GGTTAAGCGAAACGAGTAAATTCCTGAAAGTCATGTTTGACGTTGTTGTC

 5910 5920 5930 5940 5950
 GATTAGGATTTAAACGTTTCTGAGATGTTTTACTCCTCAGAATTTCCCA
 CTAATCCTAAATTTGCAAAGACTCTACAAAAATGAGGAGTCTTAAAGGGT

 5960 5970 5980 5990 6000
 GAATGTGATCTGGTTTTGATTTTCAAGCTTGCTGACCCAATAGGTTAACC
 CTTACACTAGACCAAACCTAAAAGTTTCGAACGACTGGGTTATCCAATTGG

 6010 6020 6030 6040 6050
 CACAAGTTTTACGAAGACCATCTCAGTCCACTTACATCAACTGCCCATGC
 GTGTTCAAATGCTTCTGGTAGAGTCAGGTGAATGTAGTTGACGGGTACC

 6060 6070 6080 6090 6100
 CACGGTTAAAGAGATCATCGACTGATGTTTGGCACAGCTTCTCCCTCTT
 GTGCCAATTTCTCTAGTAGCTGACTACAAACCGTGTCTGAAGGAGGGAGAA

 6110 6120 6130 6140 6150
 GGGTGGGCAAGCATTTGGAAGAGAAGGCTCCTATGGGTGAGAGTGGGGCA
 CCCACCGTTTCGTAAACCTTCTCTTCCGAGGATACCCACTCTCACCCCGT

 6160 6170 6180 6190 6200
 CCAAAGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTAGCTTGAGAAGCCCTTCTCTAATG
 GGTTTCAGAAGGGACAGGGTAGGGGATCGAACTCTTCGGAAGAGATTAC

 6210 6220 6230 6240 6250
 TGGACTTTGTGCCGTTAGCATCGTTACTAGCTTGAAGTTGACCATCTGGA
 ACCTGAAACACGGCAATCGTAGCAATGATCGAACTTCAACTGGTAGACCT

 6260 6270 6280 6290 6300
 CGTACTTTCTGGTTTTCAGCCTCACAAGTGAGCAAGGAGGGTTGAGAGATGT
 GCATGAAAGACCAAATCGGAGTGTTCACTCGTTCCTCCCAACTCTCTACA

 6310 6320 6330 6340 6350
 GCTGTGAGGAATGTGGGGCCCAGCTGGCAGCAGGCTCTGGGTCAGGGGG

ES 2 703 177 T3

CGACACTCCTTACACCCCCGGGGTCGACCGTCGTCCGAGACCCAGTCCCCC

6360 6370 6380 6390 6400
GCAGGGACCACGGGCATACCTGACAGTGAGGAGGGTCTAGTAGGGGATCA
CGTCCCTGGTGCCCGTATGGACTGTCACTCCTCCAGATCATCCCCTAGT

6410 6420 6430 6440 6450
GTTCCCCTGTTGTTCTTTAGAATTTTCTGGATATTCTTCTTTATTGATTT
CAAGGGGACAACAAGAAATCTTAAAAGACCTATAAGAAGAAATAACTAAA

6460 6470 6480 6490 6500
TGGGATGTGAACAATAGAATCAACTTCTACTTGTAGATTGATTTAGGGAG
ACCTTACACTTGTATCTTAGTTGAAGATGAACATCTAACTAAATCCCTC

6510 6520 6530 6540 6550
AACTTATACCTCAGATGTTAAGTCACCCTGTCCAGAATGTGGGATGCTTT
TTGAATATGGAGTCTACAATTCAGTGGGACAGGTCTTACACCCTACGAAA

6560 6570 6580 6590 6600
CCTATTTGTTTCAGAACTTTTAAATTACCTCAGAAGCACATGAAATTTAA
GGATAACAAGTCTTGAAAAATTTAATGGAGTCTTCGTGTACTTTAAATT

6610 6620 6630 6640 6650
AGGATTTTAAAAAAACTTAAAGATTATTTACATAGCTCTTGACATTT
TCCTAAAATTTTTTTTGAATTTCTAATAAAGTGTATCGAGAACGTGTAAA

6660 6670 6680 6690 6700
CTTGATAAATGAATCCTCAGGTATTCCTCTGTTTTTGTACTAATAGTTA
GAACTATTTACTTAGGAGTCCATAAGGAGACAAAAACAATGATTATCAAT

6710 6720 6730 6740 6750
CTTCTTATGGGTTTTTTTTCCCCTGAAAATCATTATCAAACGTATGTGG
GAAGAATACCCAAAAAAAGGGGACTTTTAGTAAATAGTTTGCATACACC

6760 6770 6780 6790 6800
CTTATTTTCTGAAGGATGTTTGATAATTTTGGAAGATATGAAAGTCTTCA
GAATAAAAGACTTCCTACAAACTATTTAAACCTTCTATACTTTCAGAAGT

6810 6820 6830 6840 6850
TATTTTACAAGGTTTGAGGTCTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCATGTCAGC
ATAAAATGTTCCAAACTCCAGAGAAATTCGACGTACCAAGAGTACAGTCG

6860 6870 6880 6890 6900
TCCCAAAGCAGAAGACGGCATGTTGAAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTC
AGGGTTTCGTCTTCTGCCGTACAACTTTTTACGGCATCTCTTCTATGAAG

6910 6920 6930 6940 6950
TTTTCCACCTGTTTTCAACTCATATCATCTTGAATTTTCAGGGCACCTTTC
AAAAGGTGGACAAAAGTTGAGTATAGTAGAACTTAAAGTCCCCTGGAAAG

6960 6970 6980 6990 7000

ES 2 703 177 T3

CATGCTCCTAGTGCTTGCTATCTGTTTATTATTTTCTTCCTGAATACCC
GTACGAGGATCACGAACGATAGACAAATAATAAAAGGAAGGACTTATGGG

7010 7020 7030 7040 7050
TGAACTCCAGCATGTTCTGCTGTAATTCTGGCCTCCCTGGCATCTTGGAC
ACTTGAGGTCGTACAAGACGACATTAAGACCGGAGGGACCGTAGAACCTG

7060 7070 7080 7090 7100
TCCTGTTTCCTTTGCTCTGTTCATCCCCGCGGTCAGCTCCTGCTGCGCAGC
AGGACAAAGGAAACGAGACAGTAGGGGCGCCAGTCGAGGACGACGCGTCG

7110 7120 7130 7140 7150
TTCTCAGCTGAAGTGCCTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGCTGGATCTTT
AAGAGTCGACTTCACGCAAACCTCACGGACCGCACAGAACGACCTAGAAA

7160 7170 7180 7190 7200
GAGTATTGCCTCTGGTTTCTTGGTTTCTTCTGCTGAGTTGCTCAGCGTC
CTCATAACGGAGACCAAAGGAACCAAGGAAGACGACTCAACGAGTCGCAG

7210 7220 7230 7240 7250
TCCACTCCCCATTTCTTGTGTGGCCCTTCCCTGCACTCCTCTGATTCCTTT
AGGTGAGGGGTAAAGAACACACCGGGAAGGACGTGAGGAGACTAAGGAAA

7260 7270 7280 7290 7300
TGTCTTCCCTGGTTTCTTGTCTTTGGTTTTCGAGTCTCCACAGAACTTTTGC
ACAGAAGGGACCAAAGAACGAAACCAAAGCTCAGAGGTGTCTTGAAAACG

7310 7320 7330 7340 7350
AGCTCTTCTGAAGACCTGGAAGCTTTTTTCATCTTAATTCTCATCTCATGA
TCGAGAAGACTTCTGGACCTTCGAAAAAGTAGAATTAAGAGTAGAGTACT

7360 7370 7380 7390 7400
CCTCTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTCCCATGGTGAACCTTCTCTT
GGAGAAAAGGGAAGAACTCTCGATCTTGAAGGGTACCACTTGAAGAGAA

7410 7420 7430 7440 7450
TCCAGAATTCATGCCTTCTTTTCCCTCCCACTTACCTGTTGTCCAGGAG
AGGTCTTAAGGTACGGAAGAAAAGGGAGGGTGAATGGACAACAGGTCCTC

7460 7470 7480 7490 7500
AGGTCAGATTGCTGTGCATATTGGAGGAGAACCCTTTCTTCCCTGGGCTC
TCCAGTCTAACGACACGTATAACCTCCTCTTGGGAAAGAAGGGACCCGAG

7510 7520 7530 7540 7550
TTCATCTCACATGACATCACCATCACCTCGTTCCTTGGACCCTCAGTG
AAGTAGAGTGTACTGTAGTGGTGTAGTGGAGCAAGGAACCTGGGAGTCAC

7560 7570 7580 7590 7600
GTGTCACTGCTGGATTTTTCTTTCCCTTTGGCTGGCCTTAGGGCACACCCA
CACAGTGACGACCTAAAAGAAAGGAAACCGACCGGAATCCCCTGTGGGT

7610 7620 7630 7640 7650
GGTTGACTAGCGTAGTCATGGTATTTAGATCCACTCACATTTTCAGTTTC
CCAACCTGATCGCATCAGTACCATAAATCTAGGTGAGTGTAAAAGTCAAAG

ES 2 703 177 T3

```

7660      7670      7680      7690      7700
TGTGTCTGTCTCTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCCAGAGAAAGCTTCTCTT
ACACAGACAGAGAACGGACGAAGACTGAAGCGGGTCTCTTTCTGAAGAGAA

7710      7720      7730      7740      7750
TCACAAGGGTTCTTAGATTTATGTTCACTGAGCACCTTCTTTTCTGAGGC
AGTGTTCCCAAGAATCTAAATACAAGTGAAGTCTCGTGGAAAGAAAGACTCCG

7760      7770      7780      7790      7800
AGTGTTTTACCAATATTTATTTTCTAGTCAGTCTCGCCTTACCTTTCTT
TCACAAAATGGTTATAAATAAAAGGATCAGTCAGAGCGGAATGGAAAGAA

7810      7820      7830      7840      7850
GTTATGCATGTCTTTGGTCCCTGACCCATTCTCTGAGTCTGTAAAATAGAA
CAATACGTACAGAAACCAGGACTGGGTAAGAGACTCAGACATTTTATCTT

7860      7870      7880      7890      7900
TTGCTGTATAAATTTAATTACATGAAATCCTTTAGAAATCTTAACACATCTT
AACGACATATTAATTAATGTACTTTAGGAAATCTTAGAAATTGTGTAGAA

7910      7920      7930      7940      7950
ACACCTGATTTAATATTTTATTGTATCCAAATTGAACCAACCCTATGTGA
TGTGGACTAAATTATAAATAACATAGGTTTAACTTGGTTGGGATACT

7960      7970      7980      7990      8000
ATTTGACAGTGATTTCTCCCAGGGATCCTAGTGTATAAGGAATAGGACTT
TAAACTGTCACTAAAGAGGGTCCCTAGGATCACATATTCCTTATCCTGAA

8010      8020      8030      8040      8050
AGTATTTTCTATTTTTTTGATATACCACATACCAGATACTGATTATGATGG
TCATAAAAGATAAAAACTATATGGTGTATGGTCTATGACTAATACTACC

8060      8070      8080      8090      8100
ACATTTAACCCTTTTTTCTCATTATGAAAGAAAGTTAGGAATTATTTCTT
TGTAATTTGGGAAAAAAGAGTAATACTTTCTTTCAATCCTTAATAAAGAA

8110      8120      8130      8140      8150
CCAGTAGCGCCAGTGTAACCTGAAAGCCTTTGAAAGAGTAGTTTTTGTAT
GGTCATCGCGGTACATTGGACTTTCGAAACTTTCTCATCAAAAACATA

8160      8170      8180      8190      8200
AGCTATCTGAAAGGAATTTCTTTCCAAAATATTTTTCCAGTGCTGACAAC
TCGATAGACTTTCCTTAAAGAAAGGTTTATAAAAAGGTCACGACTGTTG

                                     >3'_GTVC_G0202
                                     |
8210      8220      8230      8240      8250
AAACACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTGTACGGCGCACTAGAGCATG
TTTTGTGCGTCTGTGTGGGACGTTCCACTCACATGCCGCGTGATCTCGTAC

                                     >AAV_ITR_(128bp)
                                     |
8260      8270      8280      8290      8300

```

ES 2 703 177 T3

GCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAAC TACAAGGAACCC
CGATGCATCTATTCATCGTACCGCCCAATTAGTAATTGATGTTCCCTTGGG

8310 8320 8330 8340 8350
CTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA
GATCACTACCTCAACCGGTGAGGGAGAGACGCGCGAGCGAGCGAGTGACT

8360 8370 8380 8390 8400
GGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCGACGCCGGGCTTTGCCGGGCGGCCT
CCGGCCCGCTGGTTTCCAGCGGGCTGCGGGCCCGAAACGGGCCCGCCGGA

8410 8420 8430 8440 8450
CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGGTCTGAGACAATAACCC
GTCCTCGCTCGCTCGCGCGTACGACGGACGTCAGACTCTGTTATTGGGA

8460 8470 8480 8490 8500
GATAAATGCTTCAATAATGTAAGCTTGTGCGAGAAGTACTAGAGGATCATA
CTATTTACGAAGTTATTACATTCGAACAGCTTTCATGATCTCCTAGTAT

8510 8520 8530 8540 8550
ATCAGCCATAACCATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTAAAAAACCTCCC
TAGTCGGTATGGTGTAACATCTCCAAAATGAACGAAATTTTTTGGAGGG

8560 8570 8580 8590 8600
ACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTA
TGTGGAGGGGGACTTGGACTTTGTATTTTACTTACGTTAACAAACAAT

8610 8620 8630 8640 8650
ACTTGTTTATTGTCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACA
TGAACAAATAACGTCGAATATTACCAATGTTTATTTTCGTTATCGTAGTGT

8660 8670 8680 8690 8700
AATTTACAAATAAAGCATTTTTTTTCACTGCATTCTAGTTGTGGTTTTGTC
TTAAAGTGTTTATTTTCGTAAAAAAGTGACGTAAGATCAACACCAAACAG

8710 8720 8730 8740 8750
CAAAC TCAATGTATCTTATCATGTCTGGATCTGATCACTGATATCGC
GTTTGAGTAGTTACATAGAATAGTACAGACCTAGACTAGTGACTATAGCG

>Tb7L

8760 | 8770 8780 8790 8800
CTAGGAGATCCGAACCAGATAAGTCAAATCTAGTTCCAAACTATTTTGTC
GATCCTCTAGGCTTGGTCTATTCAC TTTAGATCAAGGTTTGATAAACAG

8810 8820 8830 8840 8850
ATTTTTAATTTTCGTATTAGCTTACGACGCTACACCCAGTTCCCATCTAT
TAAAAATTAAAAGCATAATCGAATGCTGCGATGTGGGTCAAGGGTAGATA

8860 8870 8880 8890 8900
TTTGTCACTCTTCCCTAAATAATCCTTAAAACTCCATTTCCACCCCTCC
AAACAGTGAGAAGGGATTTATTAGGAATTTTTGAGGTAAAGGTGGGGAGG

8910 8920 8930 8940 8950

ES 2 703 177 T3

CAGTTCCCAAC TATTTTGTCCGCCACAGCGGGGCATTTTCTTCCTGTT
GTCAAGGGTTGATAAAACAGGCGGGTGTGCCCCGTAAAAAGAAGGACAA

8960 8970 8980 8990 9000
ATGTTTTTAATCAAACATCCTGCCAACTCCATGTGACAAACCGTCATCTT
TACAAAATTAGTTTGTAGGACGGTTGAGGTACACTGTTTGGCAGTAGAA

9010 9020 9030 9040 9050
CGGCTACTTTTTCTCTGTACAGAAATGAAAATTTTTCTGTATCTCTTCG
GCCGATGAAAAGAGACAGTGTCTTACTTTTAAAAAGACAGTAGAGAAGC

9060 9070 9080 9090 9100
TTATTAATGTTTGTAATTGACTGAATATCAACGCTTATTTGCAGCCTGAA
AATAATTACAAACATTAAGTACTTATAGTTGCGAATAAACGTCGGACTT

9110
TGGCGAATGG (SEQ ID NO:3)
ACCGCTTACC

Figura 3

Secuencia de relleno (SEO ID NO: 1)

GAATTCGGGCTATCCCAGGTTGCCTTGGTTCATGGCAAATGGGACGTTAAGAGGGCAGA
 GAGAATATGAACAGAACTGTTCTAATATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTT
 TTTAAACCTCCTTCATTTTTTTTTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCT
 GAGGACTGTAGGCCATGGCCCTAGGTTGTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTTCCTGGCTG
 TCTCCTTGCTTCTTTCCCATGTCTCTTCTTTGTTTCCAGCCATTTCTCCCTTATGCTTAA
 GTTTGGTGCAGCAGGGTTGGCTGCTCTCAGATTCCTGCTTCCTCAGATGCTGTAGTTGT
 CAGGCCAGCGGGCTGGCAGCGGGATCAGGATCTGGCTAGGTTTGCTCTCACTGTGGCAG
 AGTAGGGGGAGGCGTGGGAGAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTGTAGGGAGCATAGGC
 ATGGTCACGTAGCCTTCAGGTCCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTATGGCTGTGTGTGTA
 TGGTGA-AACTAGGTTCTACTTAGCCCAAGAAAATGGGCACATTTTGCATGTGGTTTCT
 GTAGAGAAATGCACTGGGTATCTGACATAGCCTGGCAGCATGCCTCCCTCAGGTAGGTTA
 GTCTCAGGCGGTGAAGCACGTGTGTCCAGCAAGAACTTCATATGTGGCATAAAGTCTCCG
 TTCTGTGAGGTGCTGGCAAATCACCACCACCGTCAAGAGGCTGAAGTGATTTTTGTCTAG
 GGAGGCAGGAAAGGCTTCCTGGAGTCAGCAGCCAGTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGAC
 CTTCTTAATCATCACCGCCTCTTGTCTCAAGGGGTGCCAGGAAGCTGTGGAGGCTGAACC
 CATCTTATGCTGCCAGAGAGTGGGACACCATGAGGGTCAGGTCAAGGGGTTGTACCTTGT
 TTGGTAGAGAATTAGGGGCTCTTGAAGACTTTGGATGTGGTCAGGGGAGTGATCATTT
 AGGAAGAGTGACCCGGTGAAGACGTGGGGTAGAGGAGGACAGGTGGGAGGGAGTCCAGG
 TGGGAGTGAGTAGACCCAGCAGGAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGATGGTGGCAGGGCTG
 TGAGGAGAGGCAGCCACCTGTGTGTCTGCGGAAGCAGGGGCAAGAGGGAAGAGGCCAGC
 AGCGTGCTGCCATCACCCAGCGACTGGCGTAGATTGTGAGAGACCATTCCCTGCTCTTAG
 GAGGGGCTGAGTTTTAGTTTTCTTGTATACAATAAGCTTGGTATTTGTTTACAAA
 CATTTGTAAGCTAAATCAAGGTTTGATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGT
 TGAAATAAATGTTTGTCCAATTTCGCTTTGCTCATTTAAGGACTTTCAGTACAACTGCAA
 CAACAGGATTAGGATTTAAACGTTTCTGAGATGTTTTTACTCCTCAGAATTTCCAGAAT
 GTGATCTGGTTTTGATTTTCAAGCTTGCTGACCCAATAGGTTAACCACAAAGTTTTACGA
 AGACCATCTCAGTCCACTTACATCAACTGCCATGCCACGGTTAAAGAGATCATCGACTG
 ATGTTTGGCACAGCTTCCTCCCTCTGGGTGGGCAAGCATTGGAAGAGAAGGCTCCTAT
 GGGTGAGAGTGGGGCACCAAAGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTAGCTTGAGAAGCCCTTCT
 CTAATGTGGACTTTGTGCCGTTAGCATCGTTACTAGCTTGAAGTTGACCATCTGGACGTA
 CTTTCTGGTTTAGCCTCACAAGTGAGCAAGGAGGGTTGAGAGATGTGCTGTGAGGAATG
 TGGGGCCCAGCTGGCAGCAGGCTCTGGGTGAGGGGGCAGGGACCACGGGCATACCTGA
 CAGTGAGGAGGGTCTAGTAGGGGATCAGTTCCTGTTGTTCTTTAGAATTTTCTGGATA
 TTCTTCTTTATTGATTTTGGGATGTGAACAATAGAATCAACTTCTACTTGTAGATTGAT
 TTAGGGAGAACTTATACCTCAGATGTTAAGTCACCCTGTCCAGAATGTGGGATGCTTTCC
 TATTTGTTTCAAGACTTTTTAAATTACCTCAGAAGCACATGAAATTTAAAGGATTTTAAA
 AAAA ACTTAAAGATTATTTACATAGCTCTTGCACATTTCTTGATAAATGAATCCTCAG
 GTATTCCTCTGTTTTTGTACTAATAGTTACTTCTTATGGGTTTTTTTTCCCTGAAAAT
 CATTTATCAAACGTATGTGGCTTATTTTCTGAAGGATGTTTGATAATTTTGAAGATAT
 GAAAGTCTTCATATTTTACAAGGTTTGAAGTCTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCATGTCAG
 CTCCCAAAGCAGAAGACGGCATGTTGAAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTCTTTTCCACC
 TGTTTTCAACTCATATCATCTTGAATTTTCAAGGGCACCTTTCCATGCTCCTAGTGCTTGCT
 ATCTGTTTATTATTTTCTTCTGAATACCCTGAACTCCAGCATGTTCTGCTGTAATTCT

GGCCTCCCTGGCATCTTGGACTCCTGTTTCCTTTGCTCTGTCATCCCCGCGGTCAGCTCCT
GCTGCGCAGCTTCTCAGCTGAAGTGCCTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGCTGGATCTTT
GAGTATTGCCTCTGGTTTCCTTGGTTCCCTTCTGCTGAGTTGCTCAGCGTCTCCACTCCCCA
TTTCTTGTGTGGCCCTTCCCTGCACTCCTCTGATTCCTTTTGTCTTCCCTGGTTTCTTGCTT
TGGTTTCGAGTCTCCACAGAACTTTTGCAGCTCTTCTGAAGACCTGGAAGCTTTTTCATC
TTAATTCTCATCTCATGACCTCTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTCCCATGGTGAA
CTTCTCTTTCCAGAATTCCATGCCTTCTTTTCCCTCCCACTTACCTGTTGTCCAGGAGAGG
TCAGATTGCTGTGCATATTGGAGGAGAACCCTTTCTTCCCTGGGCTCTTCATCTCACATG
ACATCACCACATCACCTCGTTCCCTGGACCCTCAGTGGTGTCACTGCTGGATTTTCTTT
CCTTTGGCTGGCCTTAGGGCACACCCAGGTTGACTAGCGTAGTCATGGTATTTAGATCCA
CTCACATTTTTCAGTTTCTGTGTCTGTCTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCAGAGAAAGC
TTCTCTTTCACAAGGGTTCTTAGATTTATGTTCACTGAGCACCTTCTTTTCTGAGGCAGT
GTTTTACCAATATTTATTTTCCCTAGTCAGTCTCGCCTTACCTTTCTTGTATGCATGTCT
TTGGTCTGACCCATTCTCTGAGTCTGTAAAATAGAATTGCTGTATAATTTAATTACATG
AAATCCTTTAGAATCTTAACACATCTTACACCTGATTTAATATTTTATTGTATCCAAATT
GAACCAACCCTATGTGAATTTGACAGTGATTTCTCCAGGGATCCTAGTGATAAGGAAT
AGGACTTAGTATTTTCTATTTTTTGGATATACCACATAACCAGATACTGATTATGATGGAC
ATTTAACCCTTTTTTCTCATTATGAAAGAAAGTTAGGAATTATTTCTTCCAGTAGCGCCA
GTGTAACCTGAAAGCCTTTGAAAGAGTAGTTTTTGTATAGCTATCTGAAAGGAATTTCT
TTCCAAAATATTTTTCCAGTGTGACAACAAACACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTG
TACGGCG

Secuencia de mHDS1 (SEQ ID NO: 4)

CTCGAGTGAGCGATGCTGGCTCGCATGGTCGATACTGTAAAGCCACAGATGGGTGTGCGAC
CATGCGAGCCAGCACCCGCTACTAGA

Promotor mU6 (SEQ ID NO: 5)

CGACGCCGCATCTCTAGGCCCGCGCCGGCCCCCTCGCACAGACTTGTGGGAGAAGCTCG
GCTACTCCCCTGCCCCGGTTAATTTGCATATAATATTTCCCTAGTAACTATAGAGGCTTAA
TGTGCGATAAAAGACAGATAATCTGTTCTTTTAACTAGCTACATTTTACATGATAG
GCTTGGATTTCTATAAGAGATACAAATACTAAATTATTATTTTAAAAAACAGCACAAAA
GGAAACTCACCTAACTGTAAAGTAATTGTGTGTTTTGAGACTATAAATATCCCTTGGAG
GAAAAGCCTTGTTT

AAV2 ITR (94bp) (SEQ ID NO: 6)

CTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCGGGCGTCCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCGGCC
TCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG

AAV2 ITR (128bp) (SEQ ID NO: 7)

AAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG
GCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG
CGAGCGCG

Gentamicina (SEQ ID NO: 8)

TTAGGTGGCGGTA CTTGGGTCGATATCAAAGTGCATCACTTCTTCCCGTATGCCCAACTT
TGTATAGAGAGCCACTGCGGGATCGTCAACGTAATCTGCTTGCACGTAGATCACATAAGC
ACCAAGCGCGTTGGCCTCATGCTTGAGGAGATTGATGAGCGCGGTGGCAATGCCCTGCCT
CCGGTGCTCGCCGAGACTGCGAGATCATAGATATAGATCTCACTACGCGGCTGCTCAA
CTTGGGCAGAACGTAAGCCGCGAGAGCGCCAACAACCGCTTCTTGGTCTGAAGGCAGCAAG
CGCGATGAATGTCTTACTACGGAGCAAGTCCCCGAGGTAATCGGAGTCCGGCTGATGTTG
GGAGTAGGTGGCTACGTCTCCGAACTCACGACCGAAAAGATCAAGAGCAGCCCGCATGGA
TTTACTTGGTCAGGGCCGAGCCTACATGTGCGAATGATGCCCATACTTGAGCCACCTAA
CTTTGTTTTAGGGCGACTGCCCTGCTGCGTAACATCGTTGCTGCTGCGTAACAT

Beta-lactamasa (Ampicilina) (SEQ ID NO: 9)

ATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTGGCGGCATTTTGCCTTCCT
GTTTTTGTCAACCCAGAAACGCTGGTGAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGC
ACGAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTCGCCC
CGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGCGGTATTATC
CCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTGCGGCATACACTATTCTCAGAATGACTT
GGTTGAGTACTCACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAAT
TATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGA
TCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGTAACCTCGCC
TTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGAGCGTGACACCACGA
TGCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAATTTAACTGGCGAACTACTTACTCTAG
CTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGC
GCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGAGCGTGGGT
CTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCGTATCGTAGTTATCT
ACACGACGGGGAGTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGT
GCCTCACTGATTAAGCATTGGTAA

Tn7R (Elemento transponible) (SEQ ID NO: 10)

TGTGGGCGGACAATAAAGTCTTAAACTGAACAAAATAGATCTAAACTATGACAATAAAG
TCTTAAACTAGACAGAATAGTTGTAAACTGAAATCAGTCCAGTTATGCTGTGAAAAAGC
ATACTGGACTTTTTGTTATGGCTAAAGCAAATCTTCATTTTCTGAAGTGCAAATTGCCCG
TCGTATTAAGAGGGGCGTGGCCAAGGCATGGTAAAGACTATATTC

Tb7L (Elemento transponible) (SEQ ID NO. 11)

AACCAGATAAGTGAAATCTAGTTCCAAACTATTTTGTCAATTTTAAATTTTCGTATTAGCT
TACGACGCTACACCCAGTTCCTATCTATTTTGTCACTCTTCCCTAAATAATCCTTAAAAA
CTCCATTTCCACCCCTCCAGTTCCCAACTATTTTGTCCGCCACA

Figura 4

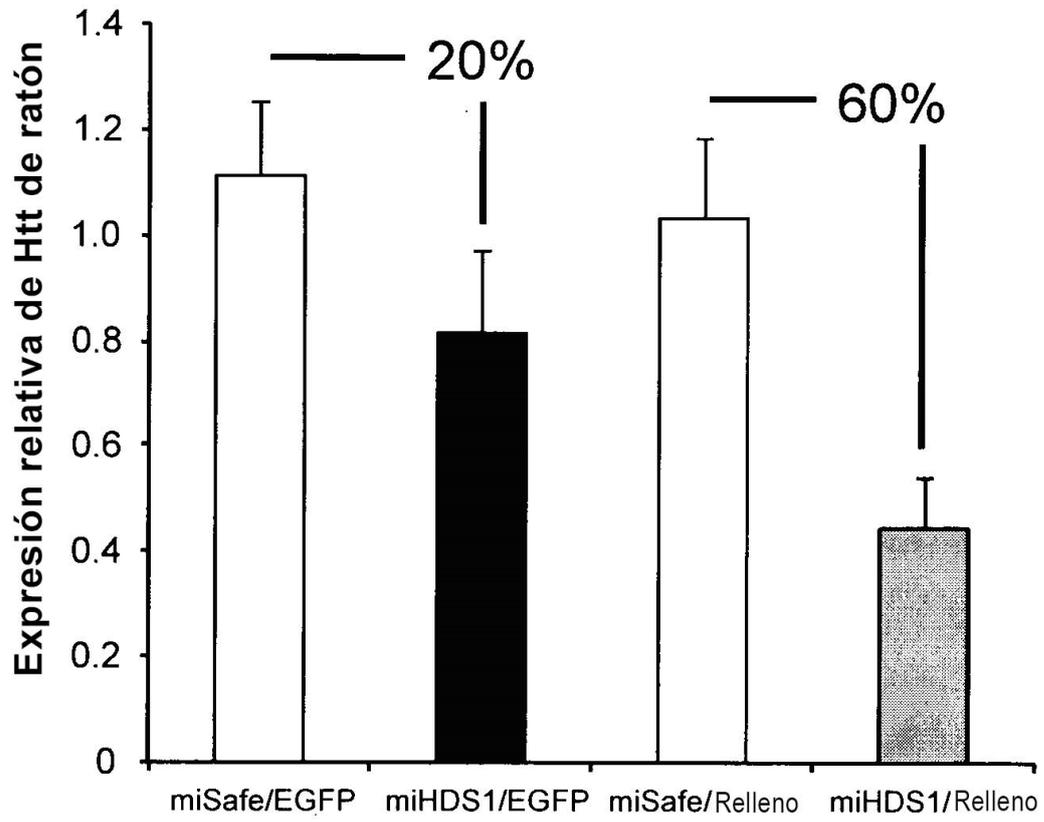


Figura 5

5pFBAAV/mU6miHDS1-Relleno:

Características del mapa:

494 - 1354	Beta-lactamasa
2418 - 2642	Tn7R
27009 - 3242	Gentamicina
3810 - 3928	ITR del AAV (119bp)
3967 - 4249	Promotor mU6
4332 - 4417	miHDS1
4465 - 8239	Secuencia de relleno
8293 - 8423	ITR del AAV (130bp)
8764 - 8929	Tb7L

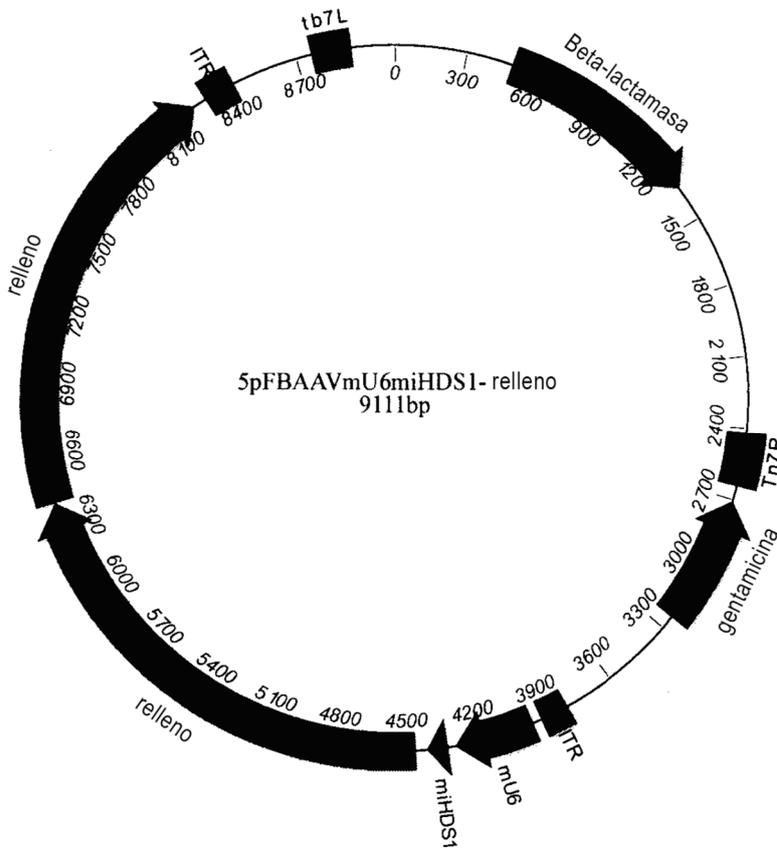


Figura 6

Secuencia del plásmido (SEQ ID NO: 12):

TTCGCTTCTCCCTTCCTTCTCGCCACGTTCCCGGCTTCCCCGTCAAGCTCTAAATC
 GGGGGCTCCCTTTAGGGTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCAAAAAACTTG
 ATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTTGA
 CGTTGGAGTCCACGTTCTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAAACTGGAACAACACTCAACCC
 TATCTCGGTCTATTCTTTTGATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTTCGGCTATTGGTTAAA
 AAATGAGCTGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAACAAAATATTAACGCTTACAA
 TTTAGGTGGCACTTTTCGGGGAAAATGTGCGCGGAACCCCTATTTGTTTATTTTTCTAAAT
 ACATTCAAATATGTATCCGCTCATGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATATT
 GAAAAAGGAAGAGTATGAGTATCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATTCCCTTTTTTTCGGG
 CATTTTGCCTTCCTGTTTTTGCTCACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAG
 ATCAGTTGGGTGCACGAGTGGGTACATCGAACTGGATCTCAACAGCGGTAAGATCCTTG
 AGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGTTTTCCAATGATGAGCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTG
 GCGCGGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTTCGCCGCATACACTATT
 CTCAGAATGACTTGGTTGAGTACTCACAGTACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATG
 ACAGTAAGAGAATTATGCAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAACACTGCGGCCAACTT
 ACTTCTGACAACGATCGGAGGACCGAAGGAGCTAACCCTTTTTTGCACAACATGGGGGA
 TCATGTAACCTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGACGA
 GCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAATGGCAACAACGTTGCGCAAACATTAACCTGGCGA
 ACTACTTACTCTAGCTTCCCGGCAACAATTAATAGACTGGATGGAGGCGGATAAAGTTGC
 AGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTGGTTTTATTGCTGATAAATCTGGAGC
 CGGTGAGCGTGGGTCTCGCGGTATCATTCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCTCCCG
 TATCGTAGTTATCTACACGACGGGGAGTCAAGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGA
 TCGCTGAGATAGGTGCCTCACTGATTAAGCATTGGTAACTGTCAGACCAAGTTTACTCAT
 ATATACTTTAGATTGATTTAAAACCTCATTTTTTAATTTAAAAGGATCTAGGTGAAGATC
 CTTTTTGATAATCTCATGACCAAATCCCTTAACGTGAGTTTTTCGTTCCACTGAGCGTCA
 GACCCCGTAGAAAAGATCAAAGGATCTTCTTGAGATCCTTTTTTTCTGCGCGTAATCTGC
 TGCTTGCAAACAAAAAAACCACCGCTACCAGCGGTGGTTTTGTTTGCCGGATCAAGAGCTA
 CCAACTTTTTTCCGAAGGTAACCTGGCTTCAGCAGAGCGCAGATACCAAATACTGTTCTT
 CTAGTGTAGCCGTAGTTAGGCCACCACTTCAAGAACTCTGTAGCACCGCCTACATACCTC
 GCTCTGCTAATCCTGTTACCAGTGGCTGCTGCCAGTGGCGATAAGTCGTGTCTTACCGGG
 TTGGACTCAAGACGATAGTTACCGGATAAGGCGCAGCGGTCCGGCTGAACGGGGGGTTC
 GTGCACACAGCCCAGCTTGGAGCGAACGACCTACACCGAACTGAGATACCTACAGCGTGA
 GCTATGAGAAAAGCGCCACGCTTCCCGAAGGGAGAAAGGCGGACAGGTATCCGGTAAGCG
 GCAGGGTCCGAACAGGAGAGCGCACGAGGGAGCTTCCAGGGGGAAACGCCTGGTATCTT
 TATAGTCTGTGCGGTTTTTCGCCACCTCTGACTTGAGCGTTCGATTTTTTGTGATGCTCGTCA
 GGGGGGCGGAGCCTATGGAAAAACGCCAGCAACGCGGCCTTTTTACGGTTCCTGGCCTTT
 TGCTGGCCTTTTGCTCACATGTTCTTTTCTGCGTTATCCCTGATTCTGTGGATAACCGT
 ATTACCGCCTTTGAGTGAAGCTGATACCGCTCGCCGACCGAACGACCGAGCGCAGCGAG
 TCAGTGAGCGAGGAAGCGGAAGAGCGCCTGATGCGGTATTTTCTCCTTACGCATCTGTGC
 GGTATTTACACCGCATAGACCAGCCGCTAACCTGGCAAAATCGGTTACGGTTGAGTAA

TAAATGGATGCCCTGCGTAAGCGGGTGTGGGCGGACAATAAAGTCTTAAACTGAACAAA
 ATAGATCTAAACTATGACAATAAAGTCTTAAACTAGACAGAATAGTTGTAAACTGAAAT
 CAGTCCAGTTATGCTGTGAAAAAGCATACTGGACTTTTGTATGGCTAAAGCAAACCTCTT
 CATTTTCTGAAGTGCAAATTGCCCGTCGTATTAAGAGGGGGCGTGGCCAAGGGCATGGT
 AAAGACTATATTTCGGGCGTTGTGACAATTTACCGAACAACTCCGCGGCCGGAAGCCGA
 TCTCGGCTTGAACGAATTGTTAGGTGGCGGTAAGTGGGTTCGATATCAAAGTGCATCACTT
 CTTCCCGTATGCCCAACTTTGTATAGAGAGCCACTGCGGGATCGTCACCGTAATCTGCTT
 GCACGTAGATCACATAAGCACCAAGCGCGTTGGCCTCATGCTTGAGGAGATTGATGAGCG
 CGGTGGCAATGCCCTGCCCTCCGGTGTCTGCGCGGAGACTGCGAGATCATAGATATAGATCT
 CACTACGCGGCTGCTCAAACCTTGGGCAGAACGTAAGCCGCGAGAGCGCCAACAACCGCTT
 CTTGGTTCGAAGGCAGCAAGCGCGATGAATGTCTTACTACGGAGCAAGTTCCCGAGGTAAT
 CGGAGTCCGGCTGATGTTGGGAGTAGGTGGCTACGTCTCCGAACCTCACGACCGAAAAGAT
 CAAGAGCAGCCCGCATGGATTTGACTTGGTTCAGGGCCGAGCCTACATGTGCGAATGATGC
 CCATACTTGAGCCACCTAACTTTGTTTTAGGGCGACTGCCCTGCTGCGTAACATCGTTGC
 TGCTGCGTAACATCGTTGCTGCTCCATAACATCAAACATCGACCCACGGCCTAACGCGCT
 TGCTGCTTGATGCCCGAGGCATAGACTGTACAAAAAACAGTCATAACAAGCCATGAA
 AACCGCCACTGCGCCGTTACCACCGCTGCGTTCGGTCAAGGTTCTGGACCAGTTGCGTGA
 GCGCATACGCTACTTGCATTACAGTTTACGAACCGAACAGGCTTATGTCAACTGGGTTCG
 TGCCTTCATCCGTTTCCACGGTGTGCGTCAACCGGCAACCTTGGGCAGCAGCGAAGTCGA
 GGCATTTCTGCTCTGGCTGGCGAACGAGCGCAAGGTTTTCGGTCTCCACGCATCGTCAGGC
 ATTGGCGGCCCTTGCTGTTCTTCTACGGCAAGGTGCTGTGCACGGATCTGCCCTGGCTTCA
 GGAGATCGGAAGACCTCGGCCGTGCGCGCGCTTGGCGGTGGTGTGACCCCGGATGAAGT
 GGTTCGCATCCTCGGTTTTCTGGAAGGGCAGCATCGTTTGTTCGCCAGGACTCTAGCTA
 TAGTTCTAGTGGTTGGCTACAGCTTGCATGCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCA
 CTGAGGCCGCGCCGGCGTCCGGCGACCTTTGGTCCCGGCCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG
 CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGGTTCCCTGTAGTTAATGATTAACCCG
 CCATGCTACTTATCTACGTAGCCATGCTCTAGTGAATTCGACGCCGCCATCTCTAGGCC
 GCGCCGGCCCCCTCGCACAGACTTGTGGGAGAAGCTCGGCTACTCCCCTGCCCGGTTAA
 TTTGCATATAATATTTCTAGTAATACTATAGAGGCTTAATGTGCGATAAAAGACAGATAA
 TCTGTTCTTTTAATACTAGCTACATTTTACATGATAGGCTTGGATTTCTATAAGAGAT
 ACAAATACTAAATTATTATTTTAAAAAACAGCACAAAAGGAAACTCACCTAACTGTAA
 AGTAATTGTGTGTTTTGAGACTATAAATATCCCTTGGAGAAAAGCCTTGTGTTGCGTTTA
 GTGAACCGTCAGATGGTACCGTTTAAACTCGAGTGAGCGATGCTGGCTCGCATGGTCGAT
 ACTGTAAAGCCACAGATGGGTGTCGACCATGCGAGCCAGCACCGCCTACTAGAGCGGCCG
 CCACAGCGGGGAGATCCAGACATGATAAGATACATTTTTTTGAATTCGGGCTATCCCAGGT
 TGCCTTGGTTCATGGCAAATGGGACGTTAAGAGGGCAGAGAGAATATGAACAGAAACTG
 TTCTAATATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTTTTTAAACCTCCTTCATTTTTT
 TTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCTGAGGACTGTAGGCCATGGCC
 TAGGTTGTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTCCTGGCTGTCTCCTTGCTTCTTTCCCATG
 TCCTCTTCTTTGTTTCCAGCCATTTCTCCCTTATGCTTAAGTTTGGTGCAGCAGGGTTG
 GCTGCTCTCAGATTCCTGCTTCTCAGATGCTGTAGTTGTCAGGCCAGCGGGCTGGCAG
 CGGGATCAGGATCTGGCTAGGTTTGTCTCACTGTGGCAGAGTAGGGGGAGGCGTGGGA
 GAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTGTAGGGAGCATAGGCATGGTCACGTAGCCTTCAGG
 TCCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTATGGCTGTGTGTGTATGGTGAAAAGTGGTTCTAC
 TTAGCCCAAGAAAATGGGCACATTTTGCATGTGGTTTTCTGTAGAGAAAATGCACTGGGTA
 TCTGACATAGCCTGGCAGCATGCCTCCCTCAGGTAGGTTAGTCTCAGGCGGTGAAGCAGC

TGTGTCCAGCAAGAACTTCATATGTGGCATAAAGTCTCCGTTCTGTGAGGTGCTGGCAAA
 TCACCACCACCGTCAAGAGGCTGAAGTGATTTTTGTCTAGGGAGGCAGGAAAGGCTTCCT
 GGAGTCAGCAGCCAGTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGACCTTCTTAATCATCACCGCTC
 TTGTCTCAAGGGGTGCCAGGAAGCTGTGGAGGCTGAACCCATCTTATGCTGCCAGAGAGT
 GGGACACCATGAGGGTCAGGTCAAGGGGTTGTACCTTGTTGGTAGAGAATTAGGGGCT
 CTTGAAGACTTTGGATGTGGTCAGGGGAGTGATCATTTAGGAAGAGTGACCCGGTGAG
 GACGTGGGGTAGAGGAGGACAGGTGGGAGGGAGTCCAGGTGGGAGTGAGTAGACCCAGC
 AGGAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGATGGTGGCAGGGCTGTGAGGAGAGGCAGCCACCTG
 TGTGTCTCGGAAGCAGGGGCAAGAGGGAAGAGGCCAGCAGCGTGCTGCCATCACCCAGC
 GACTGGCGTAGATTGTGAGAGACCATTCCCTGCTCTTAGGAGGGGCTGAGTTTTAGTTTT
 CTCTTGTTATAACAATAAGCTTGGTATTTGTTTACAAAACATTTGTAAAGCTAAATCAAG
 GTTTGATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGTTGAAATAAATGTTTGTCCAAT
 TCGCTTTGCTCATTTAAGGACTTTCAGTACAAACTGCAACAACAGGATTAGGATTTAAC
 GTTTCTGAGATGTTTTACTCCTCAGAATTTCCAGAATGTGATCTGGTTTTGATTTTCA
 AGCTTGCTGACCAATAGGTTAACCACAAGTTTTACGAAGACCATCTCAGTCCACTTAC
 ATCAACTGCCCATGCCACGGTTAAAGAGATCATCGACTGATGTTGGCACAGCTTCCTCC
 CTCTGGGTGGGCAAGCATTTGGAAGAGAAGGCTCCTATGGGTGAGAGTGGGGCACCAA
 AGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTAGCTTGAGAAGCCCTTCTCTAATGTGGACTTTGTGCCG
 TTAGCATCGTTACTAGCTTGAAGTTGACCATCTGGACGTACTTTCTGGTTTAGCCTCACA
 AGTGAGCAAGGAGGGTTGAGAGATGTGCTGTGAGGAATGTGGGGCCCCAGCTGGCAGCA
 GGCTCTGGGTGAGGGGGCAGGGACCACGGGCATACCTGACAGTGAGGAGGGGTCTAGT
 AGGGGATCAGTTCCCCTGTTGTTCTTTAGAATTTTCTGGATATTCTTCTTTATTGATTTT
 GGGATGTGAACAATAGAATCAACTTCTACTTGTAGATTGATTTAGGGAGAACTTATAACC
 TCAGATGTTAAGTCACCCTGTCCAGAATGTGGGATGCTTTCCTATTTGTTTCAGAACTTTT
 TAAATTACCTCAGAAGCACATGAAATTTAAAGGATTTTAAAAAAACTTAAAGATTATT
 TCACATAGCTCTTGCACATTTCTTGATAAATGAATCCTCAGGTATTCCTCTGTTTTTGT
 ACTAATAGTTACTTCTTATGGGTTTTTTTTCCCCTGAAAATCATTTATCAAACGTATGTG
 GCTTATTTTCTGAAGGATGTTTGATAATTTTGAAGATATGAAAGTCTTCATATTTTAC
 AAGGTTTGGGTCTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCATGTCAGCTCCCAAAGCAGAAGACGG
 CATGTTGAAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTCTTTTCCACCTGTTTCAACTCATATCAT
 CTTGAATTTGAGGGCACCTTCCATGCTCCTAGTGCTTGCTATCTGTTTATTATTTTCT
 TCCTGAATACCCTGAACTCCAGCATGTTCTGCTGTAATTCCTGGCCTCCCTGGCATCTTGG
 ACTCCTGTTTCTTTGCTCTGTCATCCCCGCGGTCAGCTCCTGCTGCGCAGCTTCTCAGCT
 GAAGTGCCTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGTGGATCTTTGAGTATTGCCTCTGGTTT
 CTTGGTTTCTTCTGCTGAGTTGCTCAGCGTCTCCACTCCCATTCTTGTGTGGCCCTTCC
 TGCACTCCTCTGATTCCTTTTGTCTTCCCTGGTTTCTTGGTTTTCGAGTCTCCACAG
 AACTTTTGCAGCTCTTCTGAAGACCTGGAAGCTTTTTCATCTTAATTCTCATCTCATGAC
 CTCTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTCCCATGGTGAACCTTCTCTTCCAGAATTCC
 ATGCCTTCTTTCCCTCCCCTTACCTGTTGTCCAGGAGAGGTCAGATTGCTGTGCATAT
 TGGAGGAGAACCCTTTCTTCCCTGGGCTTTCATCTCACATGACATCACCATCACCTC
 GTTCCTTGGACCCTCAGTGGTGTCACTGCTGGATTTTTCTTTCCTTTGGCTGGCCTTAGG
 GCACACCCAGGTTGACTAGCGTAGTCATGGTATTTAGATCCACTCACATTTTTCAGTTTCT
 GTGTCTGTCTTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCAGAGAAAGCTTCTCTTTCACAAGGGTT
 CTTAGATTTATGTTCACTGAGCACCTTCTTTTCTGAGGCAGTGTTTTACCAATATTTATT
 TTCCTAGTCAGTCTCGCCTTACCTTTCTTGTATGCATGTCTTTGGTCTGACCCATTCTC
 TGAGTCTGTAAAATAGAATTGCTGTATAATTTAATTACATGAAATCCTTTAGAATCTTA

ACACATCTTACACCTGATTTAATATTTTATTGTATCCAAATTGAACCAACCCTATGTGAA
TTTGACAGTGATTTCTCCCAGGGATCCTAGTGTATAAGGAATAGGACTTAGTATTTTCT
ATTTTTTGATATACCACATACCAGATACTGATTATGATGGACATTTAACCCTTTTTTCTC
ATTATGAAAGAAAGTTAGGAATTATTTCTTCCAGTAGCGCCAGTGTAACCTGAAAGCCT
TTGAAAGAGTAGTTTTTGTATAGCTATCTGAAAGGAATTTCTTTCCAAAATATTTTTCC
AGTGCTGACAACAAACACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTGTACGGCGCACTAGAGCA
TGGCTACGTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTAACACTACAAGGAACCCCTAGTGA
TGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGG
TCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC
TGCAGGTCTGAGACAATAACCCTGATAAATGCTTCAATAATGTAAGCTTGTGCGAGAAGT
ACTAGAGGATCATAATCAGCCATACCACATTTGTAGAGGTTTTACTTGCTTTTAAAAAC
CTCCCACACCTCCCCCTGAACCTGAAACATAAAAATGAATGCAATTGTTGTTGTTAACTTG
TTTATTGCAGCTTATAATGGTTACAAATAAAGCAATAGCATCACAAATTTACAAATAA
AGCATTTTTTTCCTGCTGCTAGTTGTGGTTTTGTCCAACTCATCAATGTATCTTATCA
TGTCTGGATCTGATCACTGATATCGCCTAGGAGATCCGAACCAGATAAGTGAAATCTAG
TTCCAACTATTTTGTGCTTTTTAATTTTCGTATTAGCTTACGACGCTACACCCAGTTCC
CATCTATTTTGTGCTCTTCCCTAAATAATCCTTAAAAACTCCATTTCCACCCCTCCCAG
TTCCCAACTATTTTGTCCGCCACAGCGGGCATTTCCTTCCCTGTTATGTTTTTAATCA
AACATCCTGCCAACTCCATGTGACAAACCGTCATCTTCGGCTACTTTTTCTCTGTACAG
AATGAAAATTTTTCTGTCATCTCTTCGTTATTAATGTTTGTAATTGACTGAATATCAAC
GCTTATTTGCAGCCTGAATGGCGAATGG

Figura 7

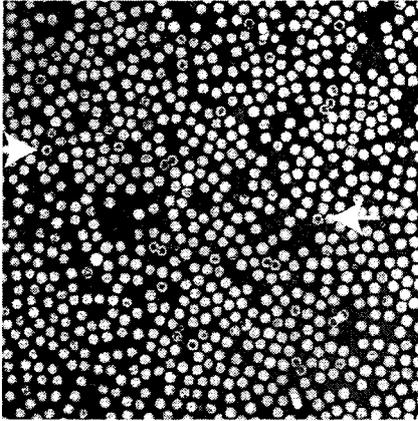
Secuencia de relleno (Relleno #2) (SEQ ID NO: 2)

GGGCTATCCCAGGTTGCCTTGGTTCATGGCAAATGGGACGTTAAGAGGGCAGAGAGA
 ATATGAACAGAACTGTTCTAATATTGGTCATTTAATGTGTAAGTATTGTTCTTTTT
 TAAACCTCCTTCATTTTTTTTTCCAGGAATTGCTGGACACAGTGGCTTGGTGTGTGTCT
 GAGGACTGTAGGCCATGGCCCTAGGTTGTGGTTTTAGGTCTCAGGTGCTCTTCCCTGGC
 TGTCTCCTTGCTTCTTTCCCATGTCTCTTCTTTGTTTCCAGCCATTTCTCCCTTATGC
 TTAAGTTTTGGTGCAGCAGGGTTTTGGCTGCTCAGATTCCCTGCTTCCCTCAGATGCTGT
 AGTTGTGTCAGGCCAGCGGGCTGGCAGCGGGATCAGGATCTGGCTAGGTTTGTCTCAC
 TGTGGCAGAGTAGGGGGAGGCGTGGGAGAGCACGTGTGACCCAGGCCAGCTGTAGG
 GAGCATAGGCATGGTCACGTAGCCTTCCAGGTCTAGACTTTGTCTTCTCATGAGTAT
 GGCTGTGTGTATGGTGAAAAGTACTAGTTCTACTTAGCCCAAGAAAATGGGCACATT
 TTGCATGTGGTTTTCTGTAGAGAAAATGCACTGGGTATCTGACATAGCCTGGCAGCATG
 CCTCCCTCAGGTAGGTTAGTCTCAGGCGGTGAAGCACGTGTGTCCAGCAAGAACTTCA
 TATGTGGCATAAAGTCTCCGTTCTGTGAGGTGCTGGCAAATCACCACCACCGTCAAG
 AGGCTGAAGTGATTTTTGTCTAGGGAGGCAGGAAAGGCTTCCCTGGAGTCAGCAGCCA
 GTAGGTGAAAGAGTAGATTGGAGACCTTCTAATCATCACCGCCTTGTCTCAAGG
 GGTGCCAGGAAGCTGTGGAGGCTGAACCCATCTTATGCTGCCAGAGAGTGGGACACC
 ATGAGGGTCAGGTCAAGGGGTTGTACCTTGTGTTGGTAGAGAATTAGGGGCTCTTGAA
 GACTTTGGATGTGGTCAGGGGAGTGTATCATTTAGGAAGAGTGACCCGGTGAGGACG
 TGGGGTAGAGGAGGACAGGTGGGAGGGAGTCCAGGTGGGAGTGAGTAGACCCAGCAG
 GAGTGCAGGGCCTCGAGCCAGGATGGTGGCAGGGCTGTGAGGAGAGGCAGCCACCTG
 TGTGTCTGCGGAAGCAGGGCAAGAGGGAAAGAGGCCAGCAGCGTCTGCCATCACCC
 AGCGACTGGCGTAGATTGTGAGAGACCATTCCCTGCTCTTAGGAGGGGCTGAGTTTT
 AGTTTTCTCTTGTATACAATAAGCTTGGTATTTGTTTACAAAACATTTGTAAGCT
 AAATCAAGGTTTGATAAGGCTTCTAGTTTTATTTAAGAAGTAATGTTGAAATAAATG
 TTTGTCCAATTCGCTTTGCTCATTAAAGGACTTTCAGTACAACTGCAACAACAGGA
 TTAGGATTTAAACGTTTCTGAGATGTTTTACTCCTCAGAATTTCCAGAATGTGAT
 CTGGTTTTGATTTTCAAGCTTGTGACCAATAGGTTAACCACAAAGTTTTACGAAG
 ACCATCTCAGTCCACTTACATCAACTGCCCATGCCACGGTTAAAGAGATCATCGACTG
 ATGTTTGGCACAGCTTCCCTCCCTTGGGTGGGCAAGCATTTGGAAGAGAAGGCTCCT
 ATGGGTGAGAGTGGGGCACAAAGTCTTCCCTGTCCCATCCCCTAGCTTGAGAAGCCC
 TTCTCTAATGTGGACTTTGTGCCGTTAGCATCGTACTAGCTTGAAGTTGACCATCTG
 GACGTACTTTCTGGTTTAGCCTCACAAGTGAAGCAAGGAGGGTTGAGAGATGTGCTGT
 GAGGAATGTGGGGCCCCAGCTGGCAGCAGGCTCTGGGTGAGGGGGCAGGGACCACG
 GGCATACCTGACAGTGAGGAGGGGTCTAGTAGGGGATCAGTTCCCTGTTGTTCTTT
 AGAATTTTCTGGATATTCTTCTTTATTGATTTTGGGATGTGAACAATAGAATCAACT
 TCTACTTGTAGATTGATTTAGGGAGAACTTATACCTCAGATGTTAAGTCACCCTGTC
 CAGAATGTGGGATGCTTTCCTATTTGTTTCAAGAACTTTTTAAATTAACCTCAGAAGCAC
 ATGAAATTTAAAGGATTTTAAAAAAAAGTAAAGATTATTTACATAGCTCTTGCAC
 ATTTCTTGATAAATGAATCCTCAGGTATTCTCTGTTTTTGTACTAATAGTTACTT
 CTTATGGGTTTTTTTTCCCTGAAAATCATTTATCAAACGTATGTGGCTTATTTTTCTG
 AAGGATGTTTGATAAATTTTGAAGATATGAAAGTCTTCATATTTTACAAGGTTTGGG
 GTCTCTTTAAGCTGCATGGTTCTCATGTGAGCTCCCAAAGCAGAAGACGGCATGTTG
 AAAAATGCCGTAGAGAAGATACTTCTTTTCCACCTGTTTTCAACTCATATCATCTTG
 AATTTAGGGCACCTTCCATGCTCCTAGTGCTTGTATCTGTTTATTATTTTCTTCTC
 CTGAATACCCTGAACTCCAGCATGTTCTGCTGTAATTCTGGCCTCCCTGGCATCTTGG

ACTCCTGTTTCCTTTGCTCTGTCATCCCCGCGGTCAGCTCCTGCTGCGCAGCTTCTCA
GCTGAAGTGCGTTTGGAGTGCCTGGCGTGTCTTGCTGGATCTTTGAGTATTGCCTCTG
GTTTCCTTGGTTCCCTTCTGCTGAGTTGCTCAGCGTCTCCACTCCCCATTTCTTGTGTG
GCCCTTCTGCACTCCTCTGATTCCTTTTGTCTTCCCTGGTTTCTTGTCTTGGTTTCG
AGTCTCCACAGAACTTTTGCAGCTCTTCTGAAGACCTGGAAGCTTTTTTCATCTTAATT
CTCATCTCATGACCTCTTTTCCCTTCTTTGAGAGCTAGAACTTCCCATGGTGAAC TTC
TCTTTCCAGAATTCATGCCTTCTTTTCCCTCCCACTTACCTGTTGTCCAGGAGAGGT
CAGATTGCTGTGCATATTGGAGGAGAACCCTTTCTTCCCTGGGCTCTTCATCTCACAT
GACATCACCACATCACCTCGTTCCTTGGACCCTCAGTGGTGTCACTGCTGGATTTTTTC
TTTCCTTTGGCTGGCCTTAGGGCACACCCAGGTTGACTAGCGTAGTCATGGTATTTAG
ATCCACTCACATTTTCAGTTTCTGTGTCTGTCTCTTGCCTGCTTCTGACTTCGCCCAG
AGAAAGCTTCTCTTTCACAAGGGTCTTAGATTTATGTTCACTGAGCACCTTCTTTTTC
TGAGGCAGTGTTTTACCAATATTTATTTTCCCTAGTCAGTCTCGCCTTACCTTTCTTGT
TATGCATGTCTTTGGTCCTGACCCATTCTCTGAGTCTGTAAAATAGAATTGCTGTAT
AATTTAATTACATGAAATCCTTTAGAATCTTAACACATCTTACACCTGATTTAATAT
TTTATTGTATCCAAATTGAACCAACCCTATGTGAATTTGACAGTGATTTCTCCCAGG
GATCCTAGTGTATAAGGAATAGGACTTAGTATTTTCTATTTTTTGGATATACCACATA
CCAGATACTGATTATGATGGACATTTAACCCTTTTTTCTCATTATGAAAGAAAGTTA
GGAATTATTTCTTCCAGTAGCGCCAGTGTAACTGAAAGCCTTTGAAAGAGTAGTTT
TTGTATAGCTATCTGAAAGGAATTTCTTTCCAAAATATTTTTCCAGTGCTGACAACA
AACACGCAGACACACCCTGCAAGGTGAGTGTACGGCG

Figura 8

AAV2/1 mU6miHDS25Intron/II



96,6% de viriones completos

1,07E+13 vg/ml

Figura 9

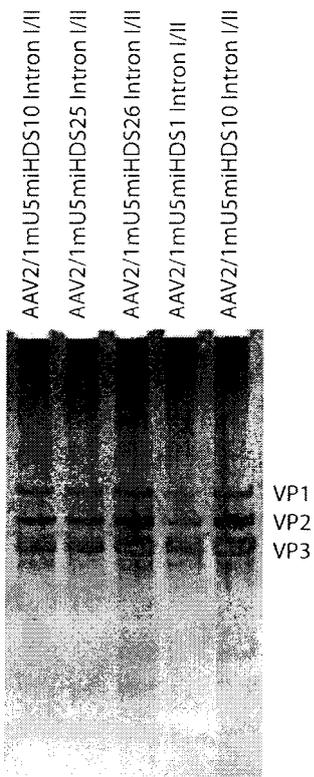


Tabla 1

Eficiencias de empaquetado como % de viriones miR-intron/II y % de contaminantes.

	Cap/rAAV	Amp/rAAV	Gent/rAAV	Vacio prom. %	Título (vg/ml)	QPCR Total vg/ml	# Total de (pt/ml)
AAV2/1mU6miSafeIntron/II	0,00%	0,06%	0,15%	1,30%	2,75E+13	2,76E+13	2,79E+13
AAV2/1mU6miHDS26Intron/II	0,15%	1,81%	1,29%	2,00%	3,23E+12	3,34E+12	5,33E+12
AAV2/1mU6miHDS26Intron/II	0,80%	2,14%	7,87%	3,90%	1,09E+13	1,22E+13	1,27E+13
AAV2/1mU6miHDS25Intron/II	0,19%	1,34%	1,02%	0,90%	2,74E+12	2,81E+12	3,73E+12
AAV2/1mU6miHDS25Intron/II	0,08%	0,28%	1,98%	2,70%	1,07E+13	1,09E+13	1,12E+13
AAV2/1mU6miHDS10Intron/II	0,12%	1,40%	0,87%	5,60%	3,52E+12	3,60E+12	3,80E+12
AAV2/1mU6miHDS1Intron/11	0,01%	0,15%	0,15%	0,70%	1,81E+13	1,82E+13	2,08E+13