

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 865 487**

51 Int. Cl.:

C07K 14/015 (2006.01)

C12N 15/864 (2006.01)

A61K 39/23 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.09.2016 PCT/US2016/054143**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.04.2017 WO17058892**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2016 E 16852471 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.01.2021 EP 3356390**

54 Título: **Métodos y composiciones para vectores virales que evaden los anticuerpos**

30 Prioridad:

28.09.2015 US 201562234016 P

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

15.10.2021

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA AT
CHAPEL HILL (50.0%)
109 Church Street
Chapel Hill NC 27516, US y
UNIVERSITY OF FLORIDA RESEARCH
FOUNDATION, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**ASOKAN, ARAVIND;
AGBANDJE-MCKENNA, MAVIS;
TSE, LONG PING VICTOR y
GURDA, BRITTNEY**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 865 487 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

Métodos y composiciones para vectores virales que evaden los anticuerpos

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a proteínas de cápside modificadas de virus adenoasociados (AAV) y cápsides de virus y vectores virales que las comprenden. En particular, la invención se refiere a proteínas de cápside de AAV modificadas y cápsides que comprenden las mismas, que pueden incorporarse en vectores virales para conferir un fenotipo de evasión de anticuerpos neutralizantes sin disminución de la eficacia de transducción.

10

Antecedentes de la invención

Los anticuerpos preexistentes derivados del huésped generados tras el encuentro natural de AAV o vectores de AAV recombinantes que evaden la administración por primera vez, así como la administración repetida de vectores de AAV como vacunas y/o para terapia génica. Los estudios serológicos revelan una alta prevalencia de anticuerpos en la población humana en todo el mundo, con aproximadamente el 67% de las personas que tienen anticuerpos contra AAV1, el 72% contra AAV2 y aproximadamente el 40% contra AAV5 hasta AAV9.

15

Además, en terapia génica, ciertos escenarios clínicos que implican el silenciamiento génico o la degeneración tisular pueden requerir múltiples administraciones de vector AAV para mantener la expresión a largo plazo del transgén. Para evitar estos problemas, se requieren vectores de AAV recombinantes que evaden el reconocimiento de anticuerpos (AAVe). Esta invención ayudará a a) expandir la cohorte elegible de pacientes adecuados para la terapia génica basada en AAV y b) permitir múltiples administraciones repetidas de vectores de terapia génica basados en AAV.

20

El documento WO2015/121501 describe proteínas de la cápside de AAV con sustituciones en la posición 457.

25

Prashanth Asuri et al., Molecular Therapy vol.20 no.2 2012 páginas 329-338 describe proteínas de la cápside de AAV2 con sustituciones en la posición 459.

30

El documento US2005/287122 describe proteínas de la cápside de AAV con sustituciones en la posición 459.

Kei Adachi et al., Nature Communications vol.5 no.1 2014 describe proteínas de la cápside de AAV con sustituciones en las posiciones 453-457 que no se unen a un anticuerpo neutralizante.

35

La presente invención supera las deficiencias previas en la técnica al proporcionar métodos y composiciones que comprenden una proteína de la cápside de un virus adenoasociado (AAV), que comprende una o más sustituciones de aminoácidos, en las que las sustituciones se introducen en un vector de AAV que comprende estas proteínas modificadas de la cápside, la capacidad de evadir los anticuerpos del huésped.

40

Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una proteína de la cápside del virus adenoasociado 1 (AAV1) modificada; en la que los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 456 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia SERR (SEQ ID NO: 26). En una realización, la proteína de la cápside comprende además las siguientes sustituciones de aminoácidos:

45

los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 492 a 499 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia TPGGNATR (SEQ ID NO: 485); y los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia DLDPKATEVE (SEQ ID NO: 487).

50

En una realización, la cápside de AAV comprende además una eliminación.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un vector viral que comprende:

55

(a) una cápside de AAV que comprende la proteína de la cápside de AAV del primer aspecto; y
(b) un ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de repetición terminal, en el que el ácido nucleico está encapsidado por la cápside de AAV.

En una realización, el vector de AAV evade la unión, el reconocimiento o la neutralización del anticuerpo del vector de AAV.

60

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un método *in vitro* para administrar un ácido nucleico a una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con el vector viral del segundo aspecto.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona un vector viral de acuerdo con el segundo aspecto, para uso como medicamento.

65

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona un vector viral de acuerdo con el segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento, en el que el vector viral se administra a un paciente por vía sistémica.

En una realización, la vía sistémica es la administración intravenosa, intraarticular o intralinfática.

Estos aspectos de la invención se tratan con más detalle en la descripción de la invención que se expone a continuación.

- 5 Breve descripción de los dibujos
- Figura 1. Métodos para generar cepas de AAVe a través de la determinación estructural de motivos antigénicos comunes (CAM) enumerados en la Tabla 5 y la generación de cápsides de AAV que evaden anticuerpos (AAVe) mediante modificación racional o combinatoria de motivos antigénicos seguida de amplificación y selección.
- 10 Figura 2. Generación de bibliotecas de AAVe mediante mutagénesis aleatoria de residuos de aminoácidos dentro de motivos antigénicos comunes (CAM) enumerados en la Tabla 5. Diversidades teóricas de diferentes bibliotecas generadas aleatorizando los diferentes residuos de aminoácidos dentro de cada motivo antigénico común. La generación exitosa de bibliotecas de AAV1e se confirmó mediante la secuenciación de ADN de los plásmidos de AAV1e (SEQ ID NOS: 439-442). La línea continua negra representa la posición de las secuencias aleatorias de diferentes bibliotecas de AAV1e. Las diversidades teóricas se calcularon mediante la siguiente ecuación: Diversidades teóricas = 20^n , en las que n es el número de aminoácidos aleatorizados dentro del CAM indicado
- 15 Figura 3. Ensayo de neutralización de anticuerpos *in vitro* de la serie AAV1e. La eficacia de la transducción se midió mediante la actividad de la luciferasa. El AAV1 (extremo izquierdo) es neutralizado por 4E4 (arriba) y 5H7 (abajo) y la concentración de inhibición del 50% de los dos anticuerpos es <1:64000 y 1:16000 respectivamente. 4E4 y 5H7 son anticuerpos que neutralizan el AAV1 parental. El clon AAV1e6 (centro a la izquierda) es completamente resistente a la neutralización de 4E4 (sin reducción en el nivel de transducción a la concentración más alta de anticuerpos) y parcialmente resistente a 5H7 (concentración de inhibición del 50% reducida a 1:4000). El clon AAV1e8 (centro a la derecha) mostró una resistencia completa tanto a la neutralización de 4E4 como a la de 5H7, en el que la concentración de anticuerpo más alta no mostró ningún efecto sobre el nivel de transducción. AAV1e9 (extremo derecho) mostró resistencia a 5H7; sin embargo, es tan sensible a 4E4 como AAV1.
- 20 Figura 4. Ensayo de neutralización de anticuerpos *in vivo* de la serie AAV1e 4 semanas después de la inyección en el músculo esquelético de ratones. Se muestran imágenes representativas de cada virus y grupo de tratamiento. Todos los virus mostraron un nivel similar de eficacia de transducción sin la adición de anticuerpos. AAV1e6 y AAV1e8 muestran resistencia a 4E4 y AAV1e9 muestran resistencia a 5H7. AAV1e8 también muestra resistencia parcial a 5H7. 4E4 y 5H7 son anticuerpos que neutralizan completamente el AAV1 parental. Las actividades de luciferasa se cuantificaron y resumieron en el gráfico de barras (AAV1 está en el extremo izquierdo; AAV1e6 en el centro a la izquierda; AAV1e8 en el centro a la derecha; AAV1e9 en el extremo derecho). Estos resultados confirman que la serie AAV1e puede escapar a subconjuntos de anticuerpos neutralizantes. Otras cepas de AAV se pueden someter a este protocolo de modificación y selección y se puede generar una serie similar a la del vector de AAVe a partir de cualquier plantilla de cápside utilizando este enfoque.
- 30 Figura 5. Ensayo de neutralización de anticuerpos *in vitro* de clones AAV1e derivados por combinación racional de residuos de aminoácidos obtenidos de AAV1e6, AAV1e8 y AAV1e9. La eficacia de la transducción se midió mediante la actividad luciferasa. AAV1 (extremo izquierdo) está completamente neutralizado tanto por 4E4 (arriba) como por 5H7 (abajo), así como por la muestra de suero humano que contiene anticuerpos policlonales. La dilución de inhibición al 50% de la muestra de suero humano dilución de > 1:800 veces. 4E4 y 5H7 son anticuerpos que neutralizan el AAV1 parental. El clon AAV1e18 (centro a la izquierda) es parcialmente resistente a 4E4, 5H7, así como al suero humano. Los clones AAV1e19 y AAV1e20 (centro y extremo derecho) mostraron una resistencia completa a la neutralización de 4E4 y 5H7, así como a la muestra de suero humano.
- 45 Figura 6. Ensayo de transferencia puntual nativa que compara los clones parentales 27, 28 y 29 de AAV1 y AAV1e derivados por mutagénesis racional específica del sitio de los residuos S472R, V473D y N500E dentro de las regiones de CAM enumeradas en la Tabla 5. El ensayo determina la capacidad de los clones AAV1e para escapar de la detección de anticuerpos. ADK1a es un anticuerpo monoclonal que detecta las cápsides de AAV1 parentales.
- 50 Figura 7. Ensayo ELISA que compara los clones parentales 27, 28 y 29 de AAV1 y AAV1e derivados por mutagénesis racional específica del sitio de los residuos S472R, V473D y N500E dentro de las regiones de CAM enumeradas en la Tabla 5. El ensayo determina la capacidad de los clones AAV1e para escapar a la detección de anticuerpos. ADK1a es un anticuerpo monoclonal que detecta las cápsides de AAV1 parentales.
- Figura 8. Ensayo de transducción que muestra la capacidad del clon AAV1e27 para evadir la neutralización por ADK1a, que es un anticuerpo anti-cápside contra AAV1 parental.
- 55 Figura 9. Ensayo de transferencia puntual nativa que compara el AAV1 parental y los clones AAV1e30-36 derivados por mutagénesis racional específica de sitio múltiple dentro de las regiones de CAM descritas en la Tabla 5. El ensayo determina la capacidad de los clones AAV1e para escapar de la detección de anticuerpos. 4E4 y 5H7 son anticuerpos de la cápside anti-AAV1.
- Figura 10. Ensayo de transducción que compara el AAV1 parental y los clones AAV1e30-36 derivados por mutagénesis racional específica de sitio múltiple dentro de las regiones de CAM descritas en la Tabla 5. El ensayo determina la capacidad de los clones AAV1e para escapar de la detección de anticuerpos. 4E4 y 5H7 son anticuerpos monoclonales contra la cápside parental de AAV1 y la muestra de suero humano contiene anticuerpos policlonales contra AAV1. Los clones AAV1e30-36 escapan completamente de 4E4, mientras que el AAV1 parental está neutralizado. Los clones AAV1e34 y AAV1e35 muestran una capacidad sustancial para escapar de 5H7, mientras que AAV1e36 muestra una capacidad parcial para evadir 5H7. El clon AAV1e36 escapa a los anticuerpos policlonales en una muestra de suero de un paciente humano (50% de neutralización para AAV1 parental es una dilución de 1:320,
- 60
- 65

mientras que AAV1e36 se desplaza a un intervalo de dilución de 1:40 a 1:80.

Figura 11. Ensayo de transferencia puntual nativa que compara AAV9 parental y los clones AAV9e1 y AAV9e2 derivados por mutagénesis racional específica del sitio de los residuos enumerados dentro de las regiones de CAM descritas en la Tabla 5. El ensayo establece la capacidad de modificar otro serotipo AAV9 para evadir anticuerpos y la capacidad de los clones AAV9e para escapar a la detección de anticuerpos. ADK9, HL2368, HL2370 y HL2372 son anticuerpos monoclonales que detectan las cápsides parentales de AAV9.

Figuras 12A-12D. Hoja de ruta para la evolución basada en la estructura de variantes de AAV antigénicamente avanzadas. (A) Modelo tridimensional de cápside de AAV1 crioreconstruida complejada con múltiples anticuerpos monoclonales. El modelo representa AAV1 complejado con las regiones Fab de 4 anticuerpos monoclonales diferentes vistos a lo largo del eje doble, ADK1a, ADK1b, 4E4, 5H7. (B) Se muestran los residuos de contacto y los motivos antigénicos comunes (CAM) para cuatro anticuerpos anti-AAV1 en la cápside generada por RIVEM. Los códigos de color de cada anticuerpo son los mismos que los anteriores, además, los residuos superpuestos entre los anticuerpos se colorearon individualmente, ADK1a y 4E4, 4E4 y 5H7. (C) Huellas antigénicas individuales en la cápside de AAV1 seleccionada para modificación y generación de bibliotecas de AAV. Se sometieron tres bibliotecas de AAV diferentes a cinco rondas de evolución en células endoteliales vasculares coinfectadas con adenovirus para producir variantes de AAV-CAM de región única. (D) Las huellas antigénicas recién desarrolladas de cada biblioteca se combinaron y rediseñaron a través de un proceso iterativo, se combinaron y se sometieron a una segunda ronda de evolución dirigida durante 3 ciclos. Este enfoque produce variantes de AAV-CAM antigénicamente avanzadas con nuevas huellas que aún no han surgido en la naturaleza.

Figuras 13A-13H. Análisis de la diversidad de bibliotecas, evolución dirigida y enriquecimiento de nuevas huellas antigénicas. Las bibliotecas parentales y evolucionadas se sometieron a secuenciación de alto rendimiento utilizando la plataforma Illumina MiSeq. Tras el análisis con un texto de Perl personalizado, las secuencias de aminoácidos enriquecidas se graficaron en R para las bibliotecas parentales y evolucionadas de (A) región 4, (B) región 5, (C) región 8 y (D) regiones combinadas 5 + 8. Cada burbuja representa una secuencia de aminoácidos de la cápside distinta con el área proporcional al número de lecturas para esa variante en la biblioteca respectiva (E-H) se calculó la representación de la secuencia de aminoácidos para las diez variantes principales con la representación más alta en cada biblioteca después de someterlas a evolución. Los porcentajes representan el número de lecturas para la variante en la biblioteca evolucionada normalizada al número total de lecturas que contienen la región antigénica de interés. "Otras" secuencias representan todas las demás secuencias de aminoácidos de biblioteca evolucionadas que no están contenidas en los diez primeros resultados.

Figuras 14A-14I. Perfil de neutralización de variantes de AAV1 y CAM de región única contra anticuerpos monoclonales de ratón (MAb) *in vitro* e *in vivo*. (A-C) Diferentes cepas de AAV, AAV1, CAM106, CAM108 y CAM109 evaluadas contra los MAb 4E4, 5H7 y ADK1a a diferentes diluciones de medio de hibridoma. La expresión del transgén de luciferasa relativa mediada por diferentes vectores mezclados con MAb se normalizó a controles sin anticuerpos. Las barras de error representan la desviación estándar ($n = 4$). (D) Imágenes de la hoja de ruta del eje triple de cada mutante de CAM que muestran la ubicación de huellas antigénicas de nueva evolución: CAM106, CAM108 y CAM109. (E-H) Expresión de luciferasa en músculos de las extremidades traseras de ratón inyectados con una dosis de 2×10^{10} genomas virales de vectores AAV1, CAM106, CAM108 y CAM109 que empaquetan ssCBA-Luc y se mezclan con diferentes MAb. Imágenes representativas de animales vivos a las 4 semanas posteriores a la inyección se muestran en los siguientes subgrupos (E) sin control de anticuerpos, (F) 4E4 (1:500), (G) 5H7 (1:50) y (H) ADK1a (1:5). (I) Cuantificación de la actividad de luciferasa mediada por diferentes variantes de CAM en relación con AAV1 parental. La actividad de luciferasa se expresa como fotones/s/cm²/sr calculado por el software Living Image 3.2. Las barras de error representan SD ($n = 3$).

Figuras 15A-15E. Perfiles de neutralización de variantes de AAV1 y CAM en antisueros de ratón previamente inmunizados. (A) Imágenes de la hoja de ruta de cada variante de CAM antigénicamente avanzada que muestran huellas de nueva evolución en el eje de simetría triple: CAM117 (regiones 4 + 5), CAM125 (regiones 5 + 8, cian) y CAM130 (regiones 4 + 5 + 8). (B-D) se diluyeron en serie suero de ratón anti-AAV1 de tres animales individuales y (E) suero de ratón de control en incrementos de 2 veces desde 1:50 - 1:3200 y se incubaron conjuntamente con vectores de AAV *in vitro*. La línea de puntos representa la inhibición mediada por NAb de la transducción de AAV en un 50%. Las líneas continuas representan las eficiencias de transducción relativas de AAV1, CAM117, CAM125 y CAM130 a diferentes diluciones de antisueros. Las barras de error representan SD ($n = 3$).

Figuras 16A-16I. Perfiles de neutralización de AAV1 y CAM130 en antisueros de primates no humanos. Las muestras de suero recolectadas de tres macacos rhesus individuales antes (sin tratamiento previo) y después de la inmunización (a las 4 semanas y 9 semanas) se diluyeron en serie en incrementos de 2 veces de 1:5 a 1:320 y se incubaron conjuntamente con vectores de AAV *in vitro*. La línea de puntos representa la inhibición mediada por NAb de la transducción de AAV en un 50%. Las líneas continuas representan las eficiencias de transducción relativas de AAV1 y CAM130 a diferentes diluciones de antisueros. Las barras de error representan SD ($n = 3$).

Figuras 17A y 17B. Perfil de neutralización de AAV1 y CAM130 frente a muestras individuales de suero de primates y humanos. AAV1 y CAM130 que empaquetan CBA-Luc (MOI 10.000) se probaron contra sueros (A) primates y (B) humanos en una dilución 1:5 para reflejar los criterios de exclusión clínicamente relevantes. La línea de puntos representa la inhibición mediada por NAb de la transducción de AAV en un 50%. Las barras rellenas representan las eficiencias de transducción relativas de AAV1 y CAM130. Las barras de error representan SD ($n = 3$).

Figuras 18A-18D. Caracterización *in vivo* de la variante CAM130. Perfiles de expresión del transgén de luciferasa de AAV1 y CAM130 en (A) corazón y (C) hígado a las 2 semanas después de la administración intravenosa de 1×10^{11} gv/ratón ($n = 5$). Las líneas punteadas muestran niveles de fondo de actividad de luciferasa en controles de inyección simulados. Biodistribución de los genomas de los vectores de AAV1 y CAM130 en (B) corazón e (D) hígado. Se

calcularon los números de copias del genoma del vector por célula y se restaron los valores de los controles de inyección simulada para obtener los valores finales. Cada punto representó un experimento duplicado de un solo animal (n = 5) y el guión representa el valor medio.

5 Figuras 19A-19C. Propiedades físicas y biológicas de las variantes de CAM en comparación con AAV1. (A) Títulos de variantes de CAM purificadas producidas utilizando el protocolo de transfección de plásmido triple en células HEK293 (cuatro placas de cultivo de 150 mm). Perfil de transducción de (B) variantes de CAM únicas y (C) variantes de CAM combinadas en comparación con AAV1 en células endoteliales vasculares (MB114).

10 Figura 20. Lecturas de secuenciación mapeadas para la región de interés. Porcentaje de lecturas de secuenciación mapeadas en la región mutagenizada de interés para bibliotecas seleccionadas y no seleccionadas CAM5, CAM8, CAM58 y CAM4. Los archivos FASTQ desmultiplexados se procesaron y mapearon con un texto de Perl personalizado.

Figura 21. Representación de variantes principales en bibliotecas seleccionadas y no seleccionadas. Representación porcentual de secuencias de aminoácidos para variantes principales en bibliotecas seleccionadas y no seleccionadas, calculado dividiendo las lecturas que contienen una secuencia de interés por las lecturas totales que contienen la región mutagenizada.

15 Figura 22. Transducción de células de hepatocarcinoma humano Huh7 por mutantes AAV8e. Se determinó la eficiencia de transducción de los mutantes de AAV8e, AAV8e01, AAV8e04 y AAV8e05 de células Huh7 y se comparó con la transducción de células Huh7 por AAV8 de tipo silvestre.

20 Figuras 23A-23C. Escape de mutantes de AAV8e de la neutralización por anticuerpos monoclonales de ratón contra AAV8. La capacidad de los mutantes de AAV8e para escapar de la neutralización se examinó usando los mAb HL2381 (A), HL2383 (B) y ADK8 (C).

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención se describirá ahora con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran realizaciones representativas de la invención.

30 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. La terminología utilizada en la descripción de la invención en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares.

35 La designación de todas las posiciones de aminoácidos en las proteínas de la cápside de AAV en la descripción de la invención y las reivindicaciones adjuntas es con respecto a la numeración de la subunidad de la cápside de VP1. Los expertos en la técnica entenderán que las modificaciones descritas en el presente documento, si se insertan en el gen *cap* de AAV, pueden dar como resultado modificaciones en las subunidades de la cápside de VP1, VP2 y/o VP3. Alternativamente, las subunidades de la cápside se pueden expresar de forma independiente para lograr la modificación en solo una o dos de las subunidades de la cápside (VP1, VP2, VP3, VP1 + VP2, VP1 + VP3 o VP2 + VP3).

40 Definiciones

Los siguientes términos se utilizan en la descripción de este documento y las reivindicaciones adjuntas:

45 Las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" pretenden incluir también las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Además, el término "aproximadamente", como se usa en este documento cuando se refiere a un valor medible, tal como una cantidad de la longitud de una secuencia de polinucleótido o polipéptido, dosis, tiempo, temperatura y similares, pretende abarcar variaciones de $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, $\pm 0,5\%$ o incluso $\pm 0,1\%$ de la cantidad especificada.

50 También como se usa en este documento, "y/o" se refiere y abarca todas y cada una de las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados asociados, así como la falta de combinaciones cuando se interpreta en la alternativa ("o").

55 A menos que el contexto indique lo contrario, se pretende específicamente que las diversas características de la invención descritas en este documento se puedan usar en cualquier combinación.

Además, la presente invención también contempla que, en algunas realizaciones de la invención, cualquier característica o combinación de características expuestas en el presente documento puede excluirse u omitirse.

60 Para ilustrar más, si, por ejemplo, la memoria descriptiva indica que un aminoácido particular puede seleccionarse de A, G, I, L y/o V, esta expresión también indica que el aminoácido puede seleccionarse de cualquier subconjunto de estos aminoácidos, por ejemplo, A, G, I o L; A, G, I o V; A o G; solo L; etc., como si cada una de tales subcombinaciones se estableciera expresamente en el presente documento. Además, dicha expresión también indica que uno o más de los aminoácidos especificados pueden descartarse. Por ejemplo, si el aminoácido no es A, G o I; no es A; no es G o V; etc., como si cada una de estas posibles exenciones de responsabilidad se estableciera expresamente en este

documento.

Como se usa en este documento, los términos "reducir", "reduce", "reducción" y términos similares significan una disminución de al menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 35%, 50%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o más.

Como se usa en este documento, los términos "mejorar", "que mejora", y términos similares indican un aumento de al menos aproximadamente 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, 75%, 100%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500% o más.

El término "parvovirus", como se usa en el presente documento, abarca la familia *Parvoviridae*, que incluye parvovirus y dependovirus que se replican de forma autónoma. Los parvovirus autónomos incluyen miembros de la subfamilia de los géneros *Protoparvovirus*, *Erythroparvovirus*, *Bocaparvovirus* y *Densovirus*. Los ejemplos de Parvovirus autónomos incluyen, pero no se limitan a, virus diminutos de ratón, parvovirus bovino, parvovirus canino, parvovirus de pollo, virus de panleucopenia felina, parvovirus felino, parvovirus de ganso, parvovirus H1, parvovirus del pato real, virus B19 y cualquier otro parvovirus autónomo conocido o por descubrir. Los expertos en la técnica conocen otros parvovirus autónomos. Véase, por ejemplo, BERNARD N. FIELDS et al., *VIROLOGY*, volumen 2, capítulo 69 (4ª ed., Lippincott-Raven Publishers; Cotmore et al., Archives of Virology DOI 10.1007/s00705-013-1914-1).

Como se usa en este documento, el término "virus adenoasociado" (AAV), incluye, pero no se limita a, AAV tipo 1, AAV tipo 2, AAV tipo 3 (incluidos los tipos 3A y 3B), AAV tipo 4, AAV tipo 5, AAV tipo 6, AAV tipo 7, AAV tipo 8, AAV tipo 9, AAV tipo 10, AAV tipo 11, AAV tipo 12, AAV tipo 13, AAV tipo rh32.33, AAV tipo rh8, AAV tipo rh10, AAV aviar, AAV bovino, AAV canino, AAV equino, AAV ovino y cualquier otro AAV ahora conocido o descubierto posteriormente. Véase, por ejemplo, BERNARD N. FIELDS y col., *VIROLOGY*, volumen 2, capítulo 69 (4ª ed., Lippincott-Raven Publishers). Se han identificado varios serotipos y clados de AAV (véase, por ejemplo, Gao et al., (2004) *J. Virology* 78: 6381-6388; Moris et al., (2004) *Virology* 33-: 375-383; y la Tabla 1).

Se conocen en la técnica las secuencias genómicas de varios serotipos de AAV y los parvovirus autónomos, así como las secuencias de las repeticiones terminales nativas (TR), proteínas Rep y subunidades de la cápside. Dichas secuencias se pueden encontrar en la literatura o en bases de datos públicas tales como GenBank. Véase, por ejemplo, números de acceso de GenBank NC_002077, NC_001401, NC_001729, NC_001863, NC_001829, NC_001862, NC_000883, NC_001701, NC_001510, NC_006152, NC_006261, AF063497, U89790, J02870430, AF028705, AF02805, AY028226, AY028223, NC_001358, NC_001540, AF513851, AF513852, AY530579. Véase también, por ejemplo, Srivistava et al., (1983) *J. Virology* 45: 555; Chiorini et al., (1998) *J. Virology* 71: 6823; Chiorini et al., (1999) *J. Virology* 73: 1309; Bantel-Schaal et al., (1999) *J. Virology* 73: 939; Xiao et al., (1999) *J. Virology* 73: 3994; Muramatsu et al., (1996) *Virology* 221: 208; Shade et al., (1986) *J. Virol.* 58: 921; Gao et al., (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. Estados Unidos* 99: 11854; Moris et al., (2004) *Virology* 33-: 375-383; publicaciones internacionales de patentes Nos. WO 00/28061, WO 99/61601, WO 98/11244; y la patente de los Estados Unidos No. 6.156.303. Véase también la Tabla 1. Las estructuras de la cápside de los parvovirus autónomos y AAV se describen con más detalle en BERNARD N. FIELDS et al., *VIROLOGY*, volumen 2, capítulos 69 y 70 (4ª ed., Lippincott-Raven Publishers). Véase también, descripción de la estructura cristalina de AAV2 (Xie et al., (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99: 10405-10), AAV9 (DiMattia et al., (2012) *J. Virol.* 86: 6947-6958), AAV8 (Nam et al., (2007) *J. Virol.* 81: 12260-12271), AAV6 (Ng et al., (2010) *J. Virol.* 84: 12945-12957), AAV5 (Govindasamy et al., (2013) *J. Virol.* 87, 11187-11199), AAV4 (Govindasamy et al., (2006) *J. Virol.* 80: 11556-11570), AAV3B (Lerch et al., (2010) *Virology* 403: 26-36), BPV (Kailasan et al., (2015) *J. Virol.* 89: 2603-2614) y CPV (Xie et al., (1996) *J. Mol. Biol.* 6: 497-520 y Tsao et al., (1991) *Science* 251: 1456 - 64).

Tabla 1

Serotipos/aislados de AAV	GenBank No. de acceso	Serotipos/aislados de AAV	GenBank No. de acceso	Serotipos/aislados de AAV	GenBank No. de acceso
Aislados clonales		Hu S17	AY695376	Cy3	AY243019
AAV aviar ATCCvR-865	AY186198 AY629583, NC_004828	Hu T88	AY695375	Cy5	AY243017
AAV aviar cepa DA-1	NC_006263, AY629583	Hu T71	AY695374	Rh13	AY243013
AAV bovino	NC_005889, AY388617	Hu T70	AY695373		
AAV4	NC_001829	Hu T40	AY695372	Clado E	
AAV5	AY18065, AF085716	Hu T32	AY695371	Rh38	AY530558
Rh34	AY243001	Hu T17	AY695370	Hu66	AY530626
Rh33	AY243002	Hu LG15	AY695377	Hu42	AY530605
Rh32	AY243003			Hu67	AY530627
		Clado C		Hu40	AY530603
Clado A		AAV 3	NC_001729	Hu41	AY530604

AAV1	NC_002077, AF063497	AAV 3B	NC_001863	Hu37	AY530600
AAV6	NC_001862	Hu9	AY530629	Rh40	AY530559
Hu.48	AY530611	Hu10	AY530576	Rh2	AY243007
Hu 43	AY530606	Hu11	AY530577	Bb1	AY243023
Hu 44	AY530607	Hu53	AY530615	Bb2	AY243022
Hu 46	AY530609	Hu55	AY530617	Rh10	AY243015
		Hu54	AY530616	Hu17	AY530582
Clado B		Hu7	AY530628	Hu6	AY530621
Hu19	AY530584	Hu18	AY530583	Rh25	AY530557
Hu20	AY530586	Hu15	AY530580	Pi2	AY530554
Hu23	AY530589	Hu16	AY530581	Pi1	AY530553
Hu22	AY530588	Hu25	AY530591	Pi3	AY530555
Hu24	AY530590	Hu60	AY530622	Rh57	AY530569
Hu21	AY530587	Ch5	AY243021	Rh50	AY530563
Hu27	AY530592	Hu3	AY530595	Rh49	AY530562
Hu28	AY530593	Hu1	AY530575	Hu39	AY530601
Hu29	AY530594	Hu4	AY530602	Rh58	AY530570
Hu63	AY530624	Hu2	AY530585	Rh61	AY530572
Hu64	AY530625	Hu61	AY530623	Rh52	AY530565
Hu13	AY530578			Rh53	AY530566
Hu56	AY530618	Clado D		Rh51	AY530564
Hu57	AY530619	Rh62	AY530573	Rh64	AY530574
Hu49	AY530612	Rh48	AY530561	Rh43	AY530560
Hu58	AY530620	Rh54	AY530567	AAV8	AF513852
Hu34	AY530598	Rh55	AY530568	Rh8	AY242997
Hu35	AY530599	Cy2	AY243020	Rh1	AY530556
AAV2	NC_001401	AAV7	AF513851		
Hu45	AY530608	Rh35	AY243000	Clado F	
Hu47	AY530610	Rh37	AY242998	AAV9 (Hu14)	AY530579
Hu51	AY530613	Rh36	AY242999	Hu31	AY530596
Hu52	AY530614	Cy6	AY243016	Hu32	AY530597
Hu T41	AY695378	Cy4	AY243018		

El término "tropismo" como se usa en este documento se refiere a la entrada preferencial del virus en ciertas células o tejidos, seguido opcionalmente por la expresión (por ejemplo, transcripción y, opcionalmente, traducción) de una secuencia o secuencias transportadas por el genoma viral en la célula, por ejemplo, para un virus recombinante, expresión de un ácido o ácidos nucleicos heterólogos de interés.

5

Los expertos en la técnica apreciarán que la transcripción de una secuencia de ácido nucleico heteróloga del genoma viral puede no iniciarse en ausencia de factores que actúan en trans, por ejemplo, para un promotor inducible o bien una secuencia de ácido nucleico regulada. En el caso de un genoma de rAAV, la expresión génica del genoma viral puede ser de un provirus integrado de forma estable, de un episoma no integrado, así como de cualquier otra forma que el virus pueda adoptar dentro de la célula.

10

Como se usa en este documento, "tropismo sistémico" y "transducción sistémica" (y términos equivalentes) indican que la cápside del virus o el vector viral exhibe tropismo o transduce, respectivamente, tejidos en todo el cuerpo (por ejemplo, cerebro, pulmón, músculo esquelético, corazón, hígado, riñón y/o páncreas). Puede observarse la transducción sistémica de los tejidos musculares (por ejemplo, músculo esquelético, diafragma y músculo cardíaco). Puede lograrse la transducción sistémica de los tejidos del músculo esquelético. Por ejemplo, se pueden transducir esencialmente todos los músculos esqueléticos del cuerpo (aunque la eficacia de la transducción puede variar según el tipo de músculo). Se puede lograr la transducción sistémica de los músculos de las extremidades, el músculo cardíaco y el músculo del diafragma. Opcionalmente, la cápside del virus o el vector viral se administra por vía sistémica (por ejemplo, vía sistémica tal como por vía intravenosa, intraarticular o intralinfática). Alternativamente, la cápside o el vector viral se administra localmente (por ejemplo, en la planta de la pata, por vía intramuscular, intradérmica, subcutánea, tópica).

15

20

25

A menos que se indique lo contrario, "transducción eficiente" o "tropismo eficiente", o términos similares, se pueden determinar por referencia a un control adecuado (por ejemplo, al menos aproximadamente 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95% o más de la transducción o tropismo, respectivamente, del control). El vector viral transduce eficazmente o tiene un tropismo eficaz para el músculo esquelético, el músculo cardíaco, el músculo del diafragma, el páncreas (incluidas las células de los islotes β), el bazo, el tracto gastrointestinal (por ejemplo, el epitelio y/o el músculo liso), las células del sistema nervioso central, pulmón, células de las articulaciones y/o riñón. Los controles adecuados dependerán de una variedad de factores, incluido el perfil de tropismo deseado. Por ejemplo, AAV8 y AAV9 son muy

30

eficientes en la transducción de músculo esquelético, músculo cardíaco y músculo del diafragma, pero tienen la desventaja de que también transducen hígado con alta eficacia. Por lo tanto, la divulgación se puede poner en práctica para identificar vectores virales de la invención que demuestren la transducción eficaz del músculo esquelético, cardíaco y/o diafragmático de AAV8 o AAV9, pero con una eficacia de transducción mucho menor para el hígado. Además, debido a que el perfil de tropismo de interés puede reflejar el tropismo hacia múltiples tejidos diana, se apreciará que un vector adecuado puede representar algunas compensaciones. Para ilustrar, un vector viral de la divulgación puede ser menos eficaz que AAV8 o AAV9 en la transducción del músculo esquelético, músculo cardíaco y/o músculo del diafragma, pero debido a la transducción de bajo nivel del hígado, puede no obstante ser muy deseable.

De forma similar, se puede determinar si un virus "no transduce eficazmente" o "no tiene tropismo eficaz" para un tejido diana, o términos similares, por referencia a un control adecuado. En particular, el vector viral puede no transducir de manera eficiente (es decir, no tiene tropismo eficiente) para hígado, riñón, gónadas y/o células germinales. En particular, la transducción indeseable de tejido o tejidos (por ejemplo, hígado) es 20% o menos, 10% o menos, 5% o menos, 1% o menos, 0,1% o menos del nivel de transducción del tejido o tejidos diana deseados (por ejemplo, músculo esquelético, músculo del diafragma, músculo cardíaco y/o células del sistema nervioso central).

Como se usa en el presente documento, el término "polipéptido" abarca tanto péptidos como proteínas, a menos que se indique lo contrario.

Un "polinucleótido" es una secuencia de bases de nucleótidos, y puede ser secuencias híbridas de ARN, ADN o ADN-ARN (que incluyen nucleótidos de origen natural y no natural), pero pueden ser secuencias de ADN de cadena sencilla o doble.

Como se usa en este documento, un polinucleótido "aislado" (por ejemplo, un "ADN aislado" o un "ARN aislado") significa un polinucleótido separado al menos parcialmente de al menos algunos de los otros componentes del organismo o virus de origen natural, por ejemplo, los componentes estructurales celulares o virales u otros polipéptidos o ácidos nucleicos que se encuentran comúnmente asociados con el polinucleótido. Un nucleótido "aislado" puede enriquecerse al menos aproximadamente 10 veces, 100 veces, 1000 veces, 10.000 veces o más en comparación con el material de partida.

Asimismo, un polipéptido "aislado" significa un polipéptido que está al menos parcialmente separado de al menos algunos de los otros componentes del organismo o virus de origen natural, por ejemplo, la célula o componentes estructurales virales u otros polipéptidos o ácidos nucleicos comúnmente encontrados asociados con el polipéptido. Un polipéptido "aislado" puede enriquecerse al menos aproximadamente 10 veces, 100 veces, 1000 veces, 10.000 veces o más en comparación con el material de partida.

Como se usa en este documento, por "aislar" o "purificar" (o equivalentes gramaticales) un vector viral, se entiende que el vector viral está al menos parcialmente separado de al menos algunos de los otros componentes en el material de partida. Un vector viral "aislado" o "purificado" puede enriquecerse en al menos aproximadamente 10 veces, 100 veces, 1000 veces, 10.000 veces o más en comparación con el material de partida.

Un "polipéptido terapéutico" es un polipéptido que puede aliviar, reducir, prevenir, retrasar y/o estabilizar los síntomas que resultan de una ausencia o defecto en una proteína en una célula o sujeto y/o es un polipéptido que de otra manera confiere un beneficio para un sujeto, por ejemplo, efectos anticancerígenos o mejora en la capacidad de supervivencia del trasplante.

Por los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento de" (y variaciones gramaticales de los mismos) se entiende que la gravedad de la afección del sujeto se reduce, al menos mejora o estabiliza parcialmente y/o que se logra algún alivio, mitigación, disminución o estabilización en al menos un síntoma clínico y/o hay un retraso en la progresión de la enfermedad o trastorno.

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención" (y variaciones gramaticales de los mismos) se refieren a la prevención y/o el retraso del inicio de una enfermedad, trastorno y/o un síntoma o síntomas clínicos en un sujeto y/o una reducción en la gravedad del inicio de la enfermedad, trastorno y/o un síntoma o síntomas en relación con lo que ocurriría en ausencia de los métodos de la divulgación. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de la enfermedad, trastorno y/o síntoma o síntomas clínicos. La prevención también puede ser parcial, de modo que la aparición de la enfermedad, trastorno y/o síntoma o síntomas clínicos en el sujeto y/o la gravedad del inicio sea menor que lo que ocurriría en ausencia de la presente divulgación.

Una cantidad "eficaz para el tratamiento" como se usa en este documento es una cantidad que es suficiente para proporcionar alguna mejora o beneficio al sujeto. En otras palabras, una cantidad "eficaz para el tratamiento" es una cantidad que proporcionará algún alivio, mitigación, disminución o estabilización en al menos un síntoma clínico en el sujeto. Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no necesitan ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto.

Una cantidad de "prevención eficaz" como se usa en este documento es una cantidad que es suficiente para prevenir

y/o retrasar la aparición de una enfermedad, trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto y/o para reducir y/o retrasar la gravedad de la aparición de una enfermedad, trastorno y/o síntomas clínicos en un sujeto en relación con lo que ocurriría en ausencia de los métodos de la divulgación. Los expertos en la técnica apreciarán que no es necesario que el nivel de prevención sea completo, siempre que se proporcione al sujeto algún beneficio.

Los términos "secuencia de nucleótidos heteróloga" y "ácido nucleico heterólogo" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a una secuencia que no se encuentra de forma natural en el virus. Generalmente, el ácido nucleico heterólogo comprende un marco de lectura abierto que codifica un polipéptido o ARN no traducido de interés (por ejemplo, para el suministro a una célula o sujeto).

Como se usa en este documento, los términos "vector viral", "vector" o "vector de administración de genes" se refieren a una partícula de virus (por ejemplo, AAV) que funciona como un vehículo de administración de ácido nucleico y que comprende el genoma del vector (por ejemplo, ADN viral [ADNV]) empaquetado dentro de un virión. Alternativamente, en algunos contextos, el término "vector" puede usarse para referirse al genoma del vector/ADNV solamente.

Un "genoma del vector del rAAV" o "genoma del rAAV" es un genoma de AAV (es decir, ADNv) que comprende una o más secuencias de ácido nucleico heterólogas. Los vectores de rAAV generalmente requieren solo la repetición o repeticiones terminales (TR) en cis para generar virus. Todas las demás secuencias virales son prescindibles y pueden suministrarse en trans (Muzyczka, (1992) Curr. Topics Microbiol. Immunol. 158: 97). Normalmente, el genoma del vector del rAAV solo retendrá una o más secuencias de TR para maximizar el tamaño del transgén que el vector puede empaquetar de manera eficiente. Las secuencias codificantes de proteínas estructurales y no estructurales pueden proporcionarse en trans (por ejemplo, a partir de un vector, tal como un plásmido, o integrando de forma estable las secuencias en una célula de empaquetamiento). El genoma del vector de rAAV puede comprender al menos una secuencia de TR (por ejemplo, secuencia de TR de AAV), opcionalmente dos TR (por ejemplo, dos TR de AAV), que normalmente estarán en los extremos 5' y 3' del genoma del vector y flanquearán el ácido nucleico heterólogo, pero no es necesario que sea contiguo al mismo. Las TR pueden ser iguales o diferentes entre sí.

El término "repetición terminal" o "TR" incluye cualquier repetición terminal viral o secuencia sintética que forma una estructura de horquilla y funciona como una repetición terminal invertida (es decir, media las funciones deseadas tales como replicación, empaquetamiento de virus, integración y/o rescate de provirus, y similares). La TR puede ser una TR de AAV o una TR que no es de AAV. Por ejemplo, una secuencia TR que no es de AAV tal como las de otros parvovirus (por ejemplo, parvovirus canino (CPV), parvovirus de ratón (MVM), parvovirus humano B-19) o cualquier otra secuencia de virus adecuada (por ejemplo, la horquilla de SV40 que sirve como origen de la replicación de SV40) se puede utilizar como una TR, que puede modificarse adicionalmente mediante truncamiento, sustitución, eliminación, inserción y/o adición. Además, la TR puede ser parcial o completamente sintética, tal como la "secuencia de doble D" como se describe en la patente de Estados Unidos No. 5.478.745 de Samulski et al.

Una "repetición terminal de AAV" o "TR de AAV" puede ser de cualquier AAV, incluidos, entre otros, los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o cualquier otro AAV ahora conocido o descubierto posteriormente (véase, por ejemplo, la Tabla 1). Una repetición terminal de AAV no necesita tener la secuencia de repetición terminal nativa (por ejemplo, una secuencia de TR de AAV nativa puede alterarse por inserción, eliminación, truncamiento y/o mutaciones sin sentido), siempre que la repetición terminal medie las funciones deseadas, por ejemplo, replicación, empaquetado de virus, integración y/o rescate de provirus, y similares.

Los vectores virales de la divulgación pueden ser además vectores virales "dirigidos" (por ejemplo, que tienen un tropismo dirigido) y/o un parvovirus "híbrido" (es decir, en el que las TR virales y la cápside viral son de diferentes parvovirus) como se describe en la publicación internacional de patente WO 00/28004 y Chao et al., (2000) Molecular Therapy 2: 619.

Los vectores virales de la divulgación pueden ser además partículas de parvovirus duplicadas como se describe en la publicación internacional de patente WO 01/92551. Por lo tanto, los genomas bicatenarios (dúplex) pueden empaquetarse en las cápsides virales de la divulgación.

Además, la cápside viral o los elementos genómicos pueden contener otras modificaciones, incluidas inserciones, eliminaciones y/o sustituciones.

Como se usa en este documento, el término "aminoácido" abarca cualquier aminoácido de origen natural, formas modificadas del mismo y aminoácidos sintéticos.

En la Tabla 2 se muestran los aminoácidos levógiros (L) de origen natural.

TABLA 2

Residuo de aminoácido	Abreviatura
-----------------------	-------------

	Código de tres letras	Código de una letra
Alanina	Ala	A
Arginina	Arg	R
Asparagina	Asn	N
Ácido aspártico (Aspartato)	Asp	D
Cisteína	Cys	C
Glutamina	Gln	Q
Ácido glutámico (Glutamato)	Glu	E
Glicina	Gly	G
Histidina	His	H
Isoleucina	Ile	I
Leucina	Leu	L
Lisina	Lys	K
Metionina	Met	M
Fenilalanina	Phe	F
Prolina	Pro	P
Serina	Ser	S
Treonina	Thr	T
Triptófano	Trp	W
Tirosina	Tyr	Y
Valina	Val	V

Alternativamente, el aminoácido puede ser un residuo de aminoácido modificado (se muestran ejemplos no limitantes en la Tabla 3) y/o puede ser un aminoácido que se modifica mediante una modificación posterior a la traducción (por ejemplo, acetilación, amidación, formilación, hidroxilación, metilación, fosforilación o sulfatación).

5

Tabla 3

Residuo de aminoácido modificado	Abreviatura
Derivados del residuo de Aminoácido	
Ácido 2-aminoadípico	Aad
Ácido 3-aminoadípico	bAad
beta-Alanina, ácido beta-aminopropiónico	bAla
Ácido 2-aminobutírico	Abu
Ácido 4-aminobutírico, ácido piperidínico	4Abu
Ácido 6-aminocaproico	Acp
Ácido 2-aminoheptanoico	Ahe
Ácido 2-aminoisobutírico	Aib
Ácido 3-aminoisobutírico	bAib
Ácido 2-aminopimélico	Apm
t-butilalanina	t-BuA
Citrulina	Cit
Ciclohexilalanina	Cha
Ácido 2,4-Diaminobutírico	Dbu
Desmosina	Des
Ácido 2,2'-diaminopimélico	Dpm
Ácido 2,3-Diaminopropiónico	Dpr
N-Etilglicina	EtGly

Residuo de aminoácido modificado	Abreviatura
Derivados del residuo de Aminoácido	
N-Etilasparagina	EtAsn
Homoarginina	hArg
Homocisteina	hCys
Homoserina	hSer
Hidroxisilina	Hyl
Aló-Hidroxi lisina	aHyl
3-Hidroxiprolina	3Hyp
4-Hidroxiprolina	4Hyp
Isodesmosina	Ide
alo-Isoleucina	ale
Sulfóxido de metionina	MSO
N-Metilglicina, sarcosina	MeGly
N-Metilisoleucina	Melle
6-N-Metilisilina	MeLys
N-Metilvalina	MeVal
2-Naftilalanina	2-Nal
Norvalina	Nva
Norleucina	Nle
Ornitina	Orn
4-Clorofenilalanina	Phe(4-Cl)
2-Fluorofenilalanina	Phe(2-F)
3- Fluorofenilalanina	Phe(3-F)
4- Fluorofenilalanina	Phe(4-F)
Fenilglicina	Phg
Beta-2-tienilalanina	Thi

Además, el aminoácido de origen no natural puede ser un aminoácido "no natural" como describen Wang et al., *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 35: 225- 49 (2006)). Estos aminoácidos no naturales se pueden usar ventajosamente para unir químicamente moléculas de interés a la proteína de la cápside de AAV.

5

Proteínas de la cápside de AAV modificadas y cápsides de virus y vectores virales que comprenden las mismas

La presente divulgación proporciona proteínas de la cápside de AAV (VP1, VP2 y/o VP3) que comprenden una modificación (por ejemplo, una sustitución) en la secuencia de aminoácidos y las cápsides de virus y los vectores virales que comprenden la proteína de la cápside de AAV modificada. Los inventores han descubierto que las modificaciones de esta invención pueden conferir una o más propiedades deseables a los vectores virales que comprenden la proteína de la cápside de AAV modificada que incluye, sin limitación, la capacidad de evadir anticuerpos neutralizantes. Por lo tanto, la presente invención aborda algunas de las limitaciones asociadas con los vectores de AAV convencionales.

15

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona una proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV), que comprende una o más sustituciones de aminoácidos, en las que una o más sustituciones modifican uno o más sitios antigénicos en la proteína de la cápside del AAV. La modificación de uno o más sitios antigénicos da como resultado la inhibición de la unión de un anticuerpo a uno o más sitios antigénicos y/o la inhibición de la neutralización de la

- 5 infectividad de una partícula de virus que comprende dicha proteína de la cápside de AAV. La una o más sustituciones de aminoácidos pueden estar en una o más huellas antigénicas identificadas por mapeo de epítopos de péptidos y/o estudios de microscopía crioelectrónica de complejos de AAV-anticuerpo que contienen proteínas de la cápside de AAV. El uno o más sitios antigénicos pueden ser motivos antigénicos comunes o CAM (véase, por ejemplo, la Tabla 5). Las proteínas de la cápside se modifican para producir una cápside de AAV que está presente en una partícula de virus de AAV o en un vector viral de AAV que tiene un fenotipo de evasión de anticuerpos neutralizantes. La partícula o vector viral AAV también puede tener un fenotipo de eficacia de transducción mejorada o mantenida además del fenotipo de evasión de anticuerpos neutralizantes.
- 10 La una o más sustituciones del uno o más sitios antigénicos pueden introducir uno o más sitios antigénicos de una proteína de la cápside de un primer serotipo de AAV en la proteína de la cápside de un segundo serotipo de AAV que es diferente de dicho primer serotipo de AAV.
- 15 La proteína de la cápside de AAV puede ser una proteína de la cápside de un serotipo de AAV seleccionado de AAV1, AAV2, AAV3, AAV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh.8, AAVrh.10, AAVrh.32.33, AAV bovino, AAV aviar o cualquier otro AAV ahora conocido o identificado posteriormente.
- 20 En el presente documento se proporcionan varios ejemplos de una proteína de la cápside de AAV modificada. En los siguientes ejemplos, la proteína de la cápside puede comprender las sustituciones específicas descritas y puede comprender menos o más sustituciones que las descritas. Por ejemplo, una proteína de la cápside puede comprender al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc. sustituciones.
- 25 Además, cuando un residuo de aminoácido se sustituye por cualquier residuo de aminoácido que no sea el residuo de aminoácido presente en la secuencia de aminoácidos de tipo silvestre o nativa, dicho cualquier otro residuo de aminoácido puede ser cualquier residuo de aminoácido natural o no natural conocido en la técnica (véanse, por ejemplo, las Tablas 2 y 3). La sustitución puede ser una sustitución conservadora, la sustitución puede ser una sustitución no conservadora.
- 30 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) de los residuos de aminoácidos 262-268 de AAV1 (numeración de VP1; CAM1), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 35 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) de los residuos de aminoácidos 370-379 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 3), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 40 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) de los residuos de aminoácidos 451-459 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 4-1), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 45 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2) de los residuos de aminoácidos 472-473 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 4-2) o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 50 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) de los residuos de aminoácidos 493-500 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 5), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 55 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) de los residuos de aminoácidos 528-534 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 6), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 60 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6) de los residuos de aminoácidos 547-552 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 7), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.
- 65 La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) de los residuos de aminoácidos 588-597 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 8), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12,

AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.

La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2) de los residuos de aminoácidos 709-710 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 9-1), o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.

La proteína de la cápside puede comprender una sustitución en uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o 7) de los residuos de aminoácidos 716-722 de AAV1 (numeración de VP1; CAM 9-2), en cualquier combinación, o los residuos de aminoácidos equivalentes en AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino o AAV aviar.

En este documento se proporciona una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una o más sustituciones en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 18) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 262 a 268 (Numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S. Cuando cualquiera de X¹ a X⁷ no está sustituido, el residuo de aminoácido en la posición no sustituida es el residuo de aminoácido de tipo silvestre.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 19) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 370 a 379 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹ (SEQ ID NO: 20) en los aminoácidos correspondiente a las posiciones de aminoácidos 451 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Q; X⁸ es cualquier aminoácido distinto de N y X⁹ es cualquier aminoácido distinto de K. En particular, X⁶-X⁷-X⁸-X⁹ (SEQ ID NO: 21) puede ser: (a) QVRG (SEQ ID NO: 22); (b) ERPR (SEQ ID NO: 23); (c) GRGG (SEQ ID NO: 24); (d) SGGR (SEQ ID NO: 25); (e) SERR (SEQ ID NO: 26); o (f) LRGG (SEQ ID NO: 27).

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 28) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 493 a 500 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S; y X⁸ es cualquier aminoácido distinto de N. En particular, X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 29) puede ser PGGNATR (SEQ ID NO: 30).

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 31) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de H. En particular, X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 31) puede ser: (a) TADHDTKGVV (SEQ ID NO: 32); (b) VVDPDKKGVV (SEQ ID NO: 33); (c) AKDTGPNVVM (SEQ ID NO: 34); (d) QTDAKDNGVQ (SEQ ID NO: 35); (e) DKDPWLNDVI (SEQ ID NO: 36); (f) TRDGSTESVL (SEQ ID NO: 37); (g) VIDPDQKGVV (SEQ ID NO: 38); o (h) VNDMSNYMVH (SEQ ID

NO: 39).

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹ - X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 709 a 710 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 40) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 716 a 722 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de T.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶ (SEQ ID NO: 41) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 262 a 267 (numeración de VP1) del nativo Proteína de la cápside de AAV2, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 42) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 369 a 378 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 43) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 455 a 458 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 44) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 492 a 498 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 45) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 587 a 596 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de R; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹ - X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 708 a 709 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de

N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, dando como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 46) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 715 a 721 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶ (SEQ ID NO: 47) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 262 a 267 (numeración de VP1) de la proteína nativa de la cápside de AAV3, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 48) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 369 a 378 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 49) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 456 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 50) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 493 a 499 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 57) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 709 a 710 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N.

Una proteína de la cápside del virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 52) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 716 a 722 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV3 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es

cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 53) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 253 a 260 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de R; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de E; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Q; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de S.

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 54) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 360 a 369 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de C.

25 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 55) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 450 a 453 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A.

30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO: 56) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 487 a 498 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X¹¹ es cualquier aminoácido distinto de G; y en la que X¹² es cualquier aminoácido distinto de S.

45 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 57) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 586 a 595 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de R; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de L; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de T.

55 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 707 a 708 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S.

60 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 58) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 714 a 720 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV4 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de T.

65

aminoácido distinto de A; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 66) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 370 a 379 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 67) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 456 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de K.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 68) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 493 a 499 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, dando como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 69) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de H.

40 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 709 a 710 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 70) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 716 a 722 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV6 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de T.

55 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 71) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 263 a 269 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de E; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de S; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de T.

65 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos

de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 72) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 371 a 380 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 73) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 458 a 461 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de R.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 74) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 495 a 501 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 75) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 589 a 598 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de N.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 710 a 711 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G;

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 76) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 717 a 723 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV7 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 77) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 263 a 270 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de A; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de T.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 78) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 372 a 381 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q;

en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 79) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 458 a 461 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de Q.

10 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 80) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 495 a 501 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹ (SEQ ID NO: 81) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 590 a 600 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X¹¹ es cualquier aminoácido distinto de S.

20 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 711 a 712 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S.

25 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 82) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 718 a 724 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de E; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 83) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 262 a 269 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV9 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de S.

35 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 84) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 371 a 380 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV9 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

40 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos

- 5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 92) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 495 a 501 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.
- 10 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 93) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 590 a 599 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de N.
- 15
- 20 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 711 a 712 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N.
- 25
- 30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 94) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 718 a 724 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.
- 35
- 40 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 95) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 262 a 269 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de T.
- 45
- 50 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 96) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 371 a 380 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.
- 55
- 60 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 97) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 456 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea G; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de Q.
- 65
- También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 98) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 493 a 499 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X² es cualquier

aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 99) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de H.

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 709 a 710 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N.

25 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 100) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 716 a 722 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh8 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de E; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 101) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de los aminoácidos 263 a 270 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de T.

40 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 102) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 372 a 381 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de L.

50 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 103) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 458 a 461 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea Q; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de Q.

55 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 104) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 495 a 501 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV10 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

65 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la

de la proteína de la cápside de AAV11 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de T.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 706 a 707 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV11 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 112) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 713 a 719 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV11 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de T.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 113) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de los aminoácidos 262 a 269 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de R; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 114) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 369 a 378 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de C.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 115) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 458 a 461 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido que no sea Q; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, dando como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO: 116) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 495 a 506 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X¹¹ es cualquier aminoácido distinto de G; y en la que X¹² es cualquier aminoácido distinto de G.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 117) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 594 a 601 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de H; en la que X⁶ es cualquier aminoácido

distinto de I; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de L; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de D.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X² en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 715 a 716 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 118) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 722 a 728 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV12 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de H.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸ (SEQ ID NO: 119) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 253 a 260 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh32.33 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de R; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de L; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de S.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 120) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 360 a 369 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh32.33 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de F; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de M; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de V; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de C.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴ (SEQ ID NO: 121) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 449 a 452 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh32.33 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de N; y en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de A.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰-X¹¹-X¹² (SEQ ID NO: 122) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 486 a 497 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh32.33 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de Q; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de Y; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de K; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X¹¹ es cualquier aminoácido distinto de G; y en la que X¹² es cualquier aminoácido distinto de G.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷-X⁸-X⁹-X¹⁰ (SEQ ID NO: 123) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 585 a 594 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAVrh32.33 nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de A; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de P; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de I; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁸ es cualquier aminoácido distinto de N; en la que X⁹ es cualquier aminoácido distinto de V; y en la que X¹⁰ es cualquier aminoácido distinto de T.

de D.

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de virus adenoasociado (AAV), en la que la proteína de la cápside comprende una sustitución en todas las posiciones o en cualquier combinación de menos de todas las posiciones, lo que da como resultado la secuencia de aminoácidos: X¹-X²-X³-X⁴-X⁵-X⁶-X⁷ (SEQ ID NO: 136) en los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 723 a 729 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV aviar nativa, en la que X¹ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X² es cualquier aminoácido distinto de D; en la que X³ es cualquier aminoácido distinto de T; en la que X⁴ es cualquier aminoácido distinto de G; en la que X⁵ es cualquier aminoácido distinto de S; en la que X⁶ es cualquier aminoácido distinto de Y; y en la que X⁷ es cualquier aminoácido distinto de S.

10 Cuando cualquier residuo de aminoácido identificado como X¹ a X¹⁰ no está sustituido, el residuo de aminoácido en la posición no sustituida es el residuo de aminoácido de tipo silvestre de la secuencia de aminoácidos de referencia.

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 488R, 450Q, 453S, 454G, 455S, 456A, 457Q y/o 500N de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1) en cualquier combinación.

20 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 256L, 258K, 259Q, 261S, 263A, 264S, 265T, 266G, 272H, 385S, 386Q, 547S, 709A, 710N, 716D, 717N, 718N, 720L y/o 722T de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1) en cualquier combinación.

25 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 244N, 246Q, 248R, 249E, 250I, 251K, 252S, 253G, 254S, 255V, 256D, 263Y, 377E, 378N, 453L, 456R, 532Q, 533P, 535N, 536P, 537G, 538T, 539T, 540A, 541T, 542Y, 543L, 546N, 653V, 654P, 656S, 697Q, 698F, 704D, 705S, 706T, 707G, 708E, 709Y y/o 710R de la SEQ ID NO: 5 (proteína de la cápside de AAV5; numeración de VP1).

30 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 248R, 316V, 317Q, 318D, 319S, 443N, 530N, 531S, 532Q 533P, 534A, 535N, 540A, 541T, 542Y, 543L, 545G, 546N, 697Q, 704D, 706T, 708E, 709Y y/o 710R de la SEQ ID NO: 5 (proteína de la cápside de AAV5; numeración de VP1) en cualquier combinación.

35 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 264S, 266G, 269N, 272H, 457Q, 588S y/o 589T de la SEQ ID NO: 6 (proteína de la cápside de AAV6; numeración de VP1) en cualquier combinación.

40 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 457T, 459N, 496G, 499N, 500N, 589Q, 590N y/o 592A de la SEQ ID NO: 8 (proteína de la cápside de AAV8; numeración de VP1) en cualquier combinación.

45 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de aminoácidos en los residuos 4511, 452N, 453G, 454S, 455G, 456Q, 457N y/o 458Q de la SEQ ID NO: 9 (proteína de la cápside de AAV9; numeración de VP1) en cualquier combinación.

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de S472R en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

50 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de V473D en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de N500E en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

55 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de A456T, Q457T, N458Q y K459S en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

60 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de T492S y K493A en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

65 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de S586R, S587G, S588N y T589R en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de A456T, Q457T, N458Q, K459S, T492S y K493A en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

5 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de A456T, Q457T, N458Q, K459S, S586R, S587G, S588N y T589R en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

10 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de T492S, K493A, S586R, S587G, S588N y T589R en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

15 También se proporciona en el presente documento una proteína de la cápside de AAV, que comprende una sustitución de A456T, Q457T, N458Q, K459S, T492S, K493A, S586R, S587G, S588N y T589R en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 (proteína de la cápside de AAV1; numeración de VP1).

La presente divulgación proporciona además una proteína de la cápside de AAV que comprende una o más sustituciones de aminoácidos de esta divulgación, en cualquier combinación. Por ejemplo, una proteína de la cápside de AAV de cualquier serotipo dado descrito en el presente documento puede comprender sustituciones en los residuos de aminoácidos identificados para CAM1, CAM3, CAM4-1, CAM4-2, CAM5, CAM6, CAM7, CAM8, CAM9-1 y/o CAM9-2 (enumerados en la Tabla 5), solos o en cualquier combinación. Como ejemplo adicional, una cápside de AAV de un primer serotipo puede comprender sustituciones de aminoácidos que introducen residuos que definen una región de CAM de un serotipo de AAV diferente, que puede ser un segundo, tercer, cuarto serotipo de AAV, etc. Las regiones de CAM de diferentes serotipos de AAV pueden estar presentes en un primer serotipo de AAV en cualquier combinación. Este enfoque acumulativo genera nuevas cepas de AAVe, que presentan topologías superficiales antigénicas variables que evadirían los anticuerpos neutralizantes. Como ejemplo particular, no limitativo, una proteína de la cápside del serotipo de AAV1 puede comprender una región de CAM1 endógena o mutada de un segundo serotipo diferente de AAV y una región de CAM3 endógena o mutada de un tercer serotipo diferente y una región de CAM4 endógena o mutada de un cuarto serotipo diferente, etc., en cualquier combinación, como lo reconocería un experto en la técnica.

En particular, las proteínas de la cápside del virus modificado pueden no estar limitadas a las proteínas de la cápside de AAV en las que los aminoácidos de una proteína de la cápside de AAV se sustituyen en otra proteína de la cápside de AAV, y los aminoácidos sustituidos y/o insertados pueden provenir de cualquier fuente, y además puede ser de origen natural o parcial o completamente sintético.

Como se describe en el presente documento, las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de las proteínas de la cápside de varios AAV se conocen en la técnica. Por lo tanto, los aminoácidos "correspondientes" a las posiciones de aminoácidos de la proteína de la cápside de AAV nativa pueden determinarse fácilmente para cualquier otro AAV (por ejemplo, utilizando alineamientos de secuencia).

Las proteínas de la cápside modificadas se pueden producir modificando la proteína de la cápside de cualquier AAV ahora conocido o descubierto posteriormente. Además, la proteína de la cápside de AAV que se va a modificar puede ser una proteína de la cápside de AAV de origen natural (por ejemplo, una proteína de la cápside de AAV2, AAV3a o 3b, AAV4, AAV5, AAV8, AAV9, AAV10 o AAV11 o cualquiera de las AAV que se muestran en la Tabla 1) pero no está tan limitado. Los expertos en la técnica entenderán que se conocen en la técnica una variedad de manipulaciones de las proteínas de la cápside de AAV y la divulgación no se limita a modificaciones de las proteínas de la cápside de AAV de origen natural. Por ejemplo, la proteína de la cápside que se va a modificar ya puede tener alteraciones en comparación con el AAV de origen natural (por ejemplo, se deriva de una proteína de la cápside del AAV de origen natural, por ejemplo, AAV2, AAV3a, AAV3b, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 o cualquier otro AAV ahora conocido o descubierto posteriormente). Dichas proteínas de la cápside de AAV también están dentro del alcance de la presente divulgación.

Por lo tanto, la proteína de la cápside de AAV que se va a modificar se puede derivar de un AAV de origen natural, pero además comprende una o más secuencias extrañas (por ejemplo, que son exógenas al virus nativo) que se insertan y/o sustituyen en la proteína de la cápside y/o han sido alterada por eliminación de uno o más aminoácidos.

En consecuencia, cuando se hace referencia en el presente documento a una proteína de la cápside de AAV específica (por ejemplo, una proteína de la cápside de AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10 o AAV11 o una proteína de la cápside de cualquiera de las AAV mostradas en Tabla 1, etc.), se pretende que abarque la proteína de la cápside nativa así como las proteínas de la cápside que tienen alteraciones distintas de las modificaciones de la divulgación. Tales alteraciones incluyen sustituciones, inserciones y/o eliminaciones. En particular, la proteína de la cápside comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, menos de 20, menos de 30, menos de 40 menos de 50, menos de 60, o menos de 70 aminoácidos insertados allí (distintos de las inserciones de la presente divulgación) en comparación con la secuencia de la proteína de la cápside de AAV nativa. La proteína de la cápside puede comprender 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, menos de 20, menos

de 30, menos de 40 menos de 50, menos de 60, o menos de 70 sustituciones de aminoácidos (distintas de las sustituciones de aminoácidos de acuerdo con la presente divulgación) en comparación con la secuencia de la proteína de la cápside de AAV nativa. La proteína de la cápside puede comprender una eliminación de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20, menos de 20, menos de 30, menos de 40 menos de 50, menos de 60 o menos de 70 aminoácidos (que no sean las eliminaciones de aminoácidos de la divulgación) en comparación con la secuencia de la proteína de la cápside de AAV nativa.

Así, por ejemplo, el término "proteína de la cápside de AAV2" incluye proteínas de la cápside de AAV que tienen la secuencia de la proteína de la cápside de AAV2 nativa (vease GenBank, Acceso No. AAC03780) así como aquellas que comprenden sustituciones, inserciones y/o eliminaciones (como se describe en el párrafo anterior) en la secuencia de la proteína de la cápside de AAV2 nativa.

La proteína de la cápside de AAV puede tener la secuencia de la proteína de la cápside de AAV nativa o tiene una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 98% o 99% similar o idéntica a una secuencia de proteína de la cápside de AAV nativa. Por ejemplo, una proteína de la cápside "AAV2" abarca la secuencia de la proteína de la cápside de AAV2 nativa, así como secuencias que son al menos aproximadamente 90%, 95%, 97%, 98% o 99% similares o idénticas a la secuencia de la proteína de la cápside de AAV2 nativa.

Se conocen en la técnica métodos para determinar la similitud o identidad de secuencia entre dos o más secuencias de aminoácidos. La similitud o identidad de secuencia se puede determinar usando técnicas estándar conocidas en el arte, que incluyen, pero no se limitan a, el algoritmo de identidad de secuencia local de Smith & Waterman, *Adv. Appl. Math.* 2, 482 (1981), mediante el algoritmo de alineación de identidad de secuencia de Needleman & Wunsch, *J. Mol. Biol.* 48,443 (1970), mediante el método de búsqueda de similitud de Pearson & Lipman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85,2444 (1988), mediante implementaciones computarizadas de estos algoritmos (GAP, BESTFIT, FASTA y TFASTA en el paquete de software de Wisconsin Genetics, Genetics Computer Group, 575 Science Drive, Madison, WI), el programa de secuencia Best Fit descrito por Devereux et al., *Nucl. Acid Res.* 12, 387-395 (1984), o mediante inspección.

Otro algoritmo adecuado es el algoritmo BLAST, descrito en Altschul et al., *J. Mol. Biol.* 215, 403-410, (1990) y Karlin et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 5873 - 5877 (1993). Un programa BLAST particularmente útil es el programa WU-BLAST-2 que se obtuvo de Altschul et al., *Methods in Enzymology*, 266, 460-480 (1996); <http://blast.wustl.edu/blast/README.html>. WU-BLAST-2 utiliza varios parámetros de búsqueda, que opcionalmente se establecen en los valores predeterminados. Los parámetros son valores dinámicos y son establecidos por el propio programa dependiendo de la composición de la secuencia particular y la composición de la base de datos particular contra la cual se busca la secuencia de interés; sin embargo, los valores pueden ajustarse para aumentar la sensibilidad.

Además, un algoritmo útil adicional es BLAST con huecos de acuerdo con lo informado por Altschul et al., (1997) *Nucleic Acids Res.* 25, 3389-3402.

La divulgación también proporciona una cápside de virus que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la proteína de la cápside de AAV modificada de la divulgación. En particular, la cápside del virus puede ser una cápside de parvovirus, que además puede ser una cápside de parvovirus autónoma o una cápside de dependovirus. Opcionalmente, la cápside del virus es una cápside de AAV. En particular, la cápside de AAV puede ser una cápside de AAV1, AAV2, AAV3a, AAV3b, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, cápside de AAV bovina, cápside de AAV aviar o cualquier otro AAV ahora conocido o identificado posteriormente. En la Tabla 1 se muestra una lista no limitante de serotipos de AAV. Una cápside de AAV de esta divulgación puede ser cualquier serotipo de AAV enumerado en la Tabla 1 o derivado de cualquiera de los anteriores mediante una o más inserciones, sustituciones y/o eliminaciones.

Las cápsides de virus modificadas se pueden usar como "vehículos de cápside", como se ha descrito, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos. No. 5.863.541. Las moléculas que pueden ser empaquetadas por la cápside del virus modificado y transferidas a una célula incluyen ADN, ARN heterólogos, polipéptidos, moléculas orgánicas pequeñas, metales o combinaciones de los mismos.

Las moléculas heterólogas se definen como aquellas que no se encuentran naturalmente en una infección por AAV, por ejemplo, aquellas no codificadas por un genoma de AAV de tipo silvestre. Además, las moléculas terapéuticamente útiles se pueden asociar con el exterior de la cápside del virus quimérico para la transferencia de las moléculas a las células diana huésped. Tales moléculas asociadas pueden incluir ADN, ARN, pequeñas moléculas orgánicas, metales, carbohidratos, lípidos y/o polipéptidos. La molécula terapéuticamente útil puede unirse covalentemente (es decir, conjugarse o acoplarse químicamente) a las proteínas de la cápside. Los expertos en la técnica conocen métodos de unión covalente de moléculas.

Las cápsides de virus modificadas de la divulgación también encuentran uso para generar anticuerpos contra las nuevas estructuras de la cápside. Como alternativa adicional, se puede insertar una secuencia de aminoácidos exógena en la cápside del virus modificado para la presentación del antígeno a una célula, por ejemplo, para la administración a un sujeto para producir una respuesta inmune a la secuencia de aminoácidos exógena.

Las cápsides de virus se pueden administrar para bloquear ciertos sitios celulares antes y/o al mismo tiempo (por ejemplo, en minutos u horas entre sí) de la administración de un vector viral que libera un ácido nucleico que codifica un polipéptido o ARN funcional de interés. Por ejemplo, las cápsides se pueden administrar para bloquear los receptores celulares en las células hepáticas y se puede administrar un vector de administración posterior o simultáneamente, lo que puede reducir la transducción de las células hepáticas y mejorar la transducción de otras dianas (por ejemplo, músculo esquelético, cardíaco y/o del diafragma).

Las cápsides de virus modificadas se pueden administrar a un sujeto antes y/o simultáneamente con un vector viral modificado de acuerdo con la presente divulgación. Además, la divulgación proporciona composiciones y formulaciones farmacéuticas que comprenden las cápsides de virus modificadas de la invención; opcionalmente, la composición también comprende un vector viral modificado de la divulgación.

La divulgación también proporciona ácidos nucleicos (opcionalmente, ácidos nucleicos aislados) que codifican las cápsides de virus modificadas y las proteínas de la cápside de la divulgación. Se proporcionan además vectores que comprenden los ácidos nucleicos y células (*in vivo* o en cultivo) que comprenden los ácidos nucleicos y/o vectores de la divulgación. Como ejemplo, la presente divulgación proporciona un vector viral que comprende: (a) una cápside de AAV modificada de esta descripción; y (b) un ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de repetición terminal, en el que el ácido nucleico está encapsulado por la cápside de AAV.

Otros vectores adecuados incluyen, sin limitación, vectores virales (por ejemplo, adenovirus, AAV, herpesvirus, vaccinia, poxvirus, baculovirus y similares), plásmidos, fagos, YAC, BAC y similares. Dichos ácidos nucleicos, vectores y células se pueden usar, por ejemplo, como reactivos (por ejemplo, constructos auxiliares de empaquetamiento o células de empaquetamiento) para la producción de cápsides de virus modificadas o vectores virales como se describe en el presente documento.

Las cápsides de virus se pueden producir usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, mediante la expresión de un baculovirus (Brown et al., (1994) *Virology* 198: 477-488).

Las modificaciones de la proteína de la cápside de AAV de acuerdo con la presente divulgación son modificaciones "selectivas". Este enfoque contrasta con el trabajo anterior con subunidades completas o intercambios de dominios grandes entre serotipos de AAV (véase, por ejemplo, la publicación internacional de patente WO 00/28004 y Hauck et al., (2003) *J. Virology* 77: 2768-2774). En particular, una modificación "selectiva" da como resultado la inserción y/o sustitución y/o eliminación de menos de aproximadamente 20, 18, 15, 12, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 aminoácidos contiguos.

Las proteínas de la cápside modificadas y las cápsides de la divulgación pueden comprender además cualquier otra modificación, ahora conocida o identificada posteriormente.

Por ejemplo, las proteínas de la cápside de AAV y las cápsides de virus de la divulgación pueden ser quiméricas porque pueden comprender la totalidad o una parte de una subunidad de la cápside de otro virus, opcionalmente otro parvovirus o AAV, por ejemplo, como se describe en la publicación internacional de patente WO 00/28004.

La cápside viral puede ser una cápside viral dirigida, que comprende una secuencia de direccionamiento (por ejemplo, sustituida o insertada en la cápside viral) que dirige la cápside viral para que interactúe con las moléculas de la superficie celular presentes en el tejido o tejidos diana deseados (véase, por ejemplo, publicación internacional de patente WO 00/28004 y Hauck et al., (2003) *J. Virology* 77: 2768-2774); Shi et., *Human Gene Therapy* 17: 353-361 (2006) [que describe la inserción del motivo de unión al receptor de integrina RGD en las posiciones 520 y/o 584 de la subunidad de la cápside de AAV]; y la patente de los Estados Unidos No. 7.314.912 [que describe la inserción del péptido P1 que contiene un motivo RGD después de las posiciones de aminoácidos 447, 534, 573 y 587 de la subunidad de la cápside de AAV2]). En la técnica se conocen otras posiciones dentro de la subunidad de la cápside de AAV que toleran inserciones (por ejemplo, las posiciones 449 y 588 descritas por Grifman et al., *Molecular Therapy* 3: 964-975 (2001)).

Por ejemplo, una cápside de virus de esta divulgación puede tener un tropismo relativamente ineficaz hacia ciertos tejidos diana de interés (por ejemplo, hígado, músculo esquelético, corazón, músculo del diafragma, riñón, cerebro, estómago, intestinos, piel, células endoteliales y/o pulmones). Se puede incorporar ventajosamente una secuencia de direccionamiento en estos vectores de baja transducción para conferir así a la cápside del virus un tropismo deseado y, opcionalmente, tropismo selectivo para tejido o tejidos particulares. Las proteínas de la cápside de AAV, las cápsides y los vectores que comprenden secuencias de direccionamiento se describen, por ejemplo, en la publicación internacional de patente WO 00/28004. Como otro ejemplo, uno o más aminoácidos de origen no natural como describen Wang et al., *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 35: 225-49 (2006)) se pueden incorporar en una subunidad de cápside de AAV de esta divulgación en un sitio ortogonal como un medio para redirigir un vector de baja transducción al tejido o tejidos diana deseados. Estos aminoácidos no naturales se pueden usar ventajosamente para unir químicamente moléculas de interés a la proteína de la cápside de AAV que incluyen, sin limitación: glicanos (manosa - direccionamiento de células dendríticas); RGD, bombesina o un neuropéptido para administración dirigida a tipos de células cancerosas específicas; los aptámeros o péptidos de ARN seleccionados de fagos se presentan dirigidos a receptores específicos de la superficie celular tales como receptores de factores de crecimiento, integrinas

y similares. Se conocen en la técnica métodos para modificar químicamente aminoácidos (véase, por ejemplo, Greg T. Hermanson, *Bioconjugate Techniques*, 1ª edición, Academic Press, 1996).

5 La secuencia de direccionamiento puede ser una secuencia de cápside de virus (por ejemplo, una secuencia de cápside de parvovirus autónoma, secuencia de cápside de AAV o cualquier otra secuencia de cápside viral) que dirige la infección a un tipo o tipos de células particulares.

10 Como otro ejemplo no limitante, un dominio de unión a heparina (por ejemplo, el dominio de unión a heparina del virus sincitial respiratorio) puede insertarse o sustituirse en una subunidad de la cápside que normalmente no se une a los receptores de HS (por ejemplo, AAV4, AAV5) para conferir la unión de heparina al mutante resultante.

15 B19 infecta células progenitoras eritroides primarias usando globósido como su receptor (Brown et al., (1993) *Science* 262: 114). La estructura de B19 se ha determinado con una resolución de 8 Å (Agbandje-McKenna et al., (1994) *Virology* 203: 106). La región de la cápside B19 que se une al globósido ha sido mapeada entre los aminoácidos 399-406 (Chapman et al., (1993) *Virology* 194: 419), una región en bucle entre las estructuras de barril β E y F (Chipman et al., (1996) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 93: 7502). Por consiguiente, el dominio de unión al receptor de globósidos de la cápside B19 puede sustituirse en una proteína de la cápside de AAV de esta divulgación para dirigirse a una cápside de virus o vector viral que comprende la misma a células eritroides.

20 La secuencia de direccionamiento exógena puede ser cualquier secuencia de aminoácidos que codifique un péptido que altere el tropismo de una cápside de virus o un vector viral que comprenda la proteína de la cápside de AAV modificada. En particular, el péptido o proteína de direccionamiento puede ser de origen natural o, alternativamente, total o parcialmente sintético. Ejemplos de secuencias de direccionamiento incluyen ligandos y otros péptidos que se unen a receptores de superficie celular y glicoproteínas, tales como secuencias de péptidos RGD, bradiquinina, hormonas, factores de crecimiento de péptidos (por ejemplo, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factores de crecimiento similares a la insulina I y II, etc.), citocinas, hormona estimulante de melanocitos (por ejemplo, α, β o γ), neuropéptidos y endorfinas, y similares, y fragmentos de los mismos que retienen la capacidad de dirigir las células a sus receptores afines. Otros péptidos y proteínas ilustrativos incluyen la sustancia P, el factor de crecimiento de queratinocitos, neuropéptido Y, péptido liberador de gastrina, interleucina 2, lisozima de clara de huevo de gallina, eritropoyetina, gonadoliberina, corticostatina, β-endorfina, leu-encefalina, rimorfina, α-neoencefalina, angiotensina, neumadina, péptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina y fragmentos de los mismos como se describió anteriormente. Como otra alternativa más, el dominio de unión de una toxina (por ejemplo, toxina del tétanos o toxinas de serpientes, tales como α-bungarotoxina, y similares) se puede sustituir en la proteína de la cápside como secuencia de direccionamiento. La proteína de la cápside AB se puede modificar por sustitución de un péptido señal de importación/exportación "no clásico" (por ejemplo, factor 1 y 2 de crecimiento de fibroblastos, interleucina 1, proteína Tat del VIH-1, proteína VP22 del virus del herpes y similares) como lo describe Cleves (*Current Biology* 7: R318 (1997)) en la proteína de la cápside de AAV. También se incluyen los motivos de péptidos que dirigen la captación por células específicas, por ejemplo, un motivo de péptido FVFLP (SEQ ID NO: 162) desencadena la captación por las células hepáticas.

Pueden usarse técnicas de presentación de fagos, así como otras técnicas conocidas en el arte, para identificar péptidos que reconocen cualquier tipo de célula de interés.

45 La secuencia de direccionamiento puede codificar cualquier péptido que se dirija a un sitio de unión de la superficie celular, incluidos receptores (por ejemplo, proteína, carbohidrato, glicoproteína o proteoglicano). Los ejemplos de sitios de unión a la superficie celular incluyen, pero no se limitan a, heparano, sulfato de condroitina y otros glicosaminoglicanos, fracciones de ácido siálico que se encuentran en mucinas, glicoproteínas y gangliósidos, glicoproteínas del MHC I, componentes de carbohidratos que se encuentran en glicoproteínas de membrana, incluida la manosa, N-acetil-galactosamina, N-acetil-glucosamina, fucosa, galactosa y similares.

50 En particular, un sulfato de heparano (HS) o dominio de unión a heparina puede sustituirse en la cápside del virus (por ejemplo, en una cápside de AAV que de otro modo no se une a HS o heparina). Se sabe en la técnica que HS/unión a heparina está mediada por un "parche básico" que es rico en argininas y/o lisinas. Por ejemplo, se puede emplear una secuencia que sigue al motivo BXXB (SEQ ID NO: 163), en la que "B" es un residuo básico y X es neutro y/o hidrófobo. Como ejemplo no limitativo, BXXB puede ser RGNR (SEQ ID NO: 164). Como otro ejemplo no limitativo, BXXB se sustituye por las posiciones de aminoácidos 262 a 265 en la proteína de la cápside de AAV2 nativa o en la posición o posiciones correspondientes en la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV.

60 Otros ejemplos no limitantes de secuencias de direccionamiento adecuadas incluyen los péptidos que se dirigen a las células endoteliales de la arteria coronaria identificadas por Müller et al., *Nature Biotechnology* 21: 1040-1046 (2003) (secuencias consenso NSVRDL (G/S) (SEQ ID NO: 165), PRSVTVP (SEQ ID NO: 166), NSVSSX(S/A) (SEQ ID NO: 167); péptidos dirigidos a tumores como describen Grifman et al., *Molecular Therapy* 3: 964-975 (2001) (por ejemplo, NGR, NGRAHA, SEQ ID NO: 168); secuencias dirigidas al pulmón o al cerebro como describe Work et al., *Molecular Therapy* 13: 683-693 (2006) (QPEHSST; SEQ ID NO: 169, VNTANST; SEQ ID NO: 170, HGPMQKS; SEQ ID NO: 171, PHKPPLA; SEQ ID NO: 172, IKNNEMW; SEQ ID NO: 173, RNLDTPM; SEQ ID NO: 174, VDSHRQS; SEQ ID NO: 175, YDSKTKT; SEQ ID NO: 176, SQLPHQK; SEQ ID NO: 177, STMQQNT; SEQ ID NO: 178, TERYMTQ;

SEQ ID NO: 179, QPEHSST; SEQ ID NO: 180, DASLSTS; SEQ ID NO: 181, DLPNKKT; SEQ ID NO: 182, DLTAARL; SEQ ID NO: 183, EPHQFNY; SEQ ID NO: 184, EPQSNHT; SEQ ID NO: 185, MSSWPSQ; SEQ ID NO: 186, NPKHNAT; SEQ ID NO: 187, PDGMRTT; SEQ ID NO: 188, PNNKTT; SEQ ID NO: 189, QSTTHDS; SEQ ID NO: 190, TGSKQKQ; SEQ ID NO: 191, SLKHQAL; SEQ ID NO: 192 y SPIDGEQ; SEQ ID NO: 193); secuencias de direccionamiento vascular descritas por Hajitou et al., TCM 16: 80-88 (2006) (WIFPWIQL; SEQ ID NO: 194, CDCRGDCFC; SEQ ID NO: 195, CNGRC; SEQ ID NO: 196, CPRECE; SEQ ID NO: 197, GSL, CTTHWGFTLC; SEQ ID NO: 198, CGRRAGGSC; SEQ ID NO: 199, CKGGRAKDC; SEQ ID NO: 200, y CVPELGHEC; SEQ ID NO: 201); péptidos de direccionamiento como describen Koivunen et al., J. Nucl. Med. 40:883-888 (1999) (CRRETAWAK; SEQ ID NO: 202, KGD, VSWFSHRYSPPFAVS; SEQ ID NO: 203, GYRDGYAGPILYN; SEQ ID NO: 204, XXXY*XXX(SEQ ID NO: 205) [en la que Y* es fosfo-Tyr], Y*E/MNW; SEQ ID NO: 206, RPLPLP; SEQ ID NO: 207, APPLPPR; SEQ ID NO: 208, DVFYPPYASGS; SEQ ID NO: 209, MYWYPY; SEQ ID NO: 210, DITWDQLWDLMK; SEQ ID NO: 211, CWDD(G/L)WLC; SEQ ID NO: 212, EWCEYLGGYLRCYA; SEQ ID NO: 213, YXCXXGPXTWXCXP; SEQ ID NO: 214, IEGPTLRQWLAARA; SEQ ID NO: 215, LWXX(Y/W/F/H); SEQ ID NO: 216, XFXXYLW; SEQ ID NO: 217, SSIISHFRWGLCD; SEQ ID NO: 218, MSRPACPPNDKYE; SEQ ID NO: 219, CLRSGRC; SEQ ID NO: 220, CHWMFSPWC; SEQ ID NO: 221, WXXF; SEQ ID NO: 222, CSSRLDAC; SEQ ID NO: 223, CLPVASC; SEQ ID NO: 224, CGFECVRQCPERC; SEQ ID NO: 225, CVAL- CREACGEGC; SEQ ID NO: 226, SWCEPGWCR; SEQ ID NO: 227, YSGKWGW; SEQ ID NO: 228, GLSGGRS; SEQ ID NO: 229, LMLPRAD; SEQ ID NO: 230, CSCFRDVCC; SEQ ID NO: 231, CRDVSVIC; SEQ ID NO: 232, CNGRC; SEQ ID NO: 233, y GSL); y péptidos dirigidos al tumor como lo describen Newton & Deutscher, Phage Peptide Display in Handbook of Experimental Pharmacology, páginas 145-163, Springer-Verlag, Berlín (2008) (MARSG; SEQ ID NO: 234, MARAKE; SEQ ID NO: 235, MSRTMS; SEQ ID NO: 236, KCCYSL; SEQ ID NO: 237, WRR, WKR, WVR, WVK, WIK, WTR, WV, WLL, WRT, WRG, WVS, WVA, MYWGDHSHWLQYWYE; SEQ ID NO: 238, MQLPLAT; SEQ ID NO: 239, EWLS; SEQ ID NO: 240, SNEW; SEQ ID NO: 241, TNYL; SEQ ID NO: 242, WIFPWIQL; SEQ ID NO: 243, WDLAWM- FRLPVG; SEQ ID NO: 244, CTVALPGGYVRVC; SEQ ID NO: 245, CVPELGHEC; SEQ ID NO: 246, CGRRAGGSC; SEQ ID NO: 247, CVAYCIEHHCWTC; SEQ ID NO: 248, CVFAHNYDYLV; SEQ ID NO: 249, y CVFTSNYAF; SEQ ID NO: 250, VHSPNKK; SEQ ID NO: 251, CDCRGDCFC; SEQ ID NO: 252, CRGDGWC; SEQ ID NO: 253, XRGCDX; SEQ ID NO: 254, PXX(S/T); SEQ ID NO: 255, CTTHWGFTLC; SEQ ID NO: 256, SGKGPRQITAL; SEQ ID NO: 257, A(A/Q)(N/A)(L/Y)(T/V/M/R)(R/K); SEQ ID NO: 258, VYMSPF; SEQ ID NO: 259, MQLPLAT; SEQ ID NO: 260, ATWLPPR; SEQ ID NO: 261, HTMYHHYQHHL; SEQ ID NO: 262, SEVGCRAGPLQWLCEKYFG; SEQ ID NO: 263, CGLLPVGRP- DRNVWRWLC; SEQ ID NO: 264, CKGQCDFRFGKLPWEC; SEQ ID NO: 265, SGRSA; SEQ ID NO: 266, WGFP; SEQ ID NO: 267, LWXXAr [Ar = Y, W, F, H); SEQ ID NO: 216, XFXXYLW; SEQ ID NO: 268, AEPMPHSLNFSQYLWYT; SEQ ID NO: 269, WAY(W/F)SP; SEQ ID NO: 270, IELLQAR; SEQ ID NO: 271, DITWDQLWDLMK; SEQ ID NO: 272, AYTKCS- RQWRTCMTH; SEQ ID NO: 273, PQNSKIPGPTFLDPH; SEQ ID NO: 274, SMEPALPDWWWKMF; SEQ ID NO: 275, ANTPCGPYTHDCPVKR; SEQ ID NO: 276, TACHQHVRMVRP; SEQ ID NO: 277, VPWMEPAYQRFL; SEQ ID NO: 278, DPRATPGS; SEQ ID NO: 279, FRPNRAQDYNTN; SEQ ID NO: 280, CTKNSYLMC; SEQ ID NO: 281, C(R/Q)L/RT(G/N)XXG(AV)GC; SEQ ID NO: 282, CPIEDRPMC; SEQ ID NO: 283, HEWSYLAPYPWF; SEQ ID NO: 284, MCPKHPLGC; SEQ ID NO: 285, RMWPSSTVNLSAGRR; SEQ ID NO: 286, SAKTAVSQRVWLP SHRGGEP; SEQ ID NO: 287, KSREHVNNACPSKRITAAL; SEQ ID NO: 288, EGFR; SEQ ID NO: 289, RVS, AGS, AGLGVR; SEQ ID NO: 290, GGR, GGL, GSV, GVS, GTRQGHMRLGVSDDG; SEQ ID NO: 291, IAGLATPGWSHWLAL; SEQ ID NO: 292, SMSIARL; SEQ ID NO: 293, HTFEPGV; SEQ ID NO: 294, NTSKLRISNKRIRRK; SEQ ID NO: 295, LRIKRKRKRKRKTRK; SEQ ID NO: 296, GGG, GFS, LWS, EGG, LLV, LSP, LBS, AGG, GRR, GGH y GTV).

La secuencia de direccionamiento puede ser un péptido que se puede usar para acoplamiento químico (por ejemplo, puede comprender residuos de arginina y/o lisina que se pueden acoplar químicamente a través de sus grupos R) a otra molécula que dirige la entrada en una célula.

La proteína de la cápside de AAV o la cápside del virus de la divulgación puede comprender una mutación como se describe en el documento WO 2006/066066. Por ejemplo, la proteína de la cápside puede comprender una sustitución selectiva de aminoácidos en la posición del aminoácido 263, 705, 708 y/o 716 de la proteína de la cápside de AAV2 nativa o un cambio o cambios correspondientes en la proteína de la cápside de otro serotipo de AAV.

Además, o alternativamente, la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector comprende una inserción selectiva de aminoácidos directamente después de la posición del aminoácido 264 de la proteína de la cápside de AAV2 o un cambio correspondiente en la proteína de la cápside de otro AAV. Por "directamente después de la posición del aminoácido X" se pretende que la inserción siga inmediatamente a la posición del aminoácido indicada (por ejemplo, "después de la posición del aminoácido 264" indica una inserción puntual en la posición 265 o una inserción más grande, por ejemplo, desde las posiciones 265 a 268, etc.).

Además, la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación pueden comprender modificaciones de aminoácidos tales como las descritas en la publicación PCT No. WO 2010/093784 (por ejemplo, 218) y/o en la publicación PCT No. WO 2014/144229. (por ejemplo, glicano dual).

La proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación puede tener una eficacia de transducción equivalente o mejorada con respecto a la eficacia de transducción del serotipo de AAV a partir del cual se originó la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación. La proteína de la cápside, la cápside del

virus o el vector de esta divulgación pueden tener una eficacia de transducción reducida en relación con la eficacia de transducción del serotipo de AAV a partir del cual se originó la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación. La proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación pueden tener un tropismo equivalente o mejorado con respecto al tropismo del serotipo de AAV del que se originó la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación. La proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación pueden tener un tropismo alterado o diferente con respecto al tropismo del serotipo de AAV del que se originó la proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación.

La proteína de la cápside, la cápside del virus o el vector de esta divulgación pueden tener o ser modificados genéticamente para que tengan tropismo para el tejido cerebral.

Lo anterior se puede usar para administrar un ácido nucleico heterólogo a una célula o sujeto como se describe en el presente documento. Por ejemplo, el vector modificado se puede usar para tratar un trastorno de almacenamiento lisosómico tal como un trastorno de mucopolisacaridosis (por ejemplo, Síndrome de Sly [β -glucuronidasa], síndrome de Hurler [a-L-iduronidasa], síndrome de Scheie [a-L-iduronidasa], Hurler-Scheie Síndrome [a-L-iduronidasa], síndrome de Hunter [iduronato sulfatasa], síndrome A de Sanfilippo [heparano de sulfamidasa], B [N-acetilglucosaminidasa], C [acetil-CoA: a-glucosaminida acetiltransferasa], D [N-acetilglucosamina 6-sulfatasa], Síndrome A de Morquio [galactosa-6-sulfato sulfatasa], B [β -galactosidasa], Síndrome de Maroteaux-Lamy [N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa], etc.), Enfermedad de Fabry (α -galactosidasa), Enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa), o un trastorno de almacenamiento de glucógeno (por ejemplo, enfermedad de Pompe; ácido lisosomal α -glucosidasa) como se describe en el presente documento.

Los expertos en la técnica apreciarán que para algunas proteínas de la cápside de AAV la modificación correspondiente será una inserción y/o una sustitución, dependiendo de si las posiciones de aminoácidos correspondientes están parcial o completamente presentes en el virus o, alternativamente, están completamente ausentes. Asimismo, cuando se modifica AAV diferente de AAV2, la posición o posiciones de aminoácidos específicos pueden ser diferentes a la posición en AAV2 (véase, por ejemplo, la Tabla 4). Como se analiza en otra parte del presente documento, la posición o posiciones de aminoácidos correspondientes serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica utilizando técnicas bien conocidas.

En la Tabla 4 (Posición 2) se muestran ejemplos no limitativos de posiciones correspondientes en varios otros AAV. En particular, la inserción o sustitución de aminoácidos puede ser treonina, ácido aspártico, ácido glutámico o fenilalanina (excepto AAV que tienen treonina, ácido glutámico o fenilalanina, respectivamente, en esta posición).

Las proteínas de la cápside modificadas o las cápsides de virus de la divulgación pueden comprender además una o más mutaciones como se describe en el documento WO 2007/089632 (por ejemplo, una mutación E \rightarrow K en la posición del aminoácido 531 de la proteína de la cápside de AAV2 o la posición correspondiente de la proteína de la cápside de otro AAV).

La cápside o proteína de la cápside modificada puede comprender una mutación como se describe en el documento WO 2009/108274.

Como otra posibilidad, la proteína de la cápside de AAV puede comprender una mutación como lo describen Zhong et al., (Virology 381: 194-202 (2008); Proc. Nat. Acad. Sci. 105: 7827-32 (2008)). Por ejemplo, la proteína de la cápside de AAV puede comprender una mutación Y \rightarrow F en la posición del aminoácido 730.

Las modificaciones descritas anteriormente se pueden incorporar en las proteínas de la cápside o cápsides de la divulgación en combinación entre sí y/o con cualquier otra modificación ahora conocida o descubierta posteriormente.

TABLA 4

Serotipo	Posición 1	Posición 2
AAV1	A263X	T265X
AAV2	Q263X	-265X
AAV3A	Q263X	-265X
AAV3B	Q263X	-265X
AAV4	S257X	-259X
AAV5	G253X	V255X
AAV6	A263X	T265X
AAV7	E264X	A266X

Serotipo	Posición 1	Posición 2
AAV8	G264X	S266X
AAV9	S263X	S265X
En las que, (X) → mutación de cualquier aminoácido; (-) → inserción de cualquier aminoácido		
Nota: los insertos de la posición 2 están indicados por el sitio de inserción		

La divulgación también abarca vectores virales que comprenden las proteínas de la cápside modificadas y las cápsides de la divulgación. En particular, el vector viral puede ser un vector de parvovirus (por ejemplo, que comprende una cápside de parvovirus y/o un genoma de vector), por ejemplo, un vector de AAV (por ejemplo, que comprende una cápside de AAV y/o un genoma de vector). El vector viral puede comprender una cápside de AAV modificada que comprende una subunidad de cápside modificada de la divulgación y un genoma de vector.

Por ejemplo, el vector viral puede comprender: (a) una cápside de virus modificada (por ejemplo, una cápside de AAV modificada) que comprende una proteína de cápside modificada de la divulgación; y (b) un ácido nucleico que comprende una secuencia de repetición terminal (por ejemplo, una TR de AAV), en la que el ácido nucleico que comprende la secuencia de repetición terminal está encapsulado por la cápside de virus modificada. El ácido nucleico puede comprender opcionalmente dos repeticiones terminales (por ejemplo, dos TR de AAV).

El vector viral puede ser un vector viral recombinante que comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica un polipéptido o ARN funcional de interés. Los vectores virales recombinantes se describen con más detalle a continuación.

En particular, los vectores virales de la divulgación pueden (i) tener una transducción reducida del hígado en comparación con el nivel de transducción por un vector viral sin la proteína de la cápside modificada; (ii) exhiben una transducción sistémica mejorada por el vector viral en un sujeto animal en comparación con el nivel observado por un vector viral sin la proteína de la cápside modificada; (iii) demostrar un movimiento mejorado a través de las células endoteliales en comparación con el nivel de movimiento de un vector viral sin la proteína de la cápside modificada, y/o (iv) mostrar un aumento selectivo en la transducción del tejido muscular (por ejemplo, músculo esquelético, músculo cardíaco y/o músculo del diafragma) y/o (v) reducción de la transducción de tejidos cerebrales (por ejemplo, neuronas) en comparación con el nivel de transducción por un vector viral sin la proteína de la cápside modificada. En particular, el vector viral puede tener transducción sistémica hacia el músculo, por ejemplo, transduce múltiples grupos de músculos esqueléticos por todo el cuerpo y opcionalmente transduce el músculo cardíaco y/o el músculo del diafragma.

Los expertos en la técnica entenderán que las proteínas de la cápside modificadas, las cápsides de virus y los vectores virales de la divulgación excluyen las proteínas de la cápside, las cápsides y los vectores virales que tienen los aminoácidos indicados en las posiciones especificadas en su estado nativo (es decir, no son mutantes).

Métodos de producción de vectores virales

La presente divulgación proporciona además métodos para producir los vectores virales de la invención. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para producir un vector de AAV que evade los anticuerpos neutralizantes, que comprende: a) identificar residuos de aminoácidos de contacto que forman una huella antigénica tridimensional en una proteína de la cápside de AAV; b) generar una biblioteca de proteínas de la cápside de AAV que comprende sustituciones de aminoácidos de los residuos de aminoácidos de contacto identificados en (a); c) producir partículas de AAV que comprenden proteínas de la cápside de la biblioteca de proteínas de la cápside de AAV de (b); d) poner en contacto las partículas de AAV de (c) con células en condiciones en las que puede producirse la infección y la replicación; e) seleccionar partículas de AAV que puedan completar al menos un ciclo infeccioso y replicarse a títulos similares a las partículas de AAV de control; f) poner en contacto las partículas de AAV seleccionadas en (e) con anticuerpos y células neutralizantes en condiciones en las que puede producirse la infección y la replicación; y g) seleccionar partículas de AAV que no están neutralizadas por los anticuerpos neutralizantes de (f). Los ejemplos no limitantes de métodos para identificar residuos de aminoácidos de contacto incluyen mapeo de epítomos de péptidos y/o microscopía crioelectrónica.

La resolución e identificación de los residuos de contacto del anticuerpo dentro de la huella antigénica tridimensional permite su modificación posterior mediante mutagénesis aleatoria, racional y/o degenerada para generar cápsides de AAV que evaden los anticuerpos que pueden identificarse mediante selección y/o cribado adicionales.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para producir un vector de AAV que evade los anticuerpos neutralizantes, que comprende: a) identificar residuos de aminoácidos de contacto que forman una huella antigénica tridimensional en una proteína de la cápside de AAV; b) generar proteínas de la cápside de AAV que comprenden sustituciones de aminoácidos de los residuos de aminoácidos de contacto identificados en (a) mediante mutagénesis

5 aleatoria, racional y/o degenerada; c) producir partículas de AAV que comprenden proteínas de la cápside a partir de las proteínas de la cápside de AAV de (b); d) poner en contacto las partículas de AAV de (c) con células en condiciones en las que puede producirse la infección y la replicación; e) seleccionar partículas de AAV que puedan completar al menos un ciclo infeccioso y replicarse a títulos similares a las partículas de AAV de control; f) poner en contacto las partículas de AAV seleccionadas en (e) con anticuerpos y células neutralizantes en condiciones en las que puede producirse la infección y la replicación; y g) seleccionar partículas de AAV que no sean neutralizadas por los anticuerpos neutralizantes de (f).

10 Los ejemplos no limitantes de métodos para identificar residuos de aminoácidos de contacto incluyen mapeo de epítomos de péptidos y/o microscopía crioelectrónica. Se conocen en la técnica métodos para generar proteínas de la cápside de AAV que comprenden sustituciones de aminoácidos de residuos de aminoácidos de contacto mediante mutagénesis aleatoria, racional y/o degenerada.

15 Este enfoque integral presenta una tecnología de plataforma que se puede aplicar para modificar cualquier cápside de AAV. La aplicación de esta tecnología de plataforma produce variantes antigénicas de AAV derivadas de la plantilla de cápside de AAV original sin pérdida de eficacia de transducción. Como ventaja y beneficio, la aplicación de esta tecnología ampliará la cohorte de pacientes elegibles para la terapia génica con vectores de AAV.

20 La presente divulgación proporciona un método para producir un vector viral, comprendiendo el método proporcionar a una célula: (a) una plantilla de ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de TR (por ejemplo, secuencia de TR de AAV), y (b) secuencias de AAV suficientes para la replicación de la plantilla de ácido nucleico y la encapsidación en cápsides de AAV (por ejemplo, secuencias de *rep* de AAV y secuencias de *cap* de AAV que codifican las cápsides de AAV de la divulgación). Opcionalmente, la plantilla de ácido nucleico comprende además al menos una secuencia de ácido nucleico heteróloga. En particular, la plantilla de ácido nucleico puede comprender dos secuencias de ITR de AAV, que están ubicadas en 5' y 3' de la secuencia de ácido nucleico heteróloga (si está presente), aunque no es necesario que sean directamente contiguas a la misma.

25 La plantilla de ácido nucleico y las secuencias de *rep* y *cap* de AAV se proporcionan en condiciones tales que el vector viral que comprende la plantilla de ácido nucleico empaquetada dentro de la cápside de AAV se produce en la célula. El método puede comprender además la etapa de recolectar el vector viral de la célula. El vector viral se puede recoger del medio y/o lisando las células.

30 La célula puede ser una célula permisiva para la replicación viral de AAV. Puede emplearse cualquier célula adecuada conocida en la técnica. En particular, la célula es una célula de mamífero. Como otra opción, la célula puede ser una línea celular de empaquetamiento que se complementa en forma trans que proporciona funciones eliminadas de un virus auxiliar de replicación defectuosa, por ejemplo, células 293 u otras células que se complementan en forma trans E1a.

35 La replicación de AAV y las secuencias de la cápside pueden proporcionarse mediante cualquier método conocido en la técnica. Los protocolos actuales expresan típicamente los genes *rep/cap* de AAV en un solo plásmido. No es necesario proporcionar juntas las secuencias de replicación y empaquetamiento de AAV, aunque puede ser conveniente hacerlo. Las secuencias de *rep* y/o *cap* de AAV pueden ser proporcionadas por cualquier vector viral o no viral. Por ejemplo, las secuencias de *rep/cap* pueden ser proporcionadas por un vector de adenovirus o herpesvirus híbrido (por ejemplo, insertado en las regiones E1a o E3 de un vector de adenovirus eliminado). También se pueden emplear vectores de EBV para expresar los genes *cap* y *rep* de AAV. Una ventaja de este método es que los vectores de EBV son episomales, pero mantendrán un alto número de copias a lo largo de las sucesivas divisiones celulares (es decir, se integran de manera estable en la célula como elementos extracromosómicos, designados como un "episoma nuclear basado en EBV", véase Margolski, (1992) Curr. Top. Microbiol. Immun. 158: 67).

40 Como alternativa adicional, las secuencias de *rep/cap* pueden incorporarse de manera estable en una célula.

Normalmente, las secuencias de *rep/cap* de AAV no estarán flanqueadas por las TR, para evitar el rescate y/o el empaquetamiento de estas secuencias.

45 La plantilla de ácido nucleico se puede proporcionar a la célula usando cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, la plantilla puede ser suministrada por un vector no viral (por ejemplo, plásmido) o viral. En particular, la plantilla de ácido nucleico puede ser suministrada por un vector de herpesvirus o adenovirus (por ejemplo, insertado en las regiones E1a o E3 de un adenovirus eliminado). Como otra ilustración, Palombo et al., (1998) J. Virology 72: 5025, describe un vector de baculovirus que porta un gen indicador flanqueado por las TR de AAV. También se pueden emplear vectores de EBV para administrar la plantilla, como se describió anteriormente con respecto a los genes *rep/cap*.

50 La plantilla de ácido nucleico puede ser proporcionada por un virus rAAV replicante. Un provirus de AAV que comprende la plantilla de ácido nucleico puede integrarse de forma estable en el cromosoma de la célula.

55 Para mejorar los títulos de virus, se pueden proporcionar a la célula funciones de virus auxiliares (por ejemplo,

adenovirus o herpesvirus) que promueven una infección productiva por AAV. Las secuencias de virus auxiliares necesarias para la replicación de AAV se conocen en la técnica. Normalmente, estas secuencias serán proporcionadas por un vector auxiliar de adenovirus o herpesvirus. Alternativamente, las secuencias de adenovirus o herpesvirus pueden ser proporcionadas por otro vector viral o no viral, por ejemplo, tal como un miniplásmido de adenovirus no infeccioso que porta todos los genes auxiliares que promueven la producción eficiente de AAV como lo describen Ferrari et al., (1997) Nature Med. 3: 1295, y las patentes de los Estados Unidos Nos. 6.040.183 y 6.093.570.

Además, las funciones del virus auxiliar pueden ser proporcionadas por una célula de empaquetamiento con las secuencias auxiliares incrustadas en el cromosoma o mantenidas como un elemento extracromosómico estable. Generalmente, las secuencias de virus auxiliares no pueden empaquetarse en viriones de AAV, por ejemplo, no están flanqueados por las TR.

Los expertos en la técnica apreciarán que puede ser ventajoso proporcionar la replicación de AAV y las secuencias de la cápside y las secuencias de virus auxiliares (por ejemplo, secuencias de adenovirus) en un único constructo auxiliar. Este constructo auxiliar puede ser un constructo viral o no viral. Como ilustración no limitativa, el constructo auxiliar puede ser un adenovirus híbrido o un herpesvirus híbrido que comprenda los genes *rep/cap* de AAV.

Las secuencias de *rep/cap* de AAV y las secuencias auxiliares de adenovirus pueden ser suministradas por un solo vector auxiliar de adenovirus. Este vector puede comprender además la plantilla de ácido nucleico. Las secuencias de *rep/cap* de AAV y/o la plantilla de rAAV pueden insertarse en una región eliminada (por ejemplo, las regiones E1a o E3) del adenovirus.

Las secuencias de *rep/cap* de AAV y las secuencias auxiliares de adenovirus pueden ser suministradas por un solo vector auxiliar de adenovirus. De acuerdo con esto, la plantilla de rAAV se puede proporcionar como una plantilla de plásmido.

Las secuencias de *rep/cap* de AAV y las secuencias auxiliares de adenovirus pueden proporcionarse mediante un único vector auxiliar de adenovirus, y la plantilla de rAAV se integra en la célula como un provirus. Alternativamente, la plantilla de rAAV puede ser proporcionada por un vector de EBV que se mantiene dentro de la célula como un elemento extracromosómico (por ejemplo, como un episoma nuclear basado en EBV).

Las secuencias de *rep/cap* de AAV y las secuencias auxiliares de adenovirus pueden ser proporcionadas por un único auxiliar de adenovirus. La plantilla de rAAV se puede proporcionar como un vector viral de replicación separado. Por ejemplo, la plantilla de rAAV puede ser proporcionada por una partícula de rAAV o una segunda partícula de adenovirus recombinante.

De acuerdo con los métodos anteriores, el vector de adenovirus híbrido comprende típicamente las secuencias cis 5' y 3' de adenovirus suficientes para la replicación y empaquetamiento del adenovirus (es decir, las repeticiones terminales de adenovirus y la secuencia PAC). Las secuencias de *rep/cap* de AAV y, si está presente, la plantilla de rAAV están incrustadas en la estructura del adenovirus y están flanqueadas por las secuencias cis 5' y 3', de modo que estas secuencias pueden empaquetarse en cápsides de adenovirus. Como se describió anteriormente, las secuencias auxiliares de adenovirus y las secuencias de *rep/cap* de AAV generalmente no están flanqueadas por TR, de modo que estas secuencias no están empaquetadas en los viriones de AAV.

Zhang et al., ((2001) Gene Ther. 18: 704-12) describen un auxiliar quimérico que comprende tanto adenovirus como los genes *rep* y *cap* de AAV.

El herpesvirus también se puede usar como virus auxiliar en los métodos de empaquetamiento de AAV. Los herpesvirus híbridos que codifican la proteína o proteínas Rep de AAV pueden facilitar ventajosamente esquemas de producción de vectores de AAV escalables. Se ha descrito un vector híbrido del virus del herpes simple de tipo I (HSV-1) que expresa los genes *rep* y *cap* de AAV-2 (Conway et al., (1999) Gene Therapy 6: 986 y el documento WO 00/17377).

Como alternativa adicional, los vectores virales de la divulgación se pueden producir en células de insectos usando vectores de baculovirus para administrar los genes *rep/cap* y la plantilla de rAAV como se describe, por ejemplo, por Urabe et al., (2002) Human Gene Therapy. 13: 1935-43.

Las reservas de vectores de AAV libres de virus auxiliares contaminantes pueden obtenerse mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, el AAV y el virus auxiliar se pueden diferenciar fácilmente en función del tamaño. El AAV también puede separarse del virus auxiliar basándose en la afinidad por un sustrato de heparina (Zolotukhin et al., (1999) Gene Therapy 6: 973). Los virus auxiliares con replicación defectuosa eliminados pueden usarse de modo que cualquier virus auxiliar contaminante no sea competente para la replicación. Como alternativa adicional, puede emplearse un auxiliar de adenovirus que carece de expresión génica tardía, ya que solo se requiere la expresión génica temprana de adenovirus para mediar el empaquetamiento del virus AAV. Se conocen en la técnica mutantes de adenovirus defectuosos para la expresión génica tardía (por ejemplo, mutantes de adenovirus ts100K y ts149).

Vectores de virus recombinantes

Los vectores virales de la presente divulgación son útiles para el suministro de ácidos nucleicos a células *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. En particular, los vectores virales se pueden emplear ventajosamente para administrar o transferir ácidos nucleicos a células animales, incluidas las de mamíferos.

Cualquier secuencia o secuencias heterólogas de ácido nucleico de interés pueden administrarse en los vectores virales de la presente divulgación. Los ácidos nucleicos de interés incluyen ácidos nucleicos que codifican polipéptidos, incluidos polipéptidos terapéuticos (por ejemplo, para usos médicos o veterinarios) o inmunogénicos (por ejemplo, para vacunas).

Los polipéptidos terapéuticos incluyen, pero no se limitan a, proteína reguladora transmembrana de fibrosis quística (CFTR), distrofina (que incluye minidistrofinas y microdistrofinas, véase, por ejemplo, Vincent et al., (1993) Nature Genetics 5: 130; publicación de la patente de Estados Unidos No. 2003/017131; publicación internacional WO/2008/088895, Wang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97: 13714-13719 (2000); y Gregorevic et al., Mol. Ther. 16: 657-64 (2008)), propéptido de miostatina, folistatina, receptor soluble de activina tipo II, IGF-1, polipéptidos antiinflamatorios tales como el mutante dominante I κ B, sarcospan, utrofina (Tinsley et al., (1996) Nature 384: 349), mini-utrofina, factores de coagulación (por ejemplo, factor VIII, factor IX, factor X, etc.), eritropoyetina, angioestatina, endostatina, catalasa, tirosina hidroxilasa, superóxido dismutasa, leptina, el receptor de LDL, lipoproteína lipasa, ornitina transcarbamilasa, β -globina, α -globina, espectrina, α_1 -antitripsina, adenosina desaminasa, hipoxantina guanina fosforribosil transferasa, β -glucocerebrosidasa, esfingomielinasa, hexosaminidasa A lisosomal, cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada, proteína RP65, citocinas (por ejemplo, interferón α , interferón β , interferón γ , interleucina 2, interleucina 4, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, linfotóxina y similares), factores de crecimiento de péptidos, factores neurotróficos y hormonas (por ejemplo, somatotropina, insulina, factores 1 y 2 de crecimiento similares a la insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento nervioso, factores 3 y 4 neurotróficos, factor neurotrófico derivado del cerebro, proteínas morfogénicas óseas [incluidas RANKL y VEGF], factor de crecimiento derivado de la glía, factor de crecimiento transformante α y β , y similares), α -glucosidasa del ácido lisosómico, α -galactosidasa A, receptores (por ejemplo, receptor soluble del factor α de crecimiento de necrosis tumoral), S100A1, parvalbúmina, adenilil ciclasa tipo 6, una molécula que modula la manipulación del calcio (por ejemplo, SERCA_{2A}, inhibidor 1 de PP1 y fragmentos del mismo [por ejemplo, documentos WO 2 006/029319 y WO 2007/100465]), una molécula que efectúa la desactivación del receptor quinasa tipo 2 acoplado a proteína G, tal como un bARKct constitutivamente activo truncado, factores antiinflamatorios como IRAP, proteínas anti-miostatina, aspartoacilasa, anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales monocatenarios; un ejemplo de mAb es mAb Herceptin®), neuropéptidos y fragmentos de los mismos (por ejemplo, galanina, neuropéptido Y (vease la patente de los Estados Unidos No. 7.071.172), inhibidores de la angiogénesis tales como vasohibinas y otros inhibidores de VEGF (por ejemplo, Vasohibina 2 [véase el documento, WO JP2006/073052])). Otras secuencias de ácido nucleico heterólogas ilustrativas codifican productos génicos suicidas (por ejemplo, timidina quinasa, citosina desaminasa, toxina diftérica y factor de necrosis tumoral), proteínas que confieren resistencia a un fármaco utilizado en la terapia del cáncer, productos génicos supresores de tumores (por ejemplo, P53, Rb, Wt-1), TRAIL, ligando FAS y cualquier otro polipéptido que tenga un efecto terapéutico en un sujeto que lo necesite. Los vectores de AAV también se pueden usar para administrar anticuerpos monoclonales y fragmentos de anticuerpos, por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo dirigido contra miostatina (véase, por ejemplo, Fang et al., Nature Biotechnology 23: 584-590 (2005)).

Las secuencias de ácido nucleico heterólogas que codifican polipéptidos incluyen aquellas que codifican polipéptidos informadores (por ejemplo, una enzima). Los polipéptidos informadores son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, proteína fluorescente verde, β -galactosidasa, fosfatasa alcalina, luciferasa y gen de cloranfenicol acetiltransferasa.

Opcionalmente, el ácido nucleico heterólogo codifica un polipéptido secretado (por ejemplo, un polipéptido que es un polipéptido secretado en su estado nativo o que ha sido modificado para ser secretado, por ejemplo, mediante asociación operable con una secuencia señal secretora como se conoce en la técnica).

Alternativamente, el ácido nucleico heterólogo puede codificar un ácido nucleico antisentido, una ribozima (por ejemplo, como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 5.877.022), ARN que efectúa el empalme trans mediado por espliceosomas (vease, Puttaraju et al., (1999) Nature Biotech. 17: 246; patente de los Estados Unidos No. 6.013.487; patente de los Estados Unidos No. 6.083.702), ARN de interferencia (ARNi) que incluyen ARNip, ARNhc o miARN que median el silenciamiento de genes (vease, Sharp et al., (2000) Science 287: 2431), y otros ARN no traducidos, tales como ARN "guía" (Gorman et al., (1998) Proc. Nat. Acad. Sci. USA 95: 4929; patente de los Estados Unidos No. 5.869.248 de Yuan et al.), y similares. Ejemplos de ARN no traducidos incluyen ARNi contra un producto génico de resistencia a múltiples fármacos (MDR) (por ejemplo, para tratar y/o prevenir tumores y/o para administración al corazón para prevenir daño por quimioterapia), ARNi contra miostatina (por ejemplo, para distrofia muscular de Duchenne), ARNi contra VEGF (por ejemplo, para tratar y/o prevenir tumores), ARNi contra fosfolambano (por ejemplo, para tratar enfermedades cardiovasculares, véase, por ejemplo, Andino et al., J. Gene Med. 10: 132-142 (2008) y Li et al., Acta Pharmacol Sin. 26: 51 - 55 (2005)); moléculas inhibitorias o dominantes negativas de

fosfolambano tales como fosfolambano S16E (por ejemplo, para tratar enfermedades cardiovasculares, véase, por ejemplo, Hoshijima et al. Nat. Med. 8: 864-871 (2002)), ARNi para adenosina quinasa (por ejemplo, para la epilepsia) y ARNi dirigido contra organismos y virus patógenos (por ejemplo, virus de la hepatitis B y/o C, virus de la inmunodeficiencia humana, CMV, virus del herpes simple, virus del papiloma humano, etc.).

Además, se puede administrar una secuencia de ácido nucleico que dirige el empalme alternativo. Para ilustrar, una secuencia antisentido (u otra secuencia inhibidora) complementaria al sitio de empalme 5' y/o 3' del exón 51 de distrofina se puede administrar junto con un promotor de ARN nuclear pequeño (np) U1 o U7 para inducir la omisión de este exón. Por ejemplo, una secuencia de ADN que comprende un promotor de ARNnp U1 o U7 ubicado en 5' de la secuencia o secuencias inhibidoras/antisentido puede empaquetarse y administrarse en una cápside modificada de la divulgación.

El vector viral también puede comprender un ácido nucleico heterólogo que comparte homología y se recombina con un locus en un cromosoma huésped. Este enfoque se puede utilizar, por ejemplo, para corregir un defecto genético en la célula huésped.

La presente divulgación también proporciona vectores virales que expresan un polipéptido inmunogénico, por ejemplo, para vacunación. El ácido nucleico puede codificar cualquier inmunógeno de interés conocido en la técnica, incluidos, entre otros, inmunógenos del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de inmunodeficiencia de simios (VIS), virus de la influenza, proteínas gag de VIH o VIS, antígenos tumorales, antígenos de cáncer, antígenos bacterianos, antígenos virales y similares.

El uso de parvovirus como vectores de vacunas es conocido en la técnica (véase, por ejemplo, Miyamura et al., (1994) Proc. Nat. Acad. Sci USA 91: 8507; patente de los Estados Unidos No. 5.916.563 de Young et al., patente de Estados Unidos No. 5.905.040 de Mazzara et al., Patente de Estados Unidos No. 5.882.652, patente de Estados Unidos No 5.863.541 de Samulski et al.). El antígeno puede presentarse en la cápside del parvovirus. Alternativamente, el antígeno puede expresarse a partir de un ácido nucleico heterólogo introducido en un genoma de vector recombinante. Cualquier inmunógeno de interés como se describe en este documento y/o como se conoce en la técnica puede ser proporcionado por el vector viral de la presente divulgación.

Un polipéptido inmunogénico puede ser cualquier polipéptido adecuado para provocar una respuesta inmune y/o proteger al sujeto contra una infección y/o enfermedad, incluyendo, pero sin limitarse a, infecciones y enfermedades microbianas, bacterianas, por protozoos, parasitarias, fúngicas y/o virales. Por ejemplo, el polipéptido inmunogénico puede ser un inmunógeno de ortomixovirus (por ejemplo, un inmunógeno del virus de la influenza, tal como la proteína de superficie de hemaglutinina (HA) del virus de la influenza o la nucleoproteína del virus de la influenza, o un inmunógeno del virus de la influenza equina) o un inmunógeno de lentivirus (por ejemplo, un inmunógeno del virus de la anemia infecciosa equina, un inmunógeno del virus de la inmunodeficiencia de los simios (VIS) o un inmunógeno del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tal como la proteína GP160 de la envoltura del VIH o VIS, las proteínas de la cápside/matriz del VIH o VIS, y los productos de los genes *gag*, *pol* y *env* del VIH o VIS). El polipéptido inmunogénico también puede ser un inmunógeno de arenavirus (por ejemplo, Inmunógeno del virus de la fiebre de Lassa, como la proteína de la nucleocápside del virus de la fiebre de Lassa y la glicoproteína de la envoltura de la fiebre de Lassa), un inmunógeno de poxvirus (por ejemplo, un inmunógeno del virus vacuna, tal como los productos génicos L1 o L8 de vaccinia), un inmunógeno de flavivirus (por ejemplo, un inmunógeno del virus de la fiebre amarilla o un inmunógeno del virus de la encefalitis japonesa), un inmunógeno de filovirus (por ejemplo, un inmunógeno del virus del Ébola o un inmunógeno del virus de Marburg, tal como los productos génicos NP y GP), un inmunógeno de bunyavirus (por ejemplo, inmunógenos del virus RVFV, CCHF y/o SFS) o un inmunógeno de coronavirus (por ejemplo, un inmunógeno de coronavirus humano infeccioso, tal como la glicoproteína de la envoltura del coronavirus humano, o un inmunógeno del virus de la gastroenteritis transmisible porcina, o un inmunógeno del virus de la bronquitis infecciosa aviar). El polipéptido inmunogénico puede ser además un inmunógeno de la polio, un inmunógeno de herpes (por ejemplo, inmunógenos de CMV, EBV, HSV), un inmunógeno de las paperas, un inmunógeno de sarampión, un inmunógeno de rubéola, una toxina de difteria u otro inmunógeno de difteria, un antígeno de tos ferina, un inmunógeno de hepatitis (por ejemplo, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, etc.) y/o cualquier otro inmunógeno de vacuna ahora conocido en la técnica o identificado posteriormente como inmunógeno.

Alternativamente, el polipéptido inmunogénico puede ser cualquier antígeno de células tumorales o cancerosas. Opcionalmente, el antígeno tumoral o canceroso se expresa en la superficie de la célula cancerosa. Ejemplos de antígenos de células cancerosas y tumorales se describen en S.A. Rosenberg (Immunity 10: 281 (1991)). Otros antígenos tumorales y cancerosos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: producto del gen BRCA1, producto del gen BRCA2, gp100, tirosinasa, GAGE-1/2, BAGE, RAGE, LAGE, NY-ESO-1, CDK-4, β -catenina, MUM-1, Caspasa-8, KIAA0205, HPVE, SART-1, PRAME, p15, antígenos tumorales de melanoma (Kawakami et al., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 3515; Kawakami et al., (1994) J. Exp. Med., 180: 347; Kawakami et al., (1994) Cancer Res. 54: 3124), MART-1, gp100 MAGE-1, MAGE-2, MAGE-3, CEA, TRP-1, TRP-2, P-15, tirosinasa (Brichard et al., (1993) J. Exp. Med. 178: 489); producto génico HER-2/neu (patente de los Estados Unidos No. 4.968.603), CA 125, LK26, FB5 (endosialina), TAG 72, AFP, CA19-9, NSE, DU-PAN-2, CA50, SPan-1, CA72 -4, HCG, STN (antígeno sialil Tn), proteínas c-erbB-2, PSA, L-CanAg, receptor de estrógenos, globulina de grasa de la leche, proteína supresora de tumores p53 (Levine, (1993) Ann. Rev. Biochem. 62: 623); antígenos de mucina (publicación internacional de patente

No. WO 90/05142); telomerasas; proteínas de la matriz nuclear; fosfatasa de ácido prostático; antígenos del virus del papiloma; y/o antígenos que ahora se sabe o se descubre más tarde que están asociados con los siguientes cánceres: melanoma, adenocarcinoma, timoma, linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin), sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon, leucemia, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro y cualquier otro cáncer o afección maligna ahora conocida o identificada posteriormente (véase, por ejemplo, Rosenberg, (1996) Ann. Rev. Med. 47: 481 - 91).

Como alternativa adicional, el ácido nucleico heterólogo puede codificar cualquier polipéptido que se produzca deseablemente en una célula *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*. Por ejemplo, los vectores virales pueden introducirse en células cultivadas y el producto génico expresado puede aislarse de las mismas.

Los expertos en la técnica entenderán que el o los ácidos nucleicos heterólogos de interés pueden asociarse operativamente con secuencias de control apropiadas. Por ejemplo, el ácido nucleico heterólogo puede asociarse operativamente con elementos de control de expresión, tales como señales de control de transcripción/traducción, orígenes de replicación, señales de poliadenilación, sitios de entrada de ribosomas internos (IRES), promotores y/o potenciadores, y similares.

Además, la expresión regulada del ácido o ácidos nucleicos heterólogos de interés se puede lograr a nivel postranscripcional, por ejemplo, regulando el empalme selectivo de diferentes intrones por la presencia o ausencia de un oligonucleótido, molécula pequeña y/o otro compuesto que bloquea selectivamente la actividad de empalme en sitios específicos (por ejemplo, como se describe en el documento WO 2006/119137).

Los expertos en la técnica apreciarán que se puede usar una variedad de elementos promotores/potenciadores dependiendo del nivel y la expresión específica de tejido deseada. El promotor/potenciador puede ser constitutivo o inducible, dependiendo del patrón de expresión deseado. El promotor/potenciador puede ser nativo o extraño y puede ser una secuencia natural o sintética. Por extraño, se pretende que la región de inicio de la transcripción no se encuentre en el huésped de tipo silvestre en el que se introduce la región de inicio de la transcripción.

En particular, los elementos promotores/potenciadores pueden ser nativos de la célula diana o sujetos a ser tratados. El elemento promotor/potenciador puede ser nativo de la secuencia de ácido nucleico heteróloga. El elemento promotor/potenciador se elige generalmente de modo que funcione en la célula o células diana de interés. Además, el elemento promotor/potenciador puede ser un elemento promotor/potenciador de mamífero. El elemento promotor/potenciador puede ser constitutivo o inducible.

Los elementos de control de la expresión inducible son típicamente ventajosos en aquellas aplicaciones en las que es deseable proporcionar regulación sobre la expresión de la secuencia o secuencias heterólogas de ácido nucleico. Los elementos promotores/potenciadores inducibles para el suministro génico pueden ser elementos promotores/potenciadores específicos o preferidos del tejido, e incluyen elementos específicos o preferidos del músculo (incluido específicos o preferidos de músculo cardíaco, esquelético y/o liso), específicos o preferidos de tejido neural (incluido específico o preferido del cerebro), específico o preferido del ojo (incluyendo específico de la retina y específico de la córnea), específico o preferido del hígado, específico o preferido de la médula ósea, específico o preferido del páncreas, específico o preferido del bazo, y específico o preferido del pulmón. Otros elementos promotores/potenciadores inducibles incluyen elementos inducibles por hormonas e inducibles por metales. Los ejemplos de elementos de promotores/potenciadores inducibles incluyen, pero no se limitan a, un elemento de activación/desactivación de Tet, un promotor inducible por RU486, un promotor inducible por ecdisona, un promotor inducible por rapamicina y un promotor de metalotioneína.

Cuando la secuencia o secuencias heterólogas de ácido nucleico se transcriben y luego se traducen en las células diana, generalmente se incluyen señales de iniciación específicas para la traducción eficaz de secuencias codificantes de proteínas insertadas. Estas secuencias de control de la traducción exógenas, que pueden incluir el codón de iniciación ATG y secuencias adyacentes, pueden tener una variedad de orígenes, tanto naturales como sintéticos.

Los vectores virales de acuerdo con la presente divulgación proporcionan un medio para administrar ácidos nucleicos heterólogos en una amplia gama de células, incluidas las células en división y las que no se dividen. Los vectores virales se pueden emplear para administrar un ácido nucleico de interés a una célula *in vitro*, por ejemplo, para producir un polipéptido *in vitro* o para terapia génica *ex vivo*. Los vectores virales son además útiles en un método para administrar un ácido nucleico a un sujeto que lo necesite, por ejemplo, para expresar un polipéptido inmunogénico o terapéutico o un ARN funcional. De esta manera, el polipéptido o ARN funcional se puede producir *in vivo* en el sujeto. El sujeto puede necesitar el polipéptido porque el sujeto tiene una deficiencia del polipéptido. Además, el método se puede practicar porque la producción del polipéptido o ARN funcional en el sujeto puede impartir algún efecto beneficioso.

Los vectores virales también se pueden usar para producir un polipéptido de interés o ARN funcional en células cultivadas o en un sujeto (por ejemplo, usar al sujeto como un biorreactor para producir el polipéptido o para observar los efectos del ARN funcional en el sujeto, por ejemplo, en relación con métodos de cribado).

En general, los vectores virales de la presente divulgación se pueden emplear para administrar un ácido nucleico heterólogo que codifica un polipéptido o ARN funcional para tratar y/o prevenir cualquier estado de enfermedad para el que es beneficioso administrar un polipéptido terapéutico o ARN funcional. Los estados de enfermedad ilustrativos incluyen, pero no se limitan a: fibrosis quística (proteína reguladora transmembrana de fibrosis quística) y otras enfermedades del pulmón, hemofilia A (factor VIII), hemofilia B (factor IX), talasemia (β -globina), anemia (eritropoyetina) y otros trastornos sanguíneos, enfermedad de Alzheimer (GDF; nepriliasina), esclerosis múltiple (interferón β), enfermedad de Parkinson (factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales [GDNF]), enfermedad de Huntington (ARNi para eliminar repeticiones), esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia (galanina, factores neurotróficos) y otros trastornos neurológicos, cáncer (endostatina, angiostatina, TRAIL, ligando FAS, citocinas que incluyen interferones; ARNi que incluye ARNi contra VEGF o el producto génico de resistencia a múltiples fármacos mir-26a [por ejemplo, para carcinoma hepatocelular]), diabetes mellitus (insulina), distrofias musculares que incluyen Duchenne (distrofina, minidistrofina, factor I de crecimiento similar a la insulina, un sarcoglucono [por ejemplo, α , β , γ], ARNi contra miostatina, propéptido de miostatina, folistatina, receptor soluble de activina tipo II, polipéptidos antiinflamatorios tal como el mutante dominante I κ ppa B, sarcospan, utrofina, mini-utrofina, antisentido o ARNi contra las uniones de empalme en el gen de la distrofina para inducir la omisión del exón [véase, por ejemplo, el documento WO/2003/095647], antisentido contra ARNnp de U7 para inducir la omisión de exón [véase, por ejemplo, el documento WO/2006/021724], y anticuerpos o fragmentos de anticuerpos contra miostatina o propéptido de miostatina) y enfermedad de Becker, Gaucher (glucocerebrosidasa), enfermedad de Hurler (α -L-iduronidasa), deficiencia de adenosina desaminasa (adenosina desaminasa), enfermedades por almacenamiento de glucógeno (por ejemplo, enfermedad de Fabry [α -galactosidasa] y enfermedad de Pompe [α -glucosidasa del ácido lisosómico]) y otros trastornos metabólicos, enfisema congénito (α 1-antitripsina), síndrome de Lesch-Nyhan (hipoxantina guanina fosforibosil transferasa), enfermedad de Niemann-Pick (esfingomielinasa), enfermedad de Tay-Sachs (hexosaminidasa A lisosomal), enfermedad de la orina por jarabe de arce (cetoácido deshidrogenasa de cadena ramificada), enfermedades degenerativas de la retina (y otras enfermedades del ojo y la retina; por ejemplo, PDGF para la degeneración macular y/o vasohibina u otros inhibidores de VEGF u otros inhibidores de la angiogénesis para tratar/prevenir trastornos de la retina, por ejemplo, en la diabetes tipo I), enfermedades de órganos sólidos tales como el cerebro (incluida la enfermedad de Parkinson [GDNF], astrocitomas [endostatina, angiostatina y/o ARNi contra VEGF], glioblastomas [endostatina, angiostatina y/o ARNi contra VEGF]), hígado, riñón, corazón, incluida insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad arterial periférica (PAD) (por ejemplo, mediante la administración de un inhibidor de la proteína fosfatasa I (I-1) y sus fragmentos (por ejemplo, I1C), serca2a, proteínas con dedos de zinc que regulan el gen de fosfolambano, BARKct, receptor β 2-adrenérgico, receptor quinasa β 2-adrenérgico (BARK), fosfoinositida-3 quinasa (PI3 quinasa), S100A1, parvalbúmina, adenilil ciclasa tipo 6, una molécula que afecta la inactivación del receptor quinasa tipo 2 acoplado a proteína G, tal como un bARKct constitutivamente activo truncado; calsarcina, ARNi contra fosfolambano; inhibidor de fosfolambano o moléculas dominantes negativas tales como fosfolambano S16E, etc.), artritis (factores de crecimiento similares a la insulina), trastornos articulares (factor 1 y/o 2 de crecimiento similar a la insulina), hiperplasia de la íntima (por ejemplo, mediante la administración de enos, inos), mejorar la supervivencia de trasplantes de corazón (superóxido dismutasa), SIDA (CD4 soluble), atrofia muscular (factor I de crecimiento similar a la insulina), deficiencia renal (eritropoyetina), anemia (eritropoyetina), artritis (factores antiinflamatorios tales como IRAP y el receptor soluble de TNF α), hepatitis (interferón α), deficiencia del receptor de LDL (receptor de LDL), hiperamonemia (ornitina transcarbamilasa), enfermedad de Krabbe (galactocerebrosidasa), enfermedad de Batten, ataxias cerebrales espinales incluyendo SCA1, SCA2 y SCA3, fenilcetonuria (fenilalanina hidroxilasa), enfermedades autoinmunes y similares. La divulgación puede usarse además después del trasplante de órganos para aumentar el éxito del trasplante y/o para reducir los efectos secundarios negativos del trasplante de órganos o terapias complementarias (por ejemplo, administrando agentes inmunosupresores o ácidos nucleicos inhibidores para bloquear la producción de citocinas). Como otro ejemplo, las proteínas morfogénicas óseas (incluyendo BNP 2, 7, etc., RANKL y/o VEGF) se pueden administrar con un aloinjerto óseo, por ejemplo, después de una rotura o extirpación quirúrgica en un paciente con cáncer.

La divulgación también se puede usar para producir células madre pluripotentes inducidas (iPS). Por ejemplo, se puede usar un vector viral de la divulgación para administrar ácido o ácidos nucleicos asociados a células madre en una célula no pluripotente, tal como fibroblastos adultos, células cutáneas, células hepáticas, células renales, células adiposas, células cardíacas, células neurales, células epiteliales, células endoteliales y similares. Se conocen en la técnica ácidos nucleicos que codifican factores asociados con células madre. Ejemplos no limitantes de tales factores asociados con las células madre y la pluripotencia incluyen Oct-3/4, la familia SOX (por ejemplo, SOX1, SOX2, SOX3 y/o SOX15), la familia Klf (por ejemplo, Klf1, Klf2, Klf4 y/o Klf5), la familia Myc (por ejemplo, C-myc, L-myc y/o N-myc), NANOG y/o LIN28.

La divulgación también se puede practicar para tratar y/o prevenir un trastorno metabólico tal como diabetes (por ejemplo, insulina), hemofilia (por ejemplo, factor IX o factor VIII), un trastorno de almacenamiento lisosómico tal como un trastorno de mucopolisacaridosis (por ejemplo, síndrome de Sly [β -glucuronidasa], síndrome de Hurler [α -L-iduronidasa], síndrome de Scheie [α -L-iduronidasa], síndrome de Hurler-Scheie [α -L-iduronidasa], síndrome de Hunter [iduronato sulfatasa], síndrome A de Sanfilippo [heparano sulfamidasa], B [N-acetilglucosaminidasa], C [acetil-CoA: α -glucosaminida acetiltransferasa], D [N-acetilglucosamina 6-sulfatasa], síndrome A de Morquio [galactosa-6-sulfato sulfatasa], B [β -galactosidasa], síndrome Maroteaux-Lamy [N-acetilgalactosamina-4-sulfatasa], etc.), enfermedad de Fabry (α -galactosidasa), enfermedad de Gaucher (glucocerebrosidasa) o un trastorno de almacenamiento de glucógeno (por ejemplo, enfermedad de Pompe; α -glucosidasa del ácido lisosómico).

La transferencia de genes tiene un uso potencial sustancial para comprender y proporcionar terapia para estados patológicos. Hay una serie de enfermedades hereditarias en las que se conocen genes defectuosos y se han clonado. En general, los estados patológicos anteriores se dividen en dos clases: estados de deficiencia, generalmente de enzimas, que generalmente se heredan de manera recesiva, y estados desequilibrados, que pueden involucrar proteínas reguladoras o estructurales, y que generalmente se heredan de manera dominante. Para las enfermedades en estado de deficiencia, la transferencia de genes puede usarse para llevar un gen normal a los tejidos afectados para la terapia de reemplazo, así como para crear modelos animales para la enfermedad usando mutaciones antisentido. Para estados de enfermedad desequilibrados, la transferencia de genes se puede utilizar para crear un estado de enfermedad en un sistema modelo, que luego se puede utilizar en los esfuerzos para contrarrestar el estado de enfermedad. Por lo tanto, los vectores virales de acuerdo con la presente divulgación permiten el tratamiento y/o la prevención de enfermedades genéticas.

Los vectores virales de acuerdo con la presente divulgación también se pueden emplear para proporcionar un ARN funcional a una célula *in vitro* o *in vivo*. La expresión del ARN funcional en la célula, por ejemplo, puede disminuir la expresión de una proteína diana particular por parte de la célula. Por consiguiente, se puede administrar ARN funcional para disminuir la expresión de una proteína particular en un sujeto que lo necesite. También se puede administrar ARN funcional a células *in vitro* para regular la expresión génica y/o la fisiología celular, por ejemplo, para optimizar los sistemas de cultivo de células o tejidos o en métodos de cribado.

Además, los vectores virales de acuerdo con la presente divulgación encuentran uso en métodos de diagnóstico y cribado, mediante los cuales un ácido nucleico de interés se expresa de manera transitoria o estable en un sistema de cultivo celular, o alternativamente, en un modelo animal transgénico.

Los vectores virales de la presente divulgación también se pueden usar para diversos fines no terapéuticos, que incluyen, entre otros, el uso en protocolos para evaluar el direccionamiento de genes, eliminación, transcripción, traducción, etc., como sería evidente para un experto en la técnica. Los vectores virales también se pueden utilizar con el fin de evaluar la seguridad (propagación, toxicidad, inmunogenicidad, etc.). Dichos datos, por ejemplo, son considerados por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos como parte del proceso de aprobación regulatoria antes de la evaluación de la eficacia clínica.

Los vectores virales de la presente divulgación pueden usarse para producir una respuesta inmune en un sujeto. De acuerdo con esto, se puede administrar a un sujeto un vector viral que comprende una secuencia de ácido nucleico heteróloga que codifica un polipéptido inmunogénico, y el sujeto monta una respuesta inmune activa contra el polipéptido inmunogénico. Los polipéptidos inmunogénicos son los descritos anteriormente. Puede producirse una respuesta inmunitaria protectora.

Alternativamente, el vector viral puede administrarse a una célula *ex vivo* y la célula alterada se administra al sujeto. El vector viral que comprende el ácido nucleico heterólogo se introduce en la célula y la célula se administra al sujeto, en la que el ácido nucleico heterólogo que codifica el inmunógeno puede expresarse e inducir una respuesta inmune en el sujeto contra el inmunógeno. En particular, la célula puede ser una célula presentadora de antígenos (por ejemplo, una célula dendrítica).

Una "respuesta inmune activa" o "inmunidad activa" se caracteriza por la "participación de los tejidos y células del huésped después de un encuentro con el inmunógeno". Implica la diferenciación y proliferación de células inmunocompetentes en tejidos linforreticulares, lo que conduce a la síntesis de anticuerpos o el desarrollo de reactividad mediada por células, o ambos. Herbert B. Hershowitz, Immunophysiology: Cell Function and Cellular Interactions in Antibody Formation, en IMMUNOLOGY: BASIC PROCESSES 117 (Joseph A. Bellanti ed., 1985). Dicho de manera alternativa, el huésped monta una respuesta inmune activa después de la exposición a un inmunógeno por infección o por vacunación. La inmunidad activa puede contrastarse con la inmunidad pasiva, que se adquiere mediante la "transferencia de sustancias preformadas (anticuerpo, factor de transferencia, injerto tímico, interleucina-2) de un huésped inmunizado activamente a un huésped no inmune". *Id.*

Una respuesta inmune "protectora" o inmunidad "protectora" como se usa en este documento indica que la respuesta inmune confiere algún beneficio al sujeto porque previene o reduce la incidencia de la enfermedad. Alternativamente, una respuesta inmune protectora o inmunidad protectora puede ser útil en el tratamiento y/o prevención de enfermedades, en particular cáncer o tumores (por ejemplo, previniendo el cáncer o la formación de tumores, provocando la regresión de un cáncer o tumor y/o previniendo metástasis y/o previniendo el crecimiento de nódulos metastásicos). Los efectos protectores pueden ser completos o parciales, siempre que los beneficios del tratamiento superen sus desventajas.

En particular, el vector viral o la célula que comprende el ácido nucleico heterólogo se puede administrar en una cantidad inmunogénicamente eficaz, como se describe a continuación.

Los vectores virales de la presente divulgación también se pueden administrar para inmunoterapia contra el cáncer mediante la administración de un vector viral que exprese uno o más antígenos de células cancerosas (o una molécula

inmunológicamente similar) o cualquier otro inmunógeno que produzca una respuesta inmune contra una célula cancerosa. Para ilustrar, se puede producir una respuesta inmune contra un antígeno de la célula cancerosa en un sujeto administrando un vector viral que comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica el antígeno de la célula cancerosa, por ejemplo, para tratar a un paciente con cáncer y/o para prevenir que el cáncer se desarrolle en el sujeto. El vector viral se puede administrar a un sujeto *in vivo* o mediante el uso de métodos *ex vivo*, como se describe en el presente documento. Alternativamente, el antígeno del cáncer puede expresarse como parte de la cápside del virus o asociarse de otro modo con la cápside del virus (por ejemplo, como se describió anteriormente).

Como otra alternativa, se puede administrar cualquier otro ácido nucleico terapéutico (por ejemplo, ARNi) o polipéptido (por ejemplo, citocina) conocido en la técnica para tratar y/o prevenir el cáncer.

Como se usa en este documento, el término "cáncer" abarca cánceres formadores de tumores. Asimismo, el término "tejido canceroso" abarca tumores. Un "antígeno de células cancerosas" abarca los antígenos tumorales.

El término "cáncer" tiene su significado entendido en la técnica, por ejemplo, un crecimiento incontrolado de tejido que tiene el potencial de extenderse a sitios distantes del cuerpo (es decir, hacer metástasis). Los ejemplos de cánceres incluyen, pero no se limitan a, melanoma, adenocarcinoma, timoma, linfoma (por ejemplo, linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin), sarcoma, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, cáncer de colon, leucemia, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de vejiga, cáncer de riñón, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro y cualquier otro cáncer o afección maligna ahora conocida o identificada posteriormente. La divulgación proporciona un método para tratar y/o prevenir cánceres formadores de tumores.

El término "tumor" también se entiende en la técnica, por ejemplo, como una masa anormal de células indiferenciadas dentro de un organismo multicelular. Los tumores pueden ser malignos o benignos. Los métodos descritos en este documento pueden usarse para prevenir y tratar tumores malignos.

Por los términos "tratar el cáncer", "tratamiento de cáncer" y términos equivalentes se pretende que la gravedad del cáncer se reduzca o al menos se elimine parcialmente y/o la progresión de la enfermedad se ralentice y/o controle y/o la enfermedad se estabiliza. En particular, estos términos indican que la metástasis del cáncer se previene o reduce o al menos se elimina parcialmente y/o que se previene o reduce o al menos se elimina parcialmente el crecimiento de nódulos metastásicos.

Por los términos "prevención del cáncer" o "que previene el cáncer" y términos equivalentes se pretende que los métodos eliminen, al menos parcialmente, o reduzcan y/o retrasen la incidencia y/o la gravedad de la aparición del cáncer. Dicho de forma alternativa, la aparición del cáncer en el sujeto puede reducirse en probabilidad o probabilidad y/o retrasarse.

En particular, las células pueden extraerse de un sujeto con cáncer y ponerse en contacto con un vector viral que exprese un antígeno de células cancerosas de acuerdo con la presente divulgación. A continuación, la célula modificada se administra al sujeto, por lo que se provoca una respuesta inmunitaria contra el antígeno de la célula cancerosa. Este método puede emplearse ventajosamente con sujetos inmunodeprimidos que no pueden montar una respuesta inmune suficiente *in vivo* (es decir, no pueden producir anticuerpos potenciadores en cantidades suficientes).

Se sabe en la técnica que las respuestas inmunitarias pueden potenciarse mediante citocinas inmunomoduladoras (por ejemplo, interferón α , interferón β , interferón γ , interferón ω , interferón τ , interleucina 1 α , interleucina 1 β , interleucina 2, interleucina 3, interleucina 4, interleucina 5, interleucina 6, interleucina 7, interleucina 8, interleucina 9, interleucina 10, interleucina 11, interleucina 12, interleucina 13, interleucina 14, interleucina 18, factor de crecimiento de células B, ligando CD40, factor de necrosis tumoral α , factor de necrosis tumoral β , proteína 1 quimioatrayente de monocitos, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y linfotóxina). Por consiguiente, se pueden administrar citocinas inmunomoduladoras (preferiblemente, citocinas inductoras de CTL) a un sujeto junto con el vector viral.

Las citocinas se pueden administrar mediante cualquier método conocido en la técnica. Se pueden administrar al sujeto citocinas exógenas, o alternativamente, se puede administrar al sujeto un ácido nucleico que codifica una citocina usando un vector adecuado, y la citocina se puede producir *in vivo*.

Sujetos, formulaciones farmacéuticas y modos de administración

Los vectores virales y las cápsides de acuerdo con la presente divulgación encuentran uso en aplicaciones tanto veterinarias como médicas. Los sujetos adecuados incluyen tanto aves como mamíferos. El término "aviar" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, pollos, patos, gansos, codornices, pavos, faisán, loros, periquitos y similares. El término "mamífero" como se usa en este documento incluye, pero no se limita a, humanos, primates no humanos, bovinos, ovinos, caprinos, equinos, felinos, caninos, lagomorfos, etc. Los sujetos humanos incluyen neonatos, infantes, juveniles, adultos y sujetos geriátricos.

El sujeto puede "necesitar" los métodos de la divulgación.

En particular, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un vector viral y/o cápside y/o proteína de la cápside y/o partícula viral de la divulgación en un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, agentes estabilizantes, tampones, vehículos, adyuvantes, diluyentes, etc. Para inyección, el vehículo será típicamente un líquido. Para otros métodos de administración, el vehículo puede ser sólido o líquido. Para la administración por inhalación, el vehículo será respirable y, opcionalmente, puede estar en forma de partículas sólidas o líquidas.

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es tóxico o bien indeseable, es decir, el material se puede administrar a un sujeto sin causar ningún efecto biológico indeseable.

Un aspecto de la presente divulgación es un método para transferir un ácido nucleico a una célula *in vitro*. El vector viral puede introducirse en las células con la multiplicidad apropiada de infección de acuerdo con métodos de transducción estándar adecuados para las células diana particulares. Los títulos del vector viral a administrar pueden variar, dependiendo del tipo y número de células diana, y del vector viral particular, y pueden ser determinados por los expertos en la técnica sin una experimentación indebida. Se pueden introducir en la célula al menos aproximadamente 10^3 unidades infecciosas, opcionalmente al menos aproximadamente 10^5 unidades infecciosas.

La célula o células en las que se introduce el vector viral pueden ser de cualquier tipo, incluidas, entre otras, células neurales (incluidas células de los sistemas nerviosos central y periférico, en particular, células cerebrales tales como neuronas y oligodendrocitos), células pulmonares, células del ojo (incluidas células retinianas, epitelio pigmentario de la retina y células corneales), células epiteliales (por ejemplo, células epiteliales intestinales y respiratorias), células musculares (por ejemplo, células del músculo esquelético, células del músculo cardíaco, células del músculo liso y/o células del músculo del diafragma), células dendríticas, células pancreáticas (incluidas las células de los islotes), células hepáticas, células miocárdicas, células óseas (por ejemplo, células madre de la médula ósea), células madre hematopoyéticas, células del bazo, queratinocitos, fibroblastos, células endoteliales, células de próstata, células germinales y similares. La célula puede ser cualquier célula progenitora. Como posibilidad adicional, la célula puede ser una célula madre (por ejemplo, célula madre neural, célula madre hepática). Como otra alternativa más, la célula puede ser una célula cancerosa o tumoral. Además, la célula puede ser de cualquier especie de origen, como se indicó anteriormente.

El vector viral se puede introducir en células *in vitro* con el fin de administrar la célula modificada a un sujeto. En particular, las células pueden haber sido extraídas de un sujeto, el vector viral se introduce en el mismo y luego las células se administran de nuevo al sujeto. En la técnica se conocen métodos para extraer células del sujeto para su manipulación *ex vivo*, seguido de la introducción de nuevo en el sujeto (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 5.399.346). Alternativamente, el vector viral recombinante puede introducirse en células de un sujeto donante, en células cultivadas o en células de cualquier otra fuente adecuada, y las células se administran a un sujeto que lo necesite (es decir, un sujeto "receptor").

Las células adecuadas para el suministro de ácido nucleico *ex vivo* son las descritas anteriormente. Las dosis de las células para administrar a un sujeto variarán según la edad, el estado y la especie del sujeto, el tipo de célula, el ácido nucleico que expresa la célula, el modo de administración y similares. Típicamente, se administrarán al menos alrededor de 10^2 a alrededor de 10^8 células o al menos alrededor de 10^3 a alrededor de 10^6 células por dosis en un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, las células transducidas con el vector viral pueden administrarse al sujeto en una cantidad eficaz para el tratamiento o eficaz para la prevención en combinación con un vehículo farmacéutico.

El vector viral puede introducirse en una célula y la célula puede administrarse a un sujeto para provocar una respuesta inmunogénica contra el polipéptido administrado (por ejemplo, expresado como un transgén o en la cápside). Normalmente, se administra una cantidad de células que expresan una cantidad inmunogénicamente eficaz del polipéptido en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad inmunogénicamente eficaz" es una cantidad del polipéptido expresado que es suficiente para provocar una respuesta inmune activa contra el polipéptido en el sujeto al que se administra la formulación farmacéutica. En particular, la dosis es suficiente para producir una respuesta inmunitaria protectora (como se definió anteriormente). El grado de protección conferido no necesita ser completo o permanente, siempre que los beneficios de administrar el polipéptido inmunogénico superen cualquier desventaja del mismo.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona un método para administrar un ácido nucleico a una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con el vector viral, la partícula de virus y/o la composición de esta divulgación.

Se describe adicionalmente en el presente documento un método para administrar el vector viral, la partícula de virus y/o la cápside de virus de esta descripción a un sujeto. Por lo tanto, la presente divulgación también proporciona un método para administrar un ácido nucleico a un sujeto, que comprende administrar al sujeto una partícula de virus, un vector viral y/o una composición de esta divulgación. La administración de los vectores virales, partículas de virus y/o

cápsides de acuerdo con la presente divulgación a un sujeto humano o un animal que lo necesite puede ser por cualquier medio conocido en la técnica. Opcionalmente, el vector viral, la partícula de virus y/o la cápside se administra en una dosis eficaz de tratamiento o de prevención eficaz en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Los vectores virales y/o las cápsides de la divulgación se pueden administrar además para provocar una respuesta inmunogénica (por ejemplo, como una vacuna). Normalmente, las composiciones inmunogénicas de la presente divulgación comprenden una cantidad inmunogénicamente eficaz de vector viral y/o cápside en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Opcionalmente, la dosis es suficiente para producir una respuesta inmunitaria protectora (como se definió anteriormente). El grado de protección conferido no necesita ser completo o permanente, siempre que los beneficios de administrar el polipéptido inmunogénico superen cualquier desventaja del mismo. Los sujetos e inmunógenos son como se describió anteriormente.

15 Las dosis del vector viral y/o cápside que se administrarán a un sujeto dependen del modo de administración, la enfermedad o afección a tratar y/o prevenir, la afección del sujeto individual, el vector viral o cápside particular, y el ácido nucleico que se va a administrar, y similares, y se puede determinar de manera rutinaria. Ejemplos de dosis para lograr efectos terapéuticos son títulos de al menos aproximadamente 10^5 , 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} , 10^{13} , 10^{14} , 10^{15} unidades de transducción, opcionalmente alrededor de 10^8 - 10^{13} unidades de transducción.

20 En particular, se puede emplear más de una administración (por ejemplo, dos, tres, cuatro o más administraciones) para lograr el nivel deseado de expresión génica durante un período de varios intervalos, por ejemplo, diario, semanal, mensual, anual, etc.

25 Los ejemplos de modos de administración incluyen oral, rectal, transmucosa, intranasal, inhalación (por ejemplo, mediante un aerosol), bucal (por ejemplo, sublingual), vaginal, intratecal, intraocular, transdérmica, *in útero* (o *in ovo*), parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intradérmica, intramuscular [incluida la administración al músculo esquelético, diafragma y/o cardíaco], intradérmica, intrapleural, intracerebral e intraarticular), tópica (por ejemplo, a las superficies de la piel y mucosas, incluidas las superficies de las vías respiratorias, y administración transdérmica), intralinfática y similares, así como inyección directa en tejidos u órganos (por ejemplo, en el hígado, músculo esquelético, músculo cardíaco, músculo del diafragma o cerebro). La administración también puede ser a un tumor (por ejemplo, en o cerca de un tumor o un ganglio linfático). La ruta más adecuada en cualquier caso dependerá de la naturaleza y gravedad de la afección que se esté tratando y/o previniendo y de la naturaleza del vector particular que se esté utilizando.

35 La administración al músculo esquelético de acuerdo con la presente divulgación incluye, pero no se limita a, la administración al músculo esquelético en las extremidades (por ejemplo, brazo superior, antebrazo, pierna superior y/o pierna inferior), espalda, cuello, cabeza (por ejemplo, lengua), tórax, abdomen, pelvis/perineo y/o dedos. Los músculos esqueléticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, abductor digiti minimi (en la mano), abductor digiti minimi (en el pie), abductor hallucis, abductor ossis metatarsi quinti, abductor pollicis brevis, abductor pollicis longus, adductor brevis, adductor hallucis, adductor longus, adductor magnus, adductor pollicis, anconeus, anterior scalene, articularis genus, biceps brachii, biceps femoris, brachialis, brachioradialis, buccinator, coracobrachialis, corrugator supercillii, deltoid, depressor anguli oris, depressor labii inferioris, digastric, dorsal interossei (en la mano), dorsal interossei (en el pie), extensor carpi radialis brevis, extensor carpi radialis longus, extensor carpi ulnaris, extensor digiti minimi, extensor digitorum, extensor digitorum brevis, extensor digitorum longus, extensor hallucis brevis, extensor hallucis longus, extensor indicis, extensor pollicis brevis, extensor pollicis longus, flexor carpi radialis, flexor carpi ulnaris, flexor digiti minimi brevis (en la mano), flexor digiti minimi brevis (en el pie), flexor digitorum brevis, flexor digitorum longus, flexor digitorum profundus, flexor digitorum superficialis, flexor hallucis brevis, flexor hallucis longus, flexor pollicis brevis, flexor pollicis longus, frontalis, gastrocnemius, geniohyoid, gluteus maximus, gluteus medius, gluteus minimus, gracilis, iliocostalis cervicis, iliocostalis lumborum, iliocostalis thoracis, iliacus, inferior gemellus, inferior oblique, inferior rectus, infraspinatus, interspinalis, intertransversi, lateral pterygoid, lateral rectus, latissimus dorsi, levator anguli oris, levator labii superioris, levator labii superioris alaeque nasi, levator palpebrae superioris, levator scapulae, long rotators, longissimus capitis, longissimus cervicis, longissimus thoracis, longus capitis, longus colli, lumbricals (en la mano), lumbricals (en el pie), masseter, medial pterygoid, medial rectus, middle scalene, multifidus, mylohyoid, obliquus capitis inferior, obliquus capitis superior, obturator externus, obturator internus, occipitalis, omohyoid, opponens digiti minimi, opponens pollicis, orbicularis oculi, orbicularis oris, palmar interossei, palmaris brevis, palmaris longus, pectineus, pectoralis major, pectoralis minor, peroneus brevis, peroneus longus, peroneus tertius, piriformis, plantar interossei, plantaris, platysma, popliteus, posterior scalene, pronator quadratus, pronator teres, psoas major, quadratus femoris, quadratus plantae, rectus capitis anterior, rectus capitis lateralis, rectus capitis posterior major, rectus capitis posterior minor, rectus femoris, rhomboid major, rhomboid minor, risorius, sartorius, scalenus minimus, semimembranosus, semispinalis capitis, semispinalis cervicis, semispinalis thoracis, semitendinosus, serratus anterior, rotadores cortos, soleus, spinalis capitis, spinalis cervicis, spinalis thoracis, splenius capitis, splenius cervicis, sternocleidomastoid, sternohyoid, sternothyroid, stylohyoid, subclavius, subscapularis, superior gemellus, superior oblique, superior rectus, supinator, supraspinatus, temporalis, tensor fascia lata, teres major, teres minor, thoracis, thyrohyoid, tibialis anterior, tibialis posterior, trapezius, triceps brachii, vastus intermedius, vastus lateralis, vastus medialis, zygomaticus major, y zygomaticus minor, y cualquier otro músculo esquelético adecuado como se conoce en la técnica.

El vector y/o la cápside viral se pueden administrar al músculo esquelético mediante administración intravenosa, administración intraarterial, administración intraperitoneal, perfusión de extremidades (opcionalmente, perfusión de extremidades aisladas de una pierna y/o brazo; véase, por ejemplo, Arruda et al., (2005) Blood 105: 3458-3464) y/o inyección intramuscular directa. En particular, el vector viral y/o la cápside pueden administrarse a una extremidad (brazo y/o pierna) de un sujeto (por ejemplo, un sujeto con distrofia muscular tal como DMD) por perfusión de extremidades, perfusión de extremidades opcionalmente aislada (por ejemplo, por administración intravenosa o intraarticular). Los vectores virales y/o cápsides de la divulgación se pueden administrar ventajosamente sin emplear técnicas "hidrodinámicas". La administración al tejido (por ejemplo, al músculo) de los vectores de la técnica anterior a menudo se mejora mediante técnicas hidrodinámicas (por ejemplo, administración intravenosa/intravenosa en un gran volumen), que aumentan la presión en la vasculatura y facilitan la capacidad del vector para cruzar la barrera de células endoteliales. En particular, los vectores virales y/o cápsides de la divulgación se pueden administrar en ausencia de técnicas hidrodinámicas tales como infusiones de alto volumen y/o presión intravascular elevada (por ejemplo, presión sistólica mayor que la normal, por ejemplo, menor o igual a un aumento del 5%, 10%, 15%, 20%, 25% en la presión intravascular sobre la presión sistólica normal). Dichos métodos pueden reducir o evitar los efectos secundarios asociados con técnicas hidrodinámicas tales como edema, daño nervioso y/o síndrome compartimental.

La administración al músculo cardíaco incluye la administración a la aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo izquierdo, ventrículo derecho y/o tabique. El vector viral y/o la cápside pueden administrarse al músculo cardíaco mediante administración intravenosa, administración intraarterial tal como administración intraaórtica, inyección cardíaca directa (por ejemplo, en la aurícula izquierda, aurícula derecha, ventrículo izquierdo, ventrículo derecho) y/o perfusión de arterias coronarias.

La administración al músculo del diafragma puede realizarse mediante cualquier método adecuado, incluida la administración intravenosa, la administración intraarterial y/o la administración intraperitoneal.

La administración a un tejido diana también se puede lograr administrando un depósito que comprende el vector y/o la cápside viral. Un depósito que comprende el vector y/o la cápside viral puede implantarse en tejido de músculo esquelético, cardíaco y/o del diafragma o el tejido puede ponerse en contacto con una película u otra matriz que comprenda el vector y/o la cápside viral. Tales matrices o sustratos implantables se describen en la patente de los Estados Unidos No. 7.201.898.

En particular, un vector viral y/o cápside de virus de acuerdo con la presente divulgación se puede administrar al músculo esquelético, al músculo del diafragma y/o al músculo cardíaco (por ejemplo, para tratar y/o prevenir distrofia muscular, enfermedad cardíaca [por ejemplo, PAD o insuficiencia cardíaca congestiva]).

La divulgación puede usarse para tratar y/o prevenir trastornos del músculo esquelético, cardíaco y/o del diafragma.

La divulgación puede proporcionar un método para tratar y/o prevenir la distrofia muscular en un sujeto que lo necesite, comprendiendo el método: administrar una cantidad eficaz de tratamiento o prevención de un vector viral de la divulgación a un sujeto mamífero, en el que el vector viral comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica distrofina, una minidistrofina, una microdistrofina, propéptido de miostatina, folistatina, receptor soluble de activina tipo II, IGF-1, polipéptidos antiinflamatorios tales como el mutante dominante I κ B, sarcospan, utrofina, una microdistrofina, laminina α 2, sarcoglicano α , sarcoglicano β , sarcoglicano γ , sarcoglicano δ , IGF-1, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo contra miostatina o propéptido de miostatina y/o ARNi contra miostatina. En particular, el vector viral se puede administrar al músculo esquelético, diafragma y/o cardíaco como se describe en otra parte del presente documento.

Alternativamente, la divulgación se puede practicar para administrar un ácido nucleico al músculo esquelético, cardíaco o del diafragma, que se usa como plataforma para la producción de un polipéptido (por ejemplo, una enzima) o ARN funcional (por ejemplo, ARNi, microARN, ARN antisentido) que normalmente circula en la sangre o para el suministro sistémico a otros tejidos para tratar o prevenir un trastorno (por ejemplo, un trastorno metabólico, tal como diabetes [por ejemplo, insulina], hemofilia [por ejemplo, factor IX o factor VIII], un trastorno de mucopolisacáridos [por ejemplo, síndrome de Sly, síndrome de Hurler, síndrome de Scheie, síndrome de Hurler-Scheie, síndrome de Hunter, síndrome A, B, C, D de Sanfilippo, síndrome de Morquio, síndrome de Maroteaux-Lamy, etc.] o un trastorno de almacenamiento lisosómico como la enfermedad de Gaucher [glucocerebrosidasa] o la enfermedad de Fabry [α -galactosidasa A] o un trastorno de almacenamiento de glucógeno como la enfermedad de Pompe [α -glucosidasa del ácido lisosómico]). En este documento se describen otras proteínas adecuadas para tratar y/o prevenir trastornos metabólicos. El uso del músculo como plataforma para expresar un ácido nucleico de interés se describe en la publicación de patente de los Estados Unidos US 2002/019218.

Por lo tanto, la divulgación abarca además un método para tratar y/o prevenir un trastorno metabólico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método: administrar una cantidad eficaz de tratamiento o prevención de un vector viral de la divulgación al músculo esquelético de un sujeto, en el que el vector viral comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica un polipéptido, en el que el trastorno metabólico es el resultado de una deficiencia y/o defecto en el polipéptido. En este documento se describen trastornos metabólicos ilustrativos y ácidos nucleicos heterólogos que codifican polipéptidos. Opcionalmente, el polipéptido se secreta (por ejemplo, un polipéptido que es un polipéptido

secretado en su estado nativo o que ha sido modificado para ser secretado, por ejemplo, mediante asociación operativa con una secuencia señal secretora como se conoce en la técnica). Sin estar limitado por ninguna teoría en particular, la administración al músculo esquelético puede dar como resultado la secreción del polipéptido en la circulación sistémica y el suministro al tejido o tejidos diana. Los métodos para administrar vectores virales al músculo esquelético se describen con más detalle en el presente documento.

La divulgación también se puede poner en práctica para producir ARN antisentido, ARNi u otro ARN funcional (por ejemplo, una ribozima) para la administración sistémica.

La divulgación también proporciona un método para tratar y/o prevenir la insuficiencia cardíaca congénita o PAD en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz para el tratamiento o la prevención de un vector viral de la divulgación a un sujeto mamífero, en el que el vector viral comprende un ácido nucleico heterólogo que codifica, por ejemplo, un endorretículo sarcoplásmico Ca^{2+} -ATPasa (SERCA2a), un factor angiogénico, inhibidora de fosfatasa I (I-1) y fragmentos del mismo (por ejemplo, I1C), ARNi contra fosfolambano; una molécula inhibidora o dominante negativa de fosfolambano tal como fosfolambano S16E, una proteína con dedo de zinc que regula el gen del fosfolambano, el receptor β 2-adrenérgico, el receptor quinasa β 2-adrenérgico (BARK), la quinasa PI3, calsarcano, un inhibidor del receptor quinasa β -adrenérgico (β ARKct), inhibidor 1 de la proteína fosfatasa 1 y fragmentos de la misma (por ejemplo, I1C), S100A1, parvalbúmina, adenilil ciclasa tipo 6, una molécula que efectúa la eliminación del receptor quinasa tipo 2 acoplado a proteína G, tal como un β ARKct constitutivamente activo truncado, Pim 1, PGC-1 α , SOD-1, SOD-2, EC-SOD, Caliceína, HIF, timosina- β 4, mir-1, mir-133, mir-206, mir-208 y/o mir-26a.

Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en líquido antes de la inyección, o como emulsiones. Alternativamente, se puede administrar el vector viral y/o las cápsides de virus de la divulgación de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, en una formulación de liberación prolongada o de depósito. Además, el vector y/o la cápside viral del virus se pueden administrar adheridos a una matriz implantable quirúrgicamente (por ejemplo, como se describe en la publicación de patente de los Estados Unidos US-2004-0013645-A1).

Los vectores virales y/o cápsides de virus descritos en este documento se pueden administrar a los pulmones de un sujeto por cualquier medio adecuado, opcionalmente administrando una suspensión en aerosol de partículas respirables que comprenden los vectores virales y/o las cápsides de virus, que el sujeto inhala. Las partículas respirables pueden ser líquidas o sólidas. Los aerosoles de partículas líquidas que comprenden los vectores virales y/o las cápsides de virus se pueden producir por cualquier medio adecuado, tal como con un nebulizador de aerosol impulsado por presión o un nebulizador ultrasónico, como es conocido por los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 4.501.729. Los aerosoles de partículas sólidas que comprenden los vectores virales y/o las cápsides pueden producirse igualmente con cualquier generador de aerosol de medicamento en partículas sólidas, mediante técnicas conocidas en la técnica farmacéutica.

Los vectores virales y las cápsides de virus se pueden administrar a tejidos del SNC (por ejemplo, cerebro, ojo) y pueden resultar ventajosamente en una distribución más amplia del vector viral o de la cápside de la que se observaría en ausencia de la presente divulgación.

En particular, los vectores de administración de la divulgación se pueden administrar para tratar enfermedades del SNC, que incluyen trastornos genéticos, trastornos neurodegenerativos, trastornos psiquiátricos y tumores. Enfermedades ilustrativas del SNC incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Canavan, enfermedad de Leigh, enfermedad de Refsum, síndrome de Tourette, esclerosis lateral primaria, esclerosis lateral amiotrófica, atrofia muscular progresiva, enfermedad de Pick, distrofia muscular, esclerosis múltiple, miastenia gravis, enfermedad de Binswanger, traumatismo debido a lesión en la médula espinal o en la cabeza, enfermedad de Tay Sachs, enfermedad de Lesch-Nyan, epilepsia, infartos cerebrales, trastornos psiquiátricos que incluyen trastornos del estado de ánimo (por ejemplo, depresión, trastorno afectivo bipolar, trastorno afectivo persistente, trastorno secundario del estado de ánimo), esquizofrenia, dependencia de drogas (por ejemplo, alcoholismo y otras dependencias de sustancias), neurosis (por ejemplo, ansiedad, trastorno obsesivo, trastorno somatomorfo, trastorno disociativo, duelo, depresión posparto), psicosis (por ejemplo, alucinaciones y delirios), demencia, paranoia, trastorno por déficit de atención, trastornos psicosexuales, trastornos del sueño, trastornos por dolor, trastornos de alimentación o de peso (por ejemplo, obesidad, caquexia, anorexia nerviosa y bulimia) y cánceres y tumores (por ejemplo, tumores pituitarios) del SNC.

Los trastornos del SNC incluyen trastornos oftálmicos que involucran la retina, el tracto posterior y el nervio óptico (por ejemplo, retinitis pigmentosa, retinopatía diabética y otras enfermedades degenerativas de la retina, uveítis, degeneración macular relacionada con la edad, glaucoma).

La mayoría, si no todas, las enfermedades y trastornos oftálmicos están asociados con uno o más de tres tipos de indicaciones: (1) angiogénesis, (2) inflamación y (3) degeneración. Los vectores de administración de la presente divulgación se pueden emplear para administrar factores anti-angiogénicos; factores antiinflamatorios; factores que retardan la degeneración celular, promueven la conservación de células o promueven el crecimiento celular y combinaciones de los anteriores.

- 5 La retinopatía diabética, por ejemplo, se caracteriza por angiogénesis. La retinopatía diabética se puede tratar administrando uno o más factores anti-angiogénicos intraocularmente (por ejemplo, en el vítreo) o periocularmente (por ejemplo, en la región de sub-Tenon). También pueden coadministrarse uno o más factores neurotróficos, intraocularmente (por ejemplo, intravítreamente) o periocularmente.
- 10 La uveítis implica inflamación. Se pueden administrar uno o más factores antiinflamatorios mediante administración intraocular (por ejemplo, vítreo o cámara anterior) de un vector de administración de la divulgación.
- 15 La retinitis pigmentosa, en comparación, se caracteriza por degeneración de la retina. La retinitis pigmentosa se puede tratar por vía intraocular (por ejemplo, administración vítreo) de un vector de administración que codifica uno o más factores neurotróficos.
- 20 La degeneración macular relacionada con la edad implica tanto angiogénesis como degeneración retiniana. Este trastorno puede tratarse administrando los vectores de suministro de la invención que codifican uno o más factores neurotróficos por vía intraocular (por ejemplo, vítreo) y/o uno o más factores anti-angiogénicos por vía intraocular o periocular (por ejemplo, en la región de sub-Tenon).
- 25 El glaucoma se caracteriza por un aumento de la presión ocular y la pérdida de células ganglionares de la retina. Los tratamientos para el glaucoma incluyen la administración de uno o más agentes neuroprotectores que protegen a las células del daño excitotóxico usando los vectores de administración de la invención. Dichos agentes incluyen antagonistas de N-metil-D-aspartato (NMDA), citocinas y factores neurotróficos, administrados intraocularmente, opcionalmente intravítreamente.
- 30 La presente divulgación puede usarse para tratar convulsiones, por ejemplo, para reducir el inicio, la incidencia o la gravedad de las convulsiones. La eficacia de un tratamiento terapéutico para las convulsiones puede evaluarse por medios conductuales (por ejemplo, temblores, tics en los ojos o la boca) y/o electrográficos (la mayoría de las convulsiones tienen anomalías electrográficas características). Por lo tanto, la divulgación también se puede utilizar para tratar la epilepsia, que se caracteriza por múltiples convulsiones a lo largo del tiempo.
- 35 La somatostatina (o un fragmento activo de la misma) se puede administrar al cerebro usando un vector de administración de la divulgación para tratar un tumor pituitario. De acuerdo con esto, el vector de administración que codifica la somatostatina (o un fragmento activo de la misma) se administra mediante microinfusión en la pituitaria. Asimismo, dicho tratamiento se puede utilizar para tratar la acromegalia (secreción anormal de la hormona del crecimiento de la pituitaria). Las secuencias de ácido nucleico (por ejemplo, GenBank acceso No. J00306) y aminoácidos (por ejemplo, GenBank acceso No. P01166; contiene péptidos activos procesados de somatostatina 28 y somatostatina 14) de somatostatinas conocidas en la técnica.
- 40 En particular, el vector puede comprender una señal secretora como se describe en la patente de los Estados Unidos No. 7.071.172.
- 45 El vector y/o la cápside viral de virus se pueden administrar al SNC (por ejemplo, al cerebro o al ojo). El vector viral y/o la cápside pueden introducirse en la médula espinal, tronco del encéfalo (bulbo raquídeo, protuberancia), cerebro medio (hipotálamo, tálamo, epitálamo, glándula pituitaria, sustancia negra, glándula pineal), cerebelo, telencéfalo (cuerpo estriado, cerebro incluidos los lóbulos occipital, temporal, parietal y frontal, corteza, ganglios basales, hipocampo y portaamígdala), sistema límbico, neocorteza, cuerpo estriado, cerebro y colículo inferior. El vector y/o la cápside viral también se pueden administrar a diferentes regiones del ojo tal como la retina, la córnea y/o el nervio óptico.
- 50 El vector y/o la cápside viral pueden administrarse en el líquido cerebroespinal (por ejemplo, mediante punción lumbar) para una administración más dispersa del vector de administración. El vector y/o la cápside del virus pueden administrarse además por vía intravascular al SNC en situaciones en las que se ha perturbado la barrera hematoencefálica (por ejemplo, tumor cerebral o infarto cerebral).
- 55 El vector y/o la cápside viral se pueden administrar a la región o regiones deseadas del SNC por cualquier vía conocida en la técnica, que incluye, entre otras, intratecal, intraocular, intracerebral, intraventricular, intravenosa (por ejemplo, en presencia de un azúcar tal como manitol), intranasal, intraaural, intraocular (por ejemplo, intravítrea, subretinal, cámara anterior) y periocular (por ejemplo, región de sub-Tenon) así como administración intramuscular con suministro retrógrado a las neuronas motoras.
- 60 En particular, el vector y/o la cápside viral se pueden administrar en una formulación líquida mediante inyección directa (por ejemplo, inyección estereotáctica) en la región o compartimento deseado en el SNC. El vector y/o la cápside viral pueden proporcionarse mediante aplicación tópica en la región deseada o mediante administración intranasal de una formulación en aerosol. La administración en el ojo puede ser mediante la aplicación tópica de gotitas líquidas. Como alternativa adicional, el vector y/o la cápside viral se pueden administrar como una formulación sólida de liberación
- 65 lenta (véase, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No. 7.201.898).

El vector viral se puede usar para el transporte retrógrado para tratar y/o prevenir enfermedades y trastornos que involucran neuronas motoras (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica (ALS); atrofia muscular espinal (SMA), etc.). Por ejemplo, el vector viral se puede administrar al tejido muscular desde el que puede migrar a las neuronas.

- 5 Habiendo descrito la presente invención, la misma se explicará con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que se incluyen en el presente documento únicamente con fines ilustrativos.

Ejemplos

- 10 Ejemplo 1. Modificación y selección combinatoria de vectores de AAV que evaden los anticuerpos (clones 1-26 de AAV1e)

15 El método para generar mutantes de AAVe que evaden anticuerpos es el siguiente. En la Figura 1 se proporciona una descripción esquemática general del enfoque. Como ejemplo, la primera etapa implica la identificación de epítomos antigénicos tridimensionales conformacionales en la superficie de la cápside de AAV a partir de microscopía crioelectrónica. Los residuos seleccionados dentro de motivos antigénicos se someten luego a mutagénesis usando cebadores degenerados con cada codón sustituido por nucleótidos NNK y fragmentos de genes combinados mediante ensamblaje de Gibson y/o PCR de múltiples etapas. Los genes que codifican la cápside que contienen una biblioteca degenerada de motivos antigénicos mutados se clonan en un genoma de AAV de tipo silvestre para reemplazar la secuencia de ADN que codifica Cap original produciendo una biblioteca de plásmidos. A continuación, las bibliotecas de plásmidos se transfectan en líneas celulares productoras 293 para generar bibliotecas de cápside de AAV, que luego pueden someterse a selección. La generación exitosa de bibliotecas de AAV se confirma mediante secuenciación de ADN (Figura 2). Para seleccionar nuevas cepas de AAV que pueden escapar de los anticuerpos neutralizantes (NAb), las bibliotecas de AAV se someten a múltiples rondas de infección en células o tejidos específicos en presencia de un virus auxiliar tal como el adenovirus con o sin diferentes anticuerpos monoclonales, anticuerpos policlonales o suero que contiene anticuerpos anti-AAV. Los lisados celulares recolectados de al menos una ronda de infección y replicación exitosas se secuencian para identificar aislados de AAV individuales que escapan a la neutralización del anticuerpo.

20 Como ejemplo específico no limitativo, los motivos antigénicos comunes en la proteína de la cápside de AAV1 (VP1) se sometieron a mutagénesis como se describió anteriormente. A continuación, las bibliotecas degeneradas se sometieron a infección en células endoteliales en cultivo durante cinco ciclos de infección y replicación. Las células se infectaron con bibliotecas de AAV1 el día 0, se infectaron con adenovirus el día 1 y se obtuvieron lisados celulares, así como el sobrenadante el día 7 después de la infección para repetir el ciclo de infección y replicación. Este procedimiento se repitió cinco veces, después de lo cual, de quince a veinte clones aislados de cada biblioteca se sometieron a análisis de secuencia de ADN (Figura 2). Cada secuencia única se etiquetó como AAV1e (# número), en la que el número representa el aislado clonal específico (Tablas 6.1 a 6.4).

30 Para la validación de mutantes de AAV1e y su capacidad para escapar de la neutralización, se diluyeron en serie anticuerpos neutralizantes de AAV1, 4E4 (Figura 3 superior) y 5H7 (Figura 3 inferior) en DMEM + FBS al 5% en una placa de 96 pocillos. Se añadieron clones AAV1 y AAV1e que empaquetaban un casete CBA-Luc (5e7vg/pocillo) y se incubaron con anticuerpo en una placa de 96 pocillos durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron células 293 (4e5 células/pocillo) a la mezcla de virus + anticuerpo y se incubaron a 37 °C, en incubadora de CO₂ al 5% durante 48 h. El volumen final de la mezcla de anticuerpos, virus y células es de 100 µl. Luego se descartó el medio de los pocillos individuales y se reemplazó con 25 µl de tampón de lisis pasivo. Después de 30 min de incubación a temperatura ambiente, se añadieron 25 µl de luciferina y se ensayó la expresión del transgén indicador (eficacia de transducción) usando un iluminómetro Victor3.

45 Para la validación de mutantes de AAV1e en modelos de ratón *in vivo* (Figura 4), se incubó previamente una dosis de 1e9vg/µl con anticuerpos neutralizantes 4E4 (1:500) o 5H7 (1:10), o con PBS durante 1h a temperatura ambiente. A cada ratón (6 - 8 semanas de edad, BALB/c, hembra) se le inyectaron 20 µl de la mezcla de virus y anticuerpo en cada músculo gastrocnemio de la pata trasera (2-10 gv/pata) mediante una inyección intramuscular.

50 Se anestesió a los ratones con isoflurano y se les inyectó 150 µl de RediJect D-luciferina por vía intraperitoneal (IP) a diferentes intervalos de tiempo para la formación de imágenes de animales vivos y la expresión del indicador de luciferasa. Se obtuvieron imágenes de las actividades de luciferasa de cada ratón 1 minuto después de la inyección usando un sistema Xenogen IVIS Lumina®. Se realizaron imágenes de luciferasa de animales vivos 1 semana y 4 semanas después de la inyección y se cuantificaron las actividades de luciferasa para determinar las diferencias en la capacidad de los clones AAV1e para evadir los anticuerpos neutralizantes (Figura 4).

55 Para mejorar aún más las propiedades de evasión de anticuerpos, las mutaciones descubiertas en los clones AAV1e se combinaron en cápsides para generar nuevas cepas de AAV1e (clones 18 a 20). Estos clones se sometieron a ensayos de transducción *in vitro* con el fin de determinar su capacidad para evadir la neutralización de anticuerpos. Los clones AAV1e18 - 20 demostraron la capacidad de escapar tanto de los anticuerpos monoclonales contra AAV1 como de la muestra de suero humano que contiene anticuerpos policlonales (Figura 5).

Ejemplo 2. Modificación racional de vectores de AAV que evaden anticuerpos (AAV1e serie 27-36, AAV9e1 y AAV9e2)

Es probable que los actuales vectores de AAV WT tengan anticuerpos preexistentes dirigidos contra la superficie de la cápside, lo que evita una transducción eficaz. Los vectores de esta invención superan estas limitaciones.

5 Esta invención proporciona variantes de escape de anticuerpos de AAV que retienen la eficacia de la transducción. Están modificados para superar las respuestas de anticuerpos preexistentes con base en los sitios de interacción de la cápside y las estructuras de la cápside-anticuerpo, y se pueden modificar además para atacar tejidos específicos.

10 Se ha diseñado AAV1, así como variantes de AAV9 para escapar de la unión monoclonal de la cápside anti-AAV y la neutralización del anticuerpo del huésped con base en la información del epítipo antigénico obtenida a partir de la caracterización estructural tridimensional de las cápsides de AAV, los sitios de unión del receptor y las estructuras del complejo de AAV-anticuerpo determinadas por microscopía crioelectrónica y reconstrucción de imágenes. Estos
15 vectores contienen alteraciones de aminoácidos en regiones variables de la cápside, que se han establecido como motivos antigénicos comunes (CAM; Tabla 5). Los residuos de aminoácidos dentro de estas CAM se han modificado para generar nuevas cepas de AAV que pueden escapar de los anticuerpos neutralizantes (serie AAVe) con el fin de superar la inmunidad preexistente (Tablas 7 y 8), que se ha informado que es perjudicial para la eficacia de la transducción de AAV en estudios preclínicos en animales y en ensayos clínicos en humanos. Se han probado los
20 mutantes descritos en este documento y se han observado, utilizando enfoques bioquímicos que incluyen transferencias de puntos y ELISA (Figuras 6, 7, 9 y 11), que estos mutantes escapan al reconocimiento de los anticuerpos dirigidos a la cápside parental, escapan a la neutralización en presencia de anticuerpos anti-cápside (Figuras 8 y 10), y muestran un reconocimiento significativamente reducido por los sueros obtenidos de pacientes que participan en un ensayo clínico que utiliza AAV1 como vector de administración de genes (Figura 10).

TABLA 5
 Listado representativo de motivos antigénicos comunes (CAM) encontrados en diferentes serotipos y aislados de AAV (se muestran diferentes residuos de aminoácidos y la respectiva numeración de VPI de residuos)

	CAM1 (SEQ ID NO:)	CAM3 (SEQ ID NO:)	CAM4-1 (SEQ ID NO:)	CAM4-2	CAM5 (SEQ ID NO:)
AAV1	262-SASTGAS-268 (303)	370-VFMIPQYGYL-379 (304)	451-NQSGSAQNK-459 (305)	472-SV-473	493-KTDNNSN-500 (306)
AAV2	262-SQSGAS-267 (311)	369-VFMVPQYGYL-378 (312)	450-TPSGTTTQS-458 (313)	471-RD-472	492-SADNNSL-499 (314)
AAV3	262-SQSGAS-267 (319)	369-VFMVPQYGYL-378 (320)	451-TTSGTTNQS-459 (321)	472-SL-473	493-ANDNNSN-500 (322)
AAV4	253-RLGESLQS-260 (327)	360-VFMVPQYGYC-369 (328)	445-GTTLNAGTA-453 (329)	466-SN-467	487-AQNQYKIPATGS-498 (330)
AAV5	249-EIKSGSVDGS-258 (335)	360-VFTLPQYGYA-369 (336)	440-STNNIGGVQ-448 (337)	458-AN-459	479-SGVNRAS-483 (338)
AAV6	262-SASTGAS-268 (343)	370-VFMIPQYGYL-379 (344)	451-NQSGSAQNK-459 (345)	472-SV-473	493-KTDNNSN-500 (346)
AAV7	263-SETAGST-269 (351)	371-VFMIPQYGYL-380 (352)	453-NPGGTAGNR-461 (353)	474-AE-475	495-LDQNNNSN-502 (354)
AAV8	263-NGTSGGAT-270 (359)	372-VFMIPQYGYL-381 (360)	453-TTGGTANTQ-461 (361)	474-AN-475	495-TGQNNNSN-502 (362)
AAV9	262-NSTSGGSS-269 (367)	371-VFMIPQYGYL-380 (368)	451-INGSGQNQQ-459 (369)	472-AV-473	493-VTQNNNSE-500 (370)
AAVrh8	262-NGTSGGST-269 (375)	371-VFMVPQYGYL-380 (376)	451-QTTGTGGTQ-459 (377)	472-AN-473	493-TNQNNNSN-500 (378)
AAVrh10	263-NGTSGGST-270 (383)	372-VFMIPQYGYL-381 (384)	453-STGGTAGTQ-461 (385)	474-SA-475	495-LSQNNNSN-502 (386)
AAV10	263-NGTSGGST-270 (391)	372-VFMIPQYGYL-381 (392)	453-STGGTQGTQ-461 (393)	474-SA-475	495-LSQNNNSN-502 (394)
AAV11	253-RLGITSSS-260 (399)	360-VFMVPQYGYC-369 (400)	444-GETLNQGNA-452 (401)	465-AF-466	486-ASQNYKIPASGG-497 (402)
AAV12	262-RIGTTANS-269 (407)	369-VFMVPQYGYC-378 (408)	453-GNSLNQGTA-461 (409)	474-AY-475	495-ANQNYKIPASGG-506 (410)
AAVrh32.33	253-RLGTTSNS-260 (415)	360-VFMVPQYGYC-369 (416)	444-GETLNQGNA-452 (417)	465-AF-466	486-ASQNYKIPASGG-497 (418)
AAV bovino	255-RLGSSNAS-262 (423)	362-VFMVPQYGYC-371 (424)	447-GGTLNQGNS-455 (425)	468-SG-469	489-ASQNYKIPQGRN-500 (426)
AAV aviar	265-RIQPSGG-272 (431)	375-IYTIIPQYGYC-384 (432)	454-VSQAGSSGR-462 (433)	475-AA-476	496-ASNITKNNVFSV-507 (434)

Tabla 5 (continuación)
 Listado representativo de motivos antigénicos comunes (CAM) encontrados en diferentes serotipos y aislados de AAV (se muestran diferentes residuos de aminoácidos y la respectiva numeración de VPI de residuos)

	CAM6 (SEQ ID NO:)	CAM7 (SEQ ID NO:)	CAM8 (SEQ ID NO:)	CAM9-1	CAM9-2 (SEQ ID NO:)
AAV1	528-KDDEKDF-534 (307)	547-SAGASN-552 (308)	588-STDPATGDVH-597 (309)	709-AN-710	716-DNNGLYT-722 (310)
AAV2	527-KDDEKDF-533 (315)	546-GSEKTN-551 (316)	587-NRQAATADVN-596 (317)	708-VN-709	715-DTNGVYS-721 (318)
AAV3	528-KDDEKDF-534 (323)	547-GTTASN-552 (324)	588-NTAPTGTVN-597 (325)	709-VN-710	716-DTNGVYS-722 (326)
AAV4	527-GPADSKF-533 (331)	545-QNGNTA-560 (332)	586-SNLPTVDRLT-595 (333)	707-NS-708	714-DAAGKYT-720 (334)
AAV5	515-LQGSNTY-521 (339)	534-ANPGTAT-541 (340)	577-TTAPATGTYN-586 (341)	697-QF-698	704-DSTGEYR-710 (342)
AAV6	528-KDDKDKF-534 (347)	547-SAGASN-552 (348)	588-STDPATGDVH-597 (349)	709-AN-710	716-DNNGLYT-722 (350)
AAV7	530-KDDEDRF-536 (355)	549-GATNKT-554 (356)	589-NTAAQTQVVN-598 (357)	710-TG-711	717-DSQGVYS-723 (358)
AAV8	530-KDDEERF-536 (363)	549-NAARDN-554 (364)	590-NTAPQIGTVNS-600 (365)	711-TS-712	718-NTEGVYS-724 (366)
AAV9	528-KEGEDRF-534 (371)	547-GTGRDN-552 (372)	588-QAQQTGWVQ-597 (373)	709-NN-710	716-NTEGVYS-722 (374)
AAVrh8	528-KDDDDRF-534 (379)	547-GAGNDG-552 (380)	588-NTQAQTGLVH-597 (381)	709-TN-710	716-NTEGVYS-722 (382)
AAVrh10	530-KDDEERF-536 (387)	549-GAGKDN-554 (388)	590-NAAPVAVN-599 (389)	711-TN-712	718-NTDGTYS-724 (390)
AAV10	530-KDDEERF-536 (395)	549-GAGRDN-554 (396)	590-NTGPIVGNVN-599 (397)	711-TN-712	718-NTEGTYS-724 (398)
AAV11	526-GPSDGRF-532 (403)	544-VTGNIT-549 (404)	585-TTAPITGNVT-594 (405)	706-SS-707	713-DTTGKYT-719 (406)
AAV12	535-GAGSDIF-541 (411)	553-PSGNIT-558 (412)	594-TTAPHIANLD-603 (413)	715-NS-716	722-DNAGNYH-728 (414)
AAVrh32.33	526-GPSDGRF-532 (419)	544-VTGNIT-549 (420)	585-TTAPITGNVT-594 (421)	706-SS-707	713-DTTGKYT-719 (422)
AAV bovino	529-ANDATDF-535 (427)	547-ITGNIT-552 (428)	588-TTVPTVDDVD-597 (429)	709-DS-710	716-DNAGAYK-722 (430)
AAV aviar	533-FSGFPDR-539 (435)	552-VYDQTTAT-559 (436)	595-VTPGTRAAVN-604 (437)	716-AD-717	723-SDTGSYS-729 (438)

Tabla 6.1

AAV1e1 - 7. Lista de nuevas las cepas de AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes aisladas después del cribado y selección. Cada cepa se etiqueta como AAV1eN, en la que N es el número de cepa. Los residuos de aminoácidos que se seleccionaron mediante este enfoque dentro de los diferentes motivos antigénicos comunes se enumeran con la numeración de la proteína de la cápside VP1. En cada caso, se enviaron 15-25 clones aislados del cribado de la biblioteca para el análisis de la secuencia. También se enumeran las frecuencias relativas de cada cepa.

Cepas de AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes	Secuencia de aminoácidos nueva identificada en el correspondiente aislado de AAV1e	Frecuencia
AAV1e1	456-QVRG-459 (SEQ ID NO: 22)	10/19
AAV1e2	456-GRGG-459 (SEQ ID NO: 24)	1/19
AAV1e3	456-SGGR-459 (SEQ ID NO: 25)	1/19
AAV1e4	456-ERPR-459 (SEQ ID NO: 23)	1/19
AAV1e5	456-SERR-459 (SEQ ID NO: 26)	1/19
AAV1e6	456-LRGG-459 (SEQ ID NO: 27)	1/19
AAV1e7	456-ERPR-459 (SEQ ID NO: 23), D595N	4/19

Tabla 6.2

AAV1e8 - 16. Lista de nuevas cepas de AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes aisladas después del cribado y la selección (continuación)

Cepas AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes	Secuencia de aminoácidos nueva identificada en el correspondiente aislado de AAV1e	Frecuencia
AAV1e8	493-PGGNATR-499 (SEQ ID NO: 30)	15/15
AAV1e9	588-TADHDTKGVL-597 (SEQ ID NO: 32)	15/24
AAV1e10	588-VVDPDKKGV-597 (SEQ ID NO: 33)	1/24
AAV1e11	588-AKDTGPLNVM-597 (SEQ ID NO: 34)	2/24
AAV1e12	588-QTDAKDNGVQ-597 (SEQ ID NO: 35)	1/24
AAV1e13	588-DKDPWLNDVI-597 (SEQ ID NO: 36)	1/24
AAV1e14	588-TRDGSTESVL-597 (SEQ ID NO: 37)	2/24
AAV1e15	588-VIDPDQKGV-597 (SEQ ID NO: 38)	1/24
AAV1e16	588-VNDMSNYMVH-597 (SEQ ID NO: 39)	1/24

5

Tabla 6.3

(AAV1e17 - 20). Lista de nuevas cepas de AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes generados mediante la realización de diversas permutaciones y combinaciones de secuencias de aminoácidos modificadas racionalmente derivadas de AAV1e6, AAV1e8 y AAV1e9.

cepas de AAV1e que evaden anticuerpos neutralizantes (combinación de cepas mutantes)	Secuencias de aminoácidos combinadas por mutagénesis racional
AAV1e17	(456-LRGG-459, SEQ ID NO: 27) + (493-PGGNATR-499, SEQ ID NO: 30)
AAV1e18	(456-LRGG-459, SEQ ID NO: 27) + (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO: 32)
AAV1e19	(493-PGGNATR-499, SEQ ID NO: 30) + (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO: 32)
AAV1e20 (456-LRGG-459, SEQ ID NO:27) + (493-PGGNATR-499,	AAV1e20 (456-LRGG-459, SEQ ID NO:27) + (493-PGGNATR-499,

Tabla 6.4

AAV1e21 - 26. Lista de nuevas cepas de AAV1e que evaden el anticuerpo neutralizante aisladas después del cribado y selección (continuación) Estas nuevas cepas de AAV1e contienen nuevas secuencias enumeradas a continuación además de la secuencia 493-PGGNATR-499 de AAV1e8. Brevemente, se generó una biblioteca de cápside AAV1e usando AAV1e8 como la cápside molde y aleatorizando el motivo antigénico común CAM8 (residuos 588-597). Estos fueron sometidos a protocolos de detección y aislamiento similares para obtener diferentes aislados nuevos de AAV1e.

Cepas AAV1e que evaden anticuerpos usando AAV1e8 como plantilla	Nueva secuencia de aminoácidos identificada en el correspondiente aislado de AAV1e	Frecuencia
AAV1e21	588-CNDEMQRQVN-597 (SEQ ID NO: 297)	2/9
AAV1e22	588-SPDIVYADVC-597 (SEQ ID NO: 298)	1/9

AAV1e21 - 26. Lista de nuevas cepas de AAV1e que evaden el anticuerpo neutralizante aisladas después del cribado y selección (continuación) Estas nuevas cepas de AAV1e contienen nuevas secuencias enumeradas a continuación además de la secuencia 493-PGGNATR-499 de AAV1e8. Brevemente, se generó una biblioteca de cápside AAV1e usando AAV1e8 como la cápside molde y aleatorizando el motivo antigénico común CAM8 (residuos 588-597). Estos fueron sometidos a protocolos de detección y aislamiento similares para obtener diferentes aislados nuevos de AAV1e.

Cepas AAV1e que evaden anticuerpos usando AAV1e8 como plantilla	Nueva secuencia de aminoácidos identificada en el correspondiente aislado de AAV1e	Frecuencia
AAV1e23	588-LDDCHNIDVN-597 (SEQ ID NO: 299)	1/9
AAV1e24	588-SCDCVTSVS-597 (SEQ ID NO: 300)	1/9
AAV1e25	588-TVDSNPYEVN-597 (SEQ ID NO: 301)	1/9
AAV1e26	588-GDDHPNPDVL-597 (SEQ ID NO: 302)	1/9

Tabla 7

AAV1e27 - 36. Lista de nuevos anticuerpos neutralizantes que evaden las cepas de AAV1e generadas al realizar varias mutaciones específicas de sitio determinadas racionalmente en la proteína de la cápside de AAV. Se muestran mutantes únicos y mutantes de sitios múltiples.

Cepas AAV1e que evaden anticuerpos	Mutaciones de aminoácidos específicas del sitio generadas por mutagénesis racional
AAV1e27	S472R
AAV1e28	V473D
AAV1e29	N500E
AAV1e30	A456T + Q457T + N458Q + K459S
AAV1e31	T492S + K493A
AAV1e32	S586R + S587G + S588N + T589R
AAV1e33	A456T + Q457T + N458Q + K459S + T492S + K493A
AAV1e34	A456T + Q457T + N458Q + K459S + S586R + S587G + S588N + T589R
AAV1e35	T492S+K493A+S586R+S587G+S588N+T589R
AAV1e36	A456T + Q457T + N458Q + K459S + T492S + K493A + S586R + S587G + S588N + T589R

Tabla 8

AAV9e1 y AAV9e2. Estudios de prueba de concepto que establecen el diseño racional de nuevos anticuerpos neutralizantes que evaden las cepas de AAV9e. La tabla enumera las diferentes mutaciones puntuales específicas del sitio realizadas en AAV9 mediante mutagénesis racional.

Cepas de AAV1e que evaden anticuerpos	Mutaciones de aminoácidos específicas del sitio generadas por mutagénesis racional
AAV9e1	S454V + Q456V
AAV9e2	Inserción de I451Q + G453Q + Q456S + N457A + N459

5 Ejemplo 3. Evolución iterativa con base en la estructura de variantes de AAV antigénicamente avanzadas para la transferencia de genes terapéuticos

10 Células, virus y anticuerpos. Las células HEK293 y MB 114 se mantuvieron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10% (ThermoFisher, Waltham, MA), 100 unidades/ml de penicilina y 10 µg/ml de estreptomina (P/S) (ThermoFisher, Waltham, MA) en CO₂ al 5% a 37 °C. El adenovirus murino 1 (MAV-1) se adquirió a través de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA) y se amplificó infectando células MB 114 con una multiplicidad de infección (MOI) de 1. El día 6 después de la infección (aproximadamente el 50% del efecto citopático (CPE)), se recolectaron los medios que contenían los virus MAV-1 de
15 la progenie y se centrifugaron a 3000 g durante 5 min, y el sobrenadante se almacenó a -80 °C para estudios de

5 evolución posteriores. Los anticuerpos monoclonales de ratón anti-AAV1 ADK1a, 4E4 y 5H7 se han descrito previamente. Se adquirieron muestras de suero humano no identificadas y sin tratamiento previo a través de Valley Biomedical, Winchester, VA. El suero sin tratar de macacos rhesus era del Yerkes National Primate Center. Los antisueros contra las cápsides de AAV1, generados mediante la inmunización de macacos rhesus por vía intramuscular (IM) con cápsides de AAV1, procedían del Oregon National Primate Center. Todo los sueros de ratón, de humano y de primate no humano utilizados en este estudio se inactivaron por calor a 55 °C durante 15 minutos antes de su uso.

10 Producción, purificación y cuantificación de AAV recombinante. Los vectores de AAV recombinante se produjeron transfectando cuatro placas de 150 mm que contenían células HEK293 al 70-80% de confluencia usando polietilenimina (PEI) de acuerdo con el protocolo de plásmido triple. Mediante este método se generaron vectores recombinantes que empaquetan genomas monocatenarios que codifican luciferasa de luciérnaga activada por el promotor de beta-actina de pollo (ssCBA-Luc) o proteína fluorescente verde autocomplementaria activada por un promotor híbrido de beta-actina de pollo (scCBh-GFP). Las etapas posteriores que implican la recolección de vectores de AAV recombinante y la purificación posterior se llevaron a cabo como se describió anteriormente. Los títulos del vector de AAV recombinante se determinaron mediante PCR cuantitativa (qPCR) con cebadores que amplifican las regiones de repetición terminal invertida (ITR) de AAV2, 5'-AACATGCTACGCAGAGAGGAGTGG-3' (SEQ ID NO: 477), 5'-CATGAGACAAGGAACCCCTAGTGATGGAG-3' (SEQ ID NO: 478).

20 Modelado estructural y análisis de huellas antigénicas de AAV. Las huellas antigénicas de los serotipos de AAV 1/6, AAV2, AAV5, AAV8 y AAV9 se determinaron utilizando estructuras previamente resueltas de cápsides de AAV complejadas con diferentes anticuerpos monoclonales de ratón. Para restringir la diversidad y maximizar la eficiencia de la generación de la biblioteca de AAV, solo se incluyeron para el análisis los residuos de aminoácidos en contacto directo con los anticuerpos. Los residuos de la superficie de contacto en cada serotipo se alinearon con el software Clustal Omega o se superpusieron estructuralmente usando PyMOL (Schrödinger, ciudad de Nueva York, NY). La alineación estructural reveló que las huellas de los anticuerpos de múltiples serotipos se superponen en las proximidades del eje de simetría 3 veces, alrededor del poro 5 veces y en la depresión 2 veces. De estos llamados motivos antigénicos comunes (CAM), se determinó que 12/18 de los anticuerpos analizados tienen contacto directo en la simetría 3 veces, lo que respalda la noción de que esta región es un determinante antigénico crítico. Para el estudio actual, se visualizaron las huellas antigénicas de tres anticuerpos monoclonales distintos (4E4, 5H7 y ADK1a) en la cápside de AAV1 (ID de PDB: 3ng9) y se generaron imágenes de la hoja de ruta utilizando el programa RIVEM.

35 Generación de bibliotecas de cápsides de AAV. Las bibliotecas de AAV se modificaron mediante mutagénesis de saturación de residuos de aminoácidos dentro de diferentes huellas antigénicas asociadas con distintos anticuerpos monoclonales descritos anteriormente. Brevemente, para el ensamblaje de Gibson, se ordenaron doce oligos con una longitud promedio de 70 nucleótidos de IDT (Coralville, IA). Cada oligo contiene al menos 15-20 nt de homología superpuesta con los oligos vecinos. Tres oligos contenían nucleótidos degenerados (NNK) dentro de regiones genómicas que codifican diferentes huellas antigénicas. A continuación, se generaron bibliotecas de plásmidos mediante ensamblaje *in vitro* de múltiples oligos usando la mezcla de ensamblaje de alta fidelidad de Gibson (NEB, Ipswich, MA) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los fragmentos ensamblados se amplificaron por PCR durante 10 ciclos usando Phusion HF (NEB, Ipswich, MA) o se clonaron directamente en plásmidos pTR-AAV1** entre los sitios de restricción BspEI y SbfI. El plásmido pTR-AAV1** contiene genes que codifican Rep de AAV2 y Cap AAV1 con 2 codones de parada en las posiciones 490 y 491 (numeración de VP1 de AAV1) introducidos por mutagénesis dirigida al sitio (Agilent, Santa Clara, CA). El constructo completo está flanqueado por repeticiones terminales invertidas (ITR) de AAV2 para permitir el empaquetamiento y la replicación de bibliotecas de AAV1 pseudotipadas tras la coinfección con virus auxiliares. Es digno de mención que el gen de la cápside de AAV1** se incorporó antes de la clonación de la biblioteca para reducir la contaminación de AAV1 de tipo silvestre dentro de las diferentes bibliotecas. A continuación, las reacciones de ligación se concentraron y purificaron mediante precipitación con etanol. Los productos de ligación purificados se sometieron a electroporación en DH10B electroMax (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se sembraron directamente en placas de bioensayo múltiples de 5245 mm² (Corning, Corning, NY) para evitar el sesgo de los cultivos en suspensión bacteriana. El ADN plasmídico de las bibliotecas de pTR-AAV1CAM se purificó a partir de colonias agrupadas cultivadas en placas de agar LB usando un kit Maxiprep (Invitrogen, Carlsbad, CA).

55 Evolución dirigida de nuevas cepas CAM de AAV. Se transfectoron cantidades iguales (15 µg cada una) de cada biblioteca de pTR-AAV1CAM y el plásmido auxiliar Ad, pXX680, en células HEK293 a una confluencia del 70-80% en cada placa de 150 mm usando PEI para generar bibliotecas virales CAM. Se purificaron bibliotecas de CAM de AAV usando procedimientos estándar descritos anteriormente. Las células MB114 se sembraron en una placa de cultivo de tejidos de 100 mm durante la noche para alcanzar una confluencia del 60-70% antes de la inoculación con bibliotecas de CAM de AAV a una MOI en el intervalo de 1000-10.000. Después de 24 h después de la transducción, se añadió MAV-1 como virus auxiliar para promover la replicación de AAV. A los 6 días posteriores a la infección con MAV-1 (50% CPE), se recogió el sobrenadante y se cuantificaron los genomas del vector resistente a la DNasa I el día 7. A continuación, se usaron los medios que contenían cepas de AAV replicantes y MAV-1 obtenidas de cada ronda de infección como inóculo para cada ciclo subsiguiente para un total de 5 rondas de evolución. Las siguientes rondas iterativas de evolución se llevaron a cabo de manera similar con bibliotecas de cápsides de AAV que contienen diferentes permutaciones y combinaciones de huellas antigénicas recientemente evolucionadas.

Identificación de cepas de AAV recientemente evolucionadas. Para analizar la diversidad de secuencias de las bibliotecas de CAM de AAV parentales y evolucionadas, se aislaron genomas de vectores resistentes a la DNasa I de los medios y se amplificaron mediante la polimerasa Q5 durante 10-18 ciclos (NEB, Ipswich, MA) utilizando cebadores, 5'-CCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNNcagaactcaaaatcagtcggaagt-3' (SEQ ID NO: 479) y 5'-GACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTNNNNNgcaggtaatgctcccatagc-3' (SEQ ID NO: 480). Se agregó adaptador de secuenciación Illumina MiSeq para multiplexación a través de una segunda ronda de PCR utilizando polimerasa Q5 con cebadores P5 y P7. Después de cada ronda de PCR, los productos se purificaron usando un Micro Kit de PCR PureLink (ThermoFisher, Waltham, MA). La calidad de los amplicones se verificó mediante un bioanalizador (Agilent) y las concentraciones se cuantificaron utilizando un espectrómetro Qubit (ThermoFisher, Waltham, MA). A continuación, se prepararon las bibliotecas para secuenciarlas con un Kit v2 MiSeq 300, siguiendo las instrucciones del fabricante, y se secuenciaron en el sistema MiSeq (Illumina).

Análisis de datos de secuenciación. Las lecturas desmultiplexadas se analizaron mediante un texto Perl personalizado. Brevemente, los archivos de secuenciación sin procesar se buscaron en busca de regiones mutagenizadas de interés, y se contaron y clasificaron las frecuencias de diferentes secuencias de nucleótidos en esta región para cada biblioteca. Las secuencias de nucleótidos también se tradujeron y estas secuencias de aminoácidos se contaron y clasificaron de manera similar. Las frecuencias de la secuencia de aminoácidos a través de las bibliotecas se graficaron luego en R.

Aislamiento de variantes de CAM de AAV para caracterización. Para caracterizar los clones seleccionados de cada biblioteca, se aislaron los genomas del vector resistentes a ADNasa I de los medios y se amplificaron mediante Phusion HF (NEB, Ipswich, MA) utilizando cebadores que flanquean los sitios BspEI y SbfI. Los productos de PCR se purificaron en gel, se subclonaron en vectores de clonación TOPO (ThermoFisher, Waltham, MA) y se enviaron para secuenciación estándar de Sanger (Eton Bioscience, San Diego, CA). Se subclonaron secuencias únicas en una cadena principal del plásmido auxiliar de AAV, pXR, usando sitios BspEI y SbfI. Se produjeron variantes de CAM de AAV recombinantes únicas siguiendo un protocolo de producción de rAAV estándar como se describió anteriormente.

Ensayos de neutralización de suero y anticuerpos *in vitro*. Se mezclaron 25 µl de anticuerpos o antisueros (como se especifica para experimentos individuales) con un volumen igual que contenía vectores de AAV recombinantes (MOI 1.000-10.000) en placas de 96 pocillos con fondo de vidrio, negras, tratadas con cultivo de tejidos (Corning, Corning, NY) y se incubaron a temperatura ambiente (TA) durante 30 min. A continuación, se añadió a cada pocillo un total de 5×10^4 células HEK293 en 50 µl de medio y las placas se incubaron en CO₂ al 5% a 37 °C durante 48 h. A continuación, las células se lisaron con 25 µl de tampón de lisis pasivo 1x (Promega, Madison, WI) durante 30 min a TA. La actividad luciferasa se midió en un lector de placas de múltiples etiquetas Victor 3 (Perkin Elmer, Waltham, MA) inmediatamente después de la adición de 25 µl de luciferina (Promega, Madison, WI). Todas las lecturas se normalizaron a los controles sin tratamiento con anticuerpos/antisueros. En este ensayo se utilizaron vectores de AAV recombinantes que empaquetaban transgenes ssCBA-Luc y diluidos previamente en DMEM + FBS al 5% + P/S.

Ensayo de neutralización de anticuerpos *in vivo*. Cada miembro trasero de ratones hembra BALB/c de 6-8 semanas de edad (Jackson Laboratory, Bay Harbor, ME) se inyectó por vía intramuscular (IM) con 2×10^{10} de AAV que empaquetan CBA-Luc mezclado previamente con tres anticuerpos monoclonales diferentes, 4E4, 5H7 y ADK1a, a diluciones de 1:500, 1:50 y 1:5, respectivamente, en un volumen final de 20 µl. Después de 4 semanas posteriores a la inyección, se midió la actividad de luciferasa usando un sistema Xenogen IVIS Lumina (Perkin Elmer Life Sciences/Caliper Life Sciences, Waltham, MA) a los 5 minutos después de la inyección intraperitoneal (IP) de 175 µl de D-luciferina *in vivo* (120 mg/kg de Nanolight, Pinetop, AZ) por ratón. La actividad de luciferasa se midió como fotones/s/cm²/sr y se analizó usando el software Living Image 3.2 (Caliper Life Sciences, Waltham, MA).

Generación de suero de ratón anti-AAV1 por inmunización. Se inyectó intramuscularmente 1×10^{10} genomas virales de wt AAV1 en 20 µl de PBS en cada pata trasera de ratones Balb/c hembra de 6 - 8 semanas de edad. Se recogió sangre completa por punción cardíaca 4 semanas después de la inyección y se aisló el suero usando protocolos estándar de coagulación y centrifugación. Brevemente, la sangre de ratón se coaguló a TA durante 30 min y se centrifugó a 2.000 g durante 10 min a 4 °C. Todo el suero se inactivó por calor a 55 °C durante 15 min y se almacenó a -80 °C.

Caracterización *in vivo* de variantes de CAM de AAV en ratones. Se inyectó una dosis de 1×10^{11} genomas virales de vectores de AAV que empaquetaban el casete del transgén scCBh-GFP en 200 µl de PBS en ratones C57/B16 por vía intravenosa (IV) a través de la vena de la cola. Los ratones se sacrificaron después de 3 semanas posterior a la inyección y se perfundieron con paraformaldehído (PFA) al 4% en PBS. Se extrajeron varios órganos, incluidos el corazón, el cerebro, el hígado y los riñones. Los tejidos se seccionaron en rodajas finas de 50 µm mediante vibratome VT1200S (Leica, Welzlar, Alemania) y se tiñeron para GFP con procedimientos de tinción inmunohistoquímica estándar con 3,3'-diaminobencidina (DAB) descritos anteriormente. Se sometieron para escaneo de portaobjetos al menos 3 secciones por órgano de 3 ratones diferentes. Para el análisis de biodistribución, se inyectaron por vía intravenosa 1×10^{11} genomas virales de vectores de AAV que empaquetaban ssCBA-Luc como se mencionó anteriormente en ratones Balb/C. Después de 2 semanas posterior a la inyección, los ratones se sacrificaron y se perfundieron con 1 x PBS. Se extrajeron múltiples órganos, incluidos corazón, cerebro, pulmón, hígado, bazo, riñón y

músculo. El ADN se recogió usando el kit DNeasy (Qiagen, Hilden, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El número de copias del genoma del vector se determinó mediante PCR cuantitativa (qPCR) usando como se describió previamente cebadores de transgén de luciferasa, 5'-CCTTCGCTTCAAAAAATGGAAC-3' (SEQ ID NO: 481), y 5'-AAAAGCACTCTGATTGACAAATAC-3' (SEQ ID NO: 482). Los números de copias del genoma viral se normalizaron con respecto al ADN genómico de ratón en cada muestra. Las muestras de tejido también se procesaron para ensayos de actividad de luciferasa mediante homogeneización en 1 x PLB (Promega, Madison, WI) usando un TissueLyserII de Qiagen a una frecuencia de 20 Hz durante tres pulsos de 45 s. El homogeneizado se centrifugó y 20 µl de sobrenadante se mezclaron con 50 µl de luciferina (Promega, Madison, WI) y se midieron inmediatamente usando un lector de placas de múltiples etiquetas Victor 3 (Perkin Elmer, Waltham, MA).

Inyecciones intracerebroventriculares (ICV). Las crías C57/B16 del día 0 (P0) postnatal que se anestesiaron en hielo durante 2 minutos seguidas de inyecciones ICV estereotáxica con vectores de AAV que empaquetan el casete del transgén scCBh-GFP. Se inyectó una dosis de 3×10^9 genomas virales en 3 µl de PBS en el ventrículo lateral izquierdo usando una jeringa de la serie Hamilton 700 con una aguja de calibre 26s (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO), unida a un instrumento estereotáxico para animal pequeño KOPF-900. (KOPF Instruments, Tujunga, CA). Todas las inyecciones neonatales se realizaron 0,5 mm con respecto al seno sagital, 2 mm rostral al seno transversal y 1,5 mm de profundidad. Después de la administración del vector, los ratones se revivieron bajo una lámpara de calor y se frotaron en la ropa de cama antes de volver a colocarlos con la madre. Se recogieron los cerebros de ratón 2 semanas después de la administración del vector (P14). Los cerebros se fijaron posteriormente y se inmunotifieron como se describió anteriormente.

Transferencias Western y microscopía electrónica. Se resuspendieron un total de 5×10^9 genomas virales en tampón de muestra NuPAGE LDS (Invitrogen, Carlsbad, CA) + 1,4-Ditiotreitol (DTT) 50 mM. Las muestras se procesaron en Gel Bis-Tris al 4 - 12% NuPAGE y se transfirieron a una membrana de fluoruro de polivinilideno (PVDF) (Invitrogen, Carlsbad, CA). Las proteínas de la cápside del AAV se detectaron usando anticuerpo monoclonal de ratón B1 (1:50) y anticuerpo de cabra anti-ratón secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante (HRP) (Jackson Immuno Research Labs, West Grove, PA). Para los estudios de EM, se preparó 1×10^9 gv/µl de virus en PBS y se absorbió en una malla 400 Formvar/Carbon, rejilla de Cu (TED Pella, Redding, CA). Las muestras se tiñeron negativamente con acetato de uranilo al 2% y se analizaron usando un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo Zeiss Supra 25.

El análisis estructural de los complejos de AAV-Anticuerpo permite un enfoque iterativo para desarrollar nuevas variantes de AAV. Se analizaron estructuras crío-reconstruidas previamente resueltas de cápsides de AAV1 complejadas con cuatro regiones de fragmentos diferentes de unión a antígeno (Fab) de anticuerpos monoclonales anti-AAV1. La reconstrucción tridimensional reveló que este subconjunto de anticuerpos enmascara casi toda la superficie de la cápside de AAV1 (Figura 12A). Luego se identificó un subconjunto de residuos de la superficie de la cápside (mediante la construcción de imágenes de la hoja de ruta) que se encuentran dentro de estas huellas antigénicas y están implicados en contacto directo con los diferentes anticuerpos (Figura 12B). Un análisis más detallado y una comparación con diferentes serotipos de AAV revelaron una agrupación prominente de huellas antigénicas comunes en el eje de simetría de 3 veces en la superficie de la cápside. Específicamente, residuos de aminoácidos dentro de tres regiones de superficie, motivo antigénico común 4 (CAM4; 456-AQNK-459, SEQ ID NO: 483), motivo antigénico común 5 (CAM5; 493-KTDNNS-499, SEQ ID NO: 484) y el motivo antigénico común 8 (CAM8; 588-STDPATGDVH-597, SEQ ID NO: 309) se seleccionaron para mutagénesis de saturación y generación de diferentes bibliotecas de AAV. Es importante tener en cuenta que las diferentes CAM enumeradas anteriormente son subconjuntos de regiones variables (VR) 4, 5 y 8 descritas anteriormente. A continuación, cada biblioteca de cápside de AAV se sometió a cinco rondas de evolución dirigida en células endoteliales vasculares, que son altamente permisivas a la cepa AAV1 parental (Figura 12C). Se identificaron nuevas variantes de AAV y se modificaron bibliotecas de AAV de combinación utilizando estas últimas como plantillas. Las rondas iterativas de evolución y modificación de la cápside produjeron nuevas cepas de AAV antigénicamente avanzadas caracterizadas en el estudio actual (Figura 12D).

Las huellas antigénicas en la superficie de la cápside de AAV son notablemente plásticas y evolucionables. Como se indicó anteriormente, las bibliotecas de CAM4, CAM5 y CAM8 de AAV se sometieron a 5 rondas de evolución dirigida. A continuación, las bibliotecas se secuenciaron usando el sistema MiSeq (Illumina), en el que cada biblioteca no seleccionada (parental) se secuenció a $\sim 2 \times 10^6$ lecturas y las bibliotecas seleccionadas (evolucionadas) se secuenciaron a $\sim 2 \times 10^5$ lecturas. Las lecturas desmultiplexadas se sondaron en busca de regiones mutagenizadas de interés con un texto Perl personalizado, con un alto porcentaje de lecturas que mapean estas regiones para todas las bibliotecas (Figuras 20-21). Tanto a nivel de nucleótidos como de aminoácidos, todas las bibliotecas no seleccionadas demostraron una alta diversidad y un sesgo mínimo hacia cualquier secuencia particular, mientras que las bibliotecas evolucionadas mostraron una mejora espectacular en la representación de una o más variantes principales (Figuras 13A-C, E-G). Además, dentro de las diez variantes seleccionadas principales para cada biblioteca, muchas secuencias de aminoácidos mostraron similitudes en múltiples residuos (Figuras 13E-G). Por ejemplo, en la biblioteca de CAM5 evolucionada, el 97,55% de las secuencias que abarcan la región mutagenizada de interés se lee TPGGNATR (SEQ ID NO: 485), mientras que las variantes menores imitan en gran medida esta secuencia (Figura 13F). En el caso de CAM8, se observó un enriquecimiento significativo (86,6%) para una variante con residuos de aminoácidos TADHDTKGV (SEQ ID NO: 486) (Figura 13G). La biblioteca de CAM4 evolucionada demostró una mayor

plasticidad (QVRG (SEQ ID NO: 22), 69,57%; ERPR (SEQ ID NO: 23), 14,05%; SGGR (SEQ ID NO: 25), 3,62%) como se evidencia por el intervalo de residuos de aminoácidos tolerados dentro de esa región antigénica (Figura 13A). Luego se generó una biblioteca de AAV de combinación (CAM58, Figura 13D), que porta el epítipo principal de la biblioteca de CAM5 evolucionada y una región de CAM8 aleatorizada. Curiosamente, someter esta biblioteca a evolución dirigida produjo la secuencia de AAV1 de tipo silvestre en la región de CAM8 (92,27%), es decir, STDPATGDVH (SEQ ID NO: 309) (Figura 13H). Aunque una variante secundaria con la secuencia DLDPKATEVE (SEQ ID NO: 487) también se enriqueció (1,4%) (Figura 13D), la última observación demuestra las limitaciones evolutivas y estructurales impuestas por la interacción entre las regiones de CAM5 y CAM8. Estas limitaciones se evaluaron adicionalmente mediante una combinación racional de diferentes epítipos derivados de estas nuevas variantes de CAM4, 5 u 8. Sin embargo, estos resultados corroboran la noción de que las huellas antigénicas en la superficie de la cápside de AAV son mutables y pueden evolucionar a nuevas huellas, mientras se mantiene la infectividad.

Las variantes de CAM de AAV evolucionadas individualmente son similares al serotipo de AAV1 parental. Se seleccionaron múltiples variantes de AAV evolucionadas de cada biblioteca para la caracterización posterior, específicamente, CAM101-107 (región 4), CAM108 (región 5) y CAM109-116 (región 8). Se produjeron todas las variantes de CAM que empaquetaban el genoma de ssCBA-Luc y se evaluaron sus eficiencias de transducción en células endoteliales vasculares (Figuras 19A-19C). Una única variante de CAM de cada biblioteca evolucionada que mostraba la mayor eficiencia de transducción fue preseleccionada para una caracterización adicional. Específicamente, CAM106 (456-SERR-459, SEQ ID NO: 26), CAM108 (492-TPGGNATR-499, SEQ ID NO: 485) y CAM109 (588-TADHDTKGVL-597, SEQ ID NO: 32)) mostraron una eficiencia de transducción mejorada muy modesta en comparación con AAV1 parental en células endoteliales vasculares. Estas observaciones apoyan la noción de que las huellas antigénicas pueden rediseñarse y evolucionar, mientras se mantienen o mejoran los atributos endógenos de la correspondiente cepa parental de AAV. Una evaluación adicional de las propiedades físicas de estas variantes de CAM principales confirmó que el rendimiento (títulos del genoma del vector), la morfología de la cápside (EM) y la eficiencia de empaquetamiento (proporción de partículas llenas con respecto a las vacías) eran comparables a los vectores de AAV1 parentales (Figuras 19A-19C).

Las variantes de CAM individuales evaden la neutralización por anticuerpos monoclonales. Se evaluó primero la capacidad de las variantes de CAM de región única para escapar de la neutralización por anticuerpos monoclonales de ratón, ADK1a, 4E4 y 5H7 descritos anteriormente. Como se muestra en las Figuras 14A-C, cada variante de CAM muestra un perfil distinto de escape de Ab neutralizante. Como se esperaba, el AAV1 parental fue neutralizado por todos los MAb probados en diferentes diluciones. Las variantes de CAM106 y CAM108 fueron resistentes a la neutralización por 4E4, mientras que CAM109 estaba completamente neutralizado de forma similar a AAV1 (Figura 14A). A continuación, se determinó que CAM108 y CAM109 escapan a la neutralización por 5H7, mientras que CAM106 se vio significativamente afectado por 5H7 similar a AAV1 (Figura 14B). Con ADK1a, CAM106 fue completamente resistente a la neutralización, mientras que CAM108 y CAM109 fueron ambos efectivamente neutralizados (Figura 14C).

Perfil de neutralización *in vivo* de variantes de CAM contra anticuerpos monoclonales. Para probar adicionalmente si la capacidad de las variantes de CAM para escapar de la neutralización puede reproducirse *in vivo*, se mezclaron las variantes de AAV1 y CAM que empaquetaban ssCBA-Luc con los MAb correspondientes y se inyectaron por vía intramuscular en ratones. En ausencia de MAb, todas las variantes de CAM y AAV1 mostraron una expresión transgénica de luciferasa similar en músculo de ratón (Figura 14E). En presencia de anticuerpos, los perfiles de neutralización de las variantes de CAM corroboraron los resultados de los estudios *in vitro*. Brevemente, CAM106 era resistente a ADK1a y 4E4, mientras que CAM108 transduce eficazmente el músculo de ratón en presencia de 4E4 o 5H7 y CAM109 evade 5H7 con alta eficiencia. Es importante destacar que la transducción de AAV1 de músculo de ratón se abolió por completo cuando se administró conjuntamente con cualquiera de estos anticuerpos (Figuras 14F-H). El análisis cuantitativo de la expresión del transgén de luciferasa mediante variantes de CAM normalizadas a AAV1 confirmó estas observaciones (Figura 14I).

Modificación iterativa de huellas antigénicas complejas en variantes de CAM de región única. Con base en los resultados prometedores de los estudios de neutralización de MAb, se planteó la hipótesis de que la combinación de diferentes huellas antigénicas evolucionadas permitirá una mejor evasión de Ab neutralizantes. Para lograrlo, se generaron cuatro variantes a través de una combinación de mutagénesis racional, generación de bibliotecas y evolución iterativa. Primero, se observó que la combinación racional de huellas antigénicas de CAM106 y CAM108 produjo una variante de AAV funcional y estable, denominada CAM117 (Figura 15A). Sin embargo, se observó que los residuos de aminoácidos que constituyen huellas antigénicamente avanzadas en CAM108 y CAM109 no eran estructuralmente compatibles (título viral reducido). Para facilitar la compatibilidad estructural, se generó una nueva biblioteca de cápsides de AAV utilizando CAM108 como plantilla y realizando mutagénesis de saturación de residuos de aminoácidos en la región 8. Después de 3 ciclos iterativos de evolución dirigida en células endoteliales vasculares, se generaron varias variantes viables (Figura 15A). Después de la caracterización inicial, se seleccionó CAM125 (región 5, 492-TPGGNATR-499 (SEQ ID NO: 485); región 8, 588-DLDPKATEVE-597 (SEQ ID NO: 487)) para análisis adicional. Luego se modificó iterativamente una tercera variante (CAM130) injertando la huella antigénica evolucionada de CAM106 en CAM125. La variante de CAM130 contiene los siguientes residuos de aminoácidos en tres huellas antigénicas distintas: región 4, 456-SERR-459 (SEQ ID NO: 26); región 5, 492-TPGGNATR-499 (SEQ ID NO: 485)

y región 8, 588-DLDPKATEVE-597 (SEQ ID NO: 487) (Figura 15A). Las tres variantes modificadas iterativamente, CAM117, CAM125 y CAM130 muestran atributos físicos similares en comparación con el AAV1 parental con respecto al título y la proporción de partículas llenas a vacías (Figuras 19A-19C).

5 CAM117, CAM125 y CAM130 escapan a los antisueros neutralizantes de los ratones previamente inmunizados. Para probar si las variantes de CAM antigénicamente avanzadas pueden demostrar el escape de los anticuerpos neutralizantes policlonales que se encuentran en el suero, seroconvirtieron ratones mediante inmunización con cápsides de AAV1 de tipo silvestre. En general, mientras que los antisueros obtenidos de ratones individuales neutralizan eficazmente AAV1, CAM117, CAM125 y CAM130 muestran una mayor resistencia a la neutralización (Figuras 15B-D). Brevemente, se probaron diluciones de antisueros que varían en dos órdenes de magnitud (1:3200 a 1:50) para generar curvas de neutralización sigmoideas. Como se observa en las Figuras 15B-D, en comparación con AAV1, las variantes de CAM muestran un cambio drástico hacia la derecha que indica una capacidad mejorada para evadir el suero anti-AAV1. En particular, la concentración en suero requerida para la neutralización del 50% de la transducción (ND₅₀) es significativamente mayor en el caso de cada variante de CAM en comparación con AAV1 parental en cada sujeto individual (Figuras 15B-D). Además, se observó una capacidad mayor para evadir los Ab neutralizantes con cada etapa iterativa de modificación/evolución. Específicamente, la variante más avanzada antigénicamente, CAM130 muestra una mejora de 8 a 16 veces en los valores de ND₅₀ (Figuras 15B-D). Estos resultados corroboran la noción de que las huellas antigénicas en la cápside de AAV son modulares y acumulativas en su capacidad para mediar la evasión de Ab neutralizante. Se observó una tendencia similar, pero menos robusta, con respecto al potencial neutralizante del suero obtenido de ratones sin tratamiento previo como control (Figura 15E).

CAM130 evade eficazmente la neutralización por antisueros de primates no humanos. Para validar si este enfoque puede traducirse en modelos animales más grandes, se probó la capacidad de AAV1 y la variante principal, CAM130 para evadir los Ab neutralizantes generados en primates no humanos. Brevemente, se sometieron los vectores de AAV a ensayos de neutralización usando suero recolectado en tres puntos de tiempo diferentes: previo a la inmunización (sin tratamiento previo), 4 semanas y 9 semanas después de la inmunización. Todos los macacos se seroconvirtieron después de la inmunización con títulos de Ab neutralizantes a los niveles más altos en la semana 4 y disminuyeron en la semana 9 en los sujetos 1 y 2, y aumentaron la potencia en la semana 9 en el sujeto 3 (Figura 16A-I). Además, los sueros sin tratamiento previo de los sujetos 1 y 3 antes de la inmunización pudieron neutralizar eficazmente el AAV1 (Figuras 16A y 16G). Se probaron diluciones de antisueros que varían en dos órdenes de magnitud (1:320 a 1:5) para generar curvas de neutralización como se describió anteriormente. Los antisueros obtenidos 4 semanas después de la inmunización neutralizaron eficazmente el AAV1 a ND₅₀ > 1:320. Por el contrario, CAM130 mostró un cambio significativo hacia la derecha y una resistencia mejorada a la neutralización en comparación con AAV1 de 4 a 16 veces (Figuras 16B, 16E, 16H). Se observó una tendencia y una mejora similares en la resistencia los Ab neutralizantes en el caso de CAM130 cuando se evaluaron los antisueros obtenidos 9 semanas después de la inmunización (Figuras 16C, 16F, 16I). Además, estos resultados apoyan firmemente la noción de que la antigenicidad de las cápsides de AAV puede modificarse nuevamente para escapar de anticuerpos ampliamente neutralizantes de diferentes especies animales sobre la base de señales estructurales obtenidas a partir de huellas de MAb de ratón.

CAM130 evade eficazmente los Ab neutralizantes en sueros de primate y humano. Para probar si CAM130 puede evadir los Ab neutralizantes en la población general de primates no humanos y humanos, se probaron muestras de suero obtenidas de una cohorte de 10 sujetos cada una. Se evaluó una dilución fija de suero de 1:5 para reflejar los criterios de exclusión obligatorios actualmente empleados en los ensayos clínicos en curso para la hemofilia y otras indicaciones que requieren la administración sistémica de AAV. Como se observa en la Figura 17A, los primates p-A y p-B mostraron títulos altos de Ab neutralizantes que neutralizaron completamente tanto AAV1 como CAM130. En el otro extremo del espectro, los sujetos p-I y p-J no mostraron inmunidad preexistente a las cápsides de AAV y no neutralizaron eficazmente AAV1 o CAM130. Sin embargo, las muestras de suero de los sujetos p-C a p-H neutralizaron eficazmente el AAV1 y redujeron la eficacia de la transducción por debajo del 50% de los controles no tratados. Por el contrario, las muestras de suero p-C a p-H no pudieron neutralizar la variante CAM130 antigénicamente avanzada. Por lo tanto, CAM130 muestra una evasión excepcional de Ab neutralizante en esta cohorte al evadir 8 de cada 10 muestras de suero (Figura 17A). Luego se utilizó un enfoque similar para analizar el suero de 10 sujetos humanos. Utilizando criterios de exclusión clínicamente relevantes (dilución 1:5), se segregaron los sueros humanos en dos títulos altos (h-A y h-B), seis títulos intermedios (h-C hasta h-H) y dos subgrupos de títulos modestos que neutralizaron AAV1 de manera efectiva. Sorprendentemente, CAM130 fue capaz de evadir los Ab neutralizantes policlonales en sueros humanos para 8/10 muestras probadas (Figura 17B). Tomados en conjunto, estos estudios apoyan firmemente la noción de que la variante CAM130 antigénicamente avanzada puede expandir significativamente la cohorte de pacientes.

CAM130 muestra un perfil de transducción favorable *in vivo*. Se comparó el tropismo tisular *in vivo*, la eficiencia de transducción y la biodistribución de CAM130 con la cepa parental de AAV1 en ratones. Se inyectó por vía intravenosa una dosis de 1×10^{11} gv/ratón de vectores de AAV que empaquetaban scCBh - GFP en ratones BALB/c hembras de 6-8 semanas de edad a través de la vena de la cola. A las 2 semanas posteriores a la inyección, CAM130 mostró un perfil de expresión de GFP cardíaco mejorado en comparación con AAV1, mientras que las diferencias en el hígado no fueron notables. En particular, se detectan más miofibras cardíacas positivas para GFP en animales tratados con CAM130 en comparación con la cohorte de AAV1. Luego se administraron 1×10^{11} gv/ratón de vectores de AAV que

empaquetaban genomas de ssCBA- Luc por vía intravenosa como se describió anteriormente. En contraste con la expresión de GFP de vectores de CAM130 autocomplementarios, no se observaron diferencias significativas en la actividad de luciferasa dentro del corazón para ratones tratados con ssCAM130 frente a ratones tratados con AAV1 (Figura 18A). Sin embargo, se observó un aumento modesto, aunque estadísticamente insignificante, de la expresión de luciferasa en el hígado (Figura 18C). Las eficiencias de transducción en otros órganos importantes, es decir, pulmón, cerebro, riñón y bazo, fueron bajas. Es importante destacar que no se observaron diferencias en la biodistribución sistémica de los vectores de CAM130 y AAV1. De acuerdo con informes anteriores, se detectaron números de copias del genoma del vector en el hígado aproximadamente 10 veces más altos en comparación con el tejido cardíaco para los vectores de CAM130 y AAV1 (Figuras 18B y 18D).

Para comparar adicionalmente la potencia y el tropismo de CAM130 con AAV1, se evaluaron los perfiles de transducción de las dos últimas cepas después de la administración al SNC. Se inyectó una dosis de 3×10^9 gv/ratón de AAV1 o CAM130 que empaquetan genomas de scCBh-GFP mediante administración intra-CSF en ratones recién nacidos. Tanto AAV1 como CAM130 se diseminan bien dentro del cerebro con una preferencia general por transducir el lado ipsilateral más fácilmente que el hemisferio contralateral. De manera similar al tejido cardíaco, se observa un mayor número de células positivas para GFP en el caso de CAM130 en comparación con AAV1. En particular, CAM130 parece transducir un mayor número de neuronas, particularmente dentro de la corteza motora, la corteza y más prominentemente en el hipocampo. El mecanismo o mecanismos potenciales para el perfil de transducción mejorado mostrado por CAM130 en tejido cardíaco y del SNC podría surgir potencialmente de eventos de tráfico posteriores a la entrada que están actualmente bajo investigación. Más importante aún, estos resultados *in vivo* confirman que las huellas antigénicas en las cápsides de AAV pueden modificarse para evadir eficazmente los Ab neutralizantes, mientras controlan simultáneamente el tropismo celular/tisular, así como el perfil de biodistribución y mejoran la potencia.

De manera similar, los mutantes de AAV1e demuestran una expresión génica sólida y específica de neuronas en el cerebro después de la administración intracraneal. Se administraron diferentes vectores de AAV1e que empaquetaban un casete de expresión scGFP en el líquido cefalorraquídeo de ratones P0 mediante inyección estereotáxica en los ventrículos laterales. La dosis del vector administrada fue de 3×10^9 genomas de vector/animal. Los ratones se sacrificaron a las 3 semanas después de la inyección y los cerebros se procesaron usando inmunohistoquímica DAB y expresión del gen informador de imágenes en cerebelo, bulbo olfatorio, corteza e hipocampo.

Ejemplo 4: mutantes que evaden el anticuerpo de AAV8e

Los mutantes evolucionados de AAV8e01, AAV8e04 y AAV8e05 demuestran una transducción mejorada en comparación con el aislado de AAV8 parental en células de hepatocarcinoma humano (Huh7). Brevemente, las células se incubaron con diferentes variantes derivadas de AAV8 a razón de 10.000 genomas de vector por célula durante 24 horas. La cuantificación de la actividad del transgén de luciferasa reveló un aumento de más de 2 log en la eficiencia de transducción de AAV8e01 sobre AAV8 (línea de puntos); más de un aumento de 1 log para AAV8e05 y un aumento de ~2 veces en el caso de AAV8e04. Estos resultados corroboran la generación de nuevas variantes de AAV8 que demuestran una transducción robusta de hepatocitos humanos transformados en cultivo en comparación con el aislado natural del estado de la técnica. Estos resultados se muestran en la Figura 22.

Los mutantes de AAV8e demuestran la capacidad de escapar de la neutralización por anticuerpos monoclonales de ratón generados específicamente contra AAV8. Brevemente, se incubaron células de hepatocarcinoma humano con diferentes mutantes de AAV8e o vectores de AAV8 de tipo silvestre (WT) que empaquetaban casetes de transgén de luciferasa con o sin anticuerpos neutralizantes. Cada anticuerpo monoclonal (mAb) se dirigió contra diferentes epítopos antigénicos ubicados en la superficie de la cápside de AAV8. Como se muestra en las Figuras 23A-23C, AAV8e04 y AAV8e05 escapan de la neutralización por los mAb HL2381 (Figura 23A), HL2383 (Figura 23B) y ADK8 (Figura 23C) ensayados a diferentes diluciones. Por el contrario, la cepa parental de AAV8 se neutraliza eficazmente en estas condiciones.

Los ejemplos no limitantes de mutantes de AAV8e se enumeran en la Tabla 9.

Tabla 9. Mutantes de AAV8e

Nombre	Clon	Secuencia	Descripción
AAV8e01	CAM84a	455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO: 488)	8CAM-4a sencillo
AAV8e02	CAM84b	455-VNTSLVG-461 (SEQ ID NO: 489)	8CAM-4b sencillo
AAV8e03	CAM84c	455-IRGAGAV-461 (SEQ ID NO: 490)	8CAM-4c sencillo
AAV8e04	CAM85a	494-YPGGNYK-501 (SEQ ID NO: 491)	8CAM-5a sencillo
AAV8e05	CAM88a	586-KQKNVN-591 (SEQ ID NO: 492)	8CAM-8a sencillo
AAV8e06	CAM88b	586-RMSSIK-591 (SEQ ID NO: 493)	8CAM-8b sencillo

ES 2 865 487 T3

Nombre	Clon	Secuencia	Descripción
AAV8e07	CAM845a	455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO: 488) + 494-YPGGNYK-501 (SEQ ID NO: 491)	8CAM-4a-5a doble
AAV8e08	CAM848a	455-SNGRGV-460 (SEQ ID NO: 488) + 586-KQKNVN-591 (SEQ ID NO: 492)	8CAM-4a-8ª doble

Secuencias

Proteína de la cápside de AAV1 (GenBank Acceso No. AAD27757) (SEQ ID NO: 1)

5

```

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWDDLKPGAP KPKANQQQKD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKRR LNFGQTDGSE
181 SVPDPQPLGE PPATPAAVGP TTMASGGGAP MADNNEGADG VGNASGNWHC DSTWLGDRVI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSASTGASND NHYFGYSTPW GYFDNRFHCH HFSPRDQWRL
301 INNNWGFPRK RLNFKLFNIQ VKEVTNDGV TTIANNLTST VQVFSSEYQ LPYVLGSAHQ
361 GCLPPFPADV FMIPQYGYLT LNNGSQAVGR SSFYCLEYFP SQMLRTGNNF TFSYTFEEVP
421 FHSSYAHSQS LDRLMNPLID QYLYLNRTO NQSGSAQNKD LLFSRGSAP MSVQPKNWLP
481 GPCYRQQRVS KTKTDNNSN FTWTGASKYN LNGRESIINP GTAMASHKDD EDKFFPMSGV
541 MIFGKESAGA SNTALDNVMI TDEEEIKATN PVATERFGTV AVNFQSSSTD PATGDVHAMG
601 ALPGMVWQDR DVYLQGPPIWA KIPHTDGHFH PSPLMGGFGL KNPPPQILIK NTPVPANPPA
661 EFSATKFASE ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEVQ YTSNYAKSAN VDFTVDNNGL
721 YTEPRPIGTR YLTRPL
    
```

Proteína de la cápside de AAV2 (GenBank Acceso No. YP_680426) (SEQ ID NO: 2)

10

```

1 MAADGYLPDW LEDTLSEGIR QWWKLKPGPP PPKPAERHKD DSRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNEADA AALEHDKAYD RQLDSDNPY LKYNHADAEF QERLKEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRVLEPLG LVEEPVKTAP GKKRPVEHSP VEPDSSSGTG KAGQQPARKR LNFGQTDGAD
181 SVPDPQPLGQ PPAAPSGLGT NTMATGSGAP MADNNEGADG VGNSSGNWHC DSTWMGDRVI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSQSGASNDN HYFGYSTPWG YFDNRFHCH FSPRDQWRLI
301 NNNWGFPRKR LNFKLFNIQV KEVTQNDGTT TIANNLTSTV QVFTDSEYQL PYVLGSAHQG
361 CLPPFPADV MVPQYGYLTL NNGSQAVGRS SFYCLEYFPS QMLRTGNNFT FSYTFEDVPP
421 HSSYAHSQSL DRLMNPLIDQ YLYLSRTNT PSGTTTQSR LQFSQAGASDI RDQSRNWLP
481 PCYRQQRVSK TSADNNSEY SWTGATKYHL NGRDSLVPNG PAMASHKDE EKFFPQSGVL
541 IFGKQGSEKT NVDIEKVMIT DEEEIRTTNP VATEQYGSVS TNLQRGNRQA ATADVNTQGV
601 LPGMVWQDRD VYLQGPPIWAK IPHTDGHFHP SPLMGGFGLK HPPPQILIKN TPVPANPSTT
661 FSAAKFASFI TQYSTGQVSV EIEWELQKEN SKRWNPEIQY TSNYKSVNV DFTVDTNGVY
721 SEPRPIGTRY LTRNL
    
```

Proteína de la cápside de AAV3 (GenBank Acceso No. AAC55049) (SEQ ID NO: 3)

15

```

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGVP QPKANQQHQD NRRGLVLPGY KYLGPNGGLD
61 KGEPVNEADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LKYNHADAEF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRILEPLG LVEEAAKTAP GKKGAVDQSP QEPDSSSGVG KSGKQPARKR LNFGQTDGSE
181 SVPDPQPLGE PPAAPTSLGS NTMASGGGAP MADNNEGADG VGNSSGNWHC DSQWLGDRI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSQSGASNDN HYFGYSTPWG YFDNRFHCH FSPRDQWRLI
301 NNNWGFPRKK LSFKLFNIQV RGVTONDGTI TIANNTSTV QVFTDSEYQL PYVLGSAHQG
    
```

ES 2 865 487 T3

361 CLPPFPADV F MVPQYGYLTL NNGSQAVGRS SFYCLEYFPS QMLRTGNNFQ FSYTFEDVPP
421 HSSYAHSQSL DRLMNPLIDQ YLYLNRQTG TTSGTTNQR LLSQAGPQS MSLQARNWLP
481 GPCYRQQRSL KTANDNNNSN FPWTAASKYH LNGRDSLVP GPAMASHKDD EEKFFPMHGN
541 LIFGKEGTTA SNAELDNVMI TDEEEIIRTN PVATEQYGTV ANNLSNTA PTTGTVNHQG
601 ALPGMVWQDR DVYLQGGPIWA KIPHTDGHFH PSPLMGGFGL KHPPPQIMIK NTPVPANPPT
661 TFSKAFASF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEIQ YTSNYKSVN VDFTVDVINGV
721 YSEPRPIGTR YLTRNL

Proteína de la cápside de AAV4 (GenBank Acceso No. NP_044927) (SEQ ID NO: 4)

1 MTDGYLPDWL EDNLSEGVRE WWALQPGAPK PKANQQHQDN ARGLVLPGYK YLPGNGLDK
61 GEPVNAADAA ALEHDKAYDQ QLKAGDNPYL KYNHADADEFQ QRLQGDTSFG GNLGRAVFQA
121 KKRVLPLGL VEQAGETAPG KKRPLIESPQ QPDSSTGIGK KGKQPAKKL VFEDETGAGD
181 GPEGSTSGA MSDDSEMRAA AGGAAVEGGQ GADGVGNASG DWHCSTWSE GHVTTTSTRT
241 WVLPTYNNHL YKRLGESLQS NTYNGFSTPW GYFDENRFHC HFSPRDWQRL INNNWGMRPK
301 AMRVKIFNIQ VKEVTTSNGE TTVANNLTST VQIFADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
361 FMVPQYGYCG LVTGNTSQQQ TDRNAFYCLE YFPSQMLRTG NNFETYSFE KVPFHSYAH
421 SQSLDRLMNP LIDQYLWGLQ STTGTTLNA GTATTNFTKL RPTNFSNFKK NWPFGPSIKQ
481 QGFSKTANQN YKIPATGSDS LIKYETHSTL DGRWSALTPG PPMATAGPAD SKFSNSQLIF
541 AGPKQNGNTA TVPGTLIFTS EEELAAATNAT DTDWGNLPG GDQSNLPLT VDRLTALGAV
601 PGMVWQNRDI YYQGPIWAKI PHTDGHFHP PLIGGFGLKH PPPQIFIKNT PVPANPATTF
661 SSTPVNSFIT QYSTGQVSQ IDWEIQKERS KRWNPEVQFT SNYQQNSLL WAPDAAGKYT
721 EPRAIGTRYL THHL

5

Proteína de la cápside de AAV5 (GenBank Acceso No. AAD13756) (SEQ ID NO: 5)

1 MSFVDHPPDW LEEVGEGLRE FLGLEAGPPK KPNQQHQDQ ARGLVLPGYN YLPGNGLDR
61 GEPVNRADAV AREHDISYNE QLEAGDNPYL KYNHADADEFQ EKLADDTSTFG GNLGKAVFQA
121 KKRVLPEFGL VEEGAKTAPT GKRIIDHFPK RKKARTEEDS KPSTSSDAEA GPSGSQQQLQI
181 PAQPASSLGA DTMSAGGGGP LGDNNQGADG VGNASGDWHC DSTWMGDRV TKSTRTWVLP
241 SYNHNQYREI KSGSVDGSNA NAYFGYSTPW GYFDENRFHS HWSPRDWQRL INNYWGFRRP
301 SLRVKIFNIQ VKEVTVQDST TTIANNLTST VQVFTDDDYQ LPYVVGNGTE GCLPAFPQV
361 FTLPQYGYAT LNRDNTENPT ERSSFFCLEY FPSKMLRTGN NFEFTYNFEE VPFHSSFAPS
421 QNLFKLANPL VDQYLYRFVS TNNTGGVQFN KNLAGRYANT YKNWFPGPMG RTQGNLGS
481 VNRASVSFAFA TTNRMELEGA SYQVPPQPNG MTNNLQGSNT YALENTMIFN SQPANPGTTA
541 TYLEGNMLIT SESETQPVNR VAYNVGGQMA TNNQSSTAP ATGTYNLQEI VPGSVWMERD
601 VYLQGGPIWAK IPETGAHFHP SPAMGGFGLK HPPPMMLIKN TPVPGNITSF SDVPVSSFIT
661 QYSTGQVTV MEWELKKENS KRWNPEIQYT NNYNDPQFVD FAPDSTGEYR TTRPIGTRYL
721 TRPL

10

Proteína de la cápside de AAV6 (GenBank Acceso No. AAB95450) (SEQ ID NO: 6)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPAP KPNQQHQD DGRGLVLPGY KYLPGFNGLD

ES 2 865 487 T3

61 KGEFVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAV FQ
121 AKKRVL E PFG LVEEGAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKKR LNFGQTGDSE
181 SVPDPQPLGE PPATPAAVGP TTMASGGGAP MADNNEGADG VGNASGNWHC DSTWLGDRVI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SSASTGASND NHYFGYSTPW GYFDENRFHC HFSPRDWQRL
301 INNNGWFRPK RLNFKLFNIQ VKEVTNDGV TTIANNLTST VQVFS DSEYQ LPYVLGSAHQ
361 GCLPPFPADV FMIPQYGYLT LNNGSQAVGR SSFYCLEYFP SQMLRTGNNF TFSYTFEDVP
421 FHSSYAHSQS LDRLMNPLID QYLYLNRTO NQSGSAQNKD LLFSRGPAG MSVQPKNWLP
481 GPCYRQQRVS KTKTDNNNSN FTWTGASKYN LNGRESIINP GTAMASHKDD KDKFFPMSGV
541 MIFGKESAGA SNTALDNVMI TDEEEIKATN PVATERFGTV AVNLQSSSTD PATGDVHVMG
601 ALPGMVWQDR DVYLQGP IWA KIPHTDGHFH PSPLMGGFGL KHPPPQILIK NTPVPANPPA
661 EFSATKFASF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEVQ YTSNYAKSAN VDFTVDNNGL
721 YTEPRPIGTR YLTRPL

Proteína de la cápside de AAV7 (GenBank Acceso No. AAN03855) (SEQ ID NO: 7)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKP GAP KPKANQQKQD NGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEFVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAV FQ
121 AKKRVL E PLG LVEEGAKTAP AKKRPEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPARK RLNFGQTGDS
181 ESVPDPQPLG EPPAAPSSVG SGTVAAGGGA PMADNNEGAD VGNASGNWH CDSTWLGDRV
241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISSETAGSTN DNTYFGYSTP WGYFDENRFH CHFSPRDWQR
301 LINNNGWFRP KKLRFKLFNI QVKEVTNDG VTTIANNLTS TIQVFS DSEY QLPYVLGSAH
361 QGCLPPFPAD VFMIPOYGYL TLNNGSQSVG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN FEFSYSFEDV
421 PPHSSYAHSQ SLDRLMNPLI DQYLYLART QSNPGGTAGN RELQFYQGGP STMAEQAKNW
481 LPGPCFRQQR VSKTLDQNNN SNFAWTGATK YHLNGRNSLV NPGVAMATHK DDEDRFFPSS
541 GVLI FGK TGA TNKTTLENVL MTNEEEIRPT NPVATEEYGI VSSNLQAANT AAQTQV VNNQ
601 GALPGMVWQN RDVYLQGP IW AKIPHTDGNF HPSPLMGGFG LKHPPPQILI KNTVPANPP
661 EVFTPAKFAS FITQYSTGQV SVEIEWELQK ENSKRWNPEI QYTSNFEKQT GVDFAVDSQG
721 VYSEPRPIGT RYLTRNL

5

Proteína de la cápside de AAV8 (GenBank Acceso No. AAN03857) (SEQ ID NO: 8)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKP GAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEFVNAADA AALEHDKAYD QQLQAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAV FQ
121 AKKRVL E PLG LVEEGAKTAP GKKRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPARK RLNFGQTGDS
181 ESVPDPQPLG EPPAAPSGVG PNTMAAGGGA PMADNNEGAD VGSSSGNWH CDSTWLGDRV
241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGAT NDNTYFGYST PWGYFDENRFH HCHFSPRDWQ
301 RLINNNGWFR PKRLSFKLFN IQVKEVTQNE GTKTIANNLT STIQVFTDSE YQLPYVLGSA
361 HQGCLPPFFA DVFMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FPSQMLRTGN NFQFTYTFED
421 VPFHSSYAHS QSLDRLMNPL IDQYLYLSR TQTTGGTANT QTLGFSQGGP NTMANQAKNW
481 LPGPCYRQQR VSTTTGQNNN SNFAWTAGTK YHLNGRNSLA NPGIAMATHK DDEERFFPSN
541 GILIFGKQNA ARDNADYSDV MLTSEEEIKT TNPVATEEYG IVADNLQQQN TAPQIGTVNS
601 QGALPGMVWQ NRDVYLQGP I WAKIPHTDGN FHPSPMLGGF GLKHPPPQIL IKNTVPADP
661 PTTFNQSKLN SFITQYSTGQ VSVEIEWELQ KENSKRWNPE IQYTSNYYKS TSVDFAVNTE
721 GYSEPRPIG TRYLTRNL

10

Proteína de la cápside de AAV9 (GenBank Acceso No. AAS99264) (SEQ ID NO: 9)

ES 2 865 487 T3

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGAP QPKANQQHQD NARGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LKYNHADA EF QERLKEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRLLLEPLG LVEEAAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSAGIG KSGAQPAKKR LNFGQTDTE
181 SVPDPQPIGE PPAAPSGVGS LTMASGGGAP VADNNEGADG VGSSSGNWHC DSQWLGDRVI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SNSTSGGSSN DNAYFGYSTP WGYFDFNRFH CHFSPRDWQR
301 LINNNWGFRP KRLNFKLFNI QVKEVTDNNG VKTIANNLTS TVQVFTDSY QLPYVLGSAH
361 EGCLPPFPAD VFMIPQYGYL TLNDGSQAVG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN FQFSYEFENV
421 PFHSSYAHSQ SLDRMLNPLI DQYLYLSKT INGSQGNQQT LKFSVAGPSN MAVQGRNYIP
481 GPSYRQQRVS TTVTQNNNSE FAWPGASSWA LNGRNSLMNP GPAMASHKEG EDRFFPLSGS
541 LIFGKQGTGR DNVDADKMI TNEEEIKTTN PVATESYQV ATNHQSAQAQ AQTGWVQNG
601 ILPGMVWQDR DVYLQGPPIWA KIPHTDGNFH PSPLMGGFGM KHPPPQILIK NTPVPADPPT
661 AFNKDKLNSF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEIQ YTSNYYSNN VEFVANTEGV
721 YSEPRPIGTR YLTRNL

Proteína de la cápside de AAVrh.8 (GenBank Acceso No. AAO88183) (SEQ ID NO: 10)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKKRPVEQSP QEPDSSSGIG KTGQQPAKKR LNFGQTDSE
181 SVPDPQPLGE PPAAPSGLGP NTMASGGGAP MADNNEGADG VGNSSGNWHC DSTWLGDRVI
241 TTSTRTWALP TYNNHLYKQI SNGTSGGSTN DNTYFGYSTP WGYFDFNRFH CHFSPRDWQR
301 LINNNWGFRP KRLNFKLFNI QVKEVTNNEG TKTIANNLTS TVQVFTDSEY QLPYVLGSAH
361 QGCLPPFPAD VFMVPQYGYL TLNNGSQALG RSSFYCLEYF PSQMLRTGNN FQFSYTFEDV
421 PFHSSYAHSQ SLDRMLNPLI DQYLYLVRT QTTGTGGTQT LAFSQAGPSS MANQARNWVP
481 GPCYRQQRVS TTTNQNNSN FAWTGA AKFK LNGRDSLMPN GVAMASHKDD DDRFFPSSGV
541 LIFGKQAGN DGVDYSQVLI TDEEEIKATN PVATEEYGA VAINNQAANTQ AQTGLVHNQG
601 VIPGMVWQNR DVYLQGPPIWA KIPHTDGNFH PSPLMGGFGL KHPPPQILIK NTPVPADPPL
661 TFNQAKLNSF ITQYSTGQVS VEIEWELQKE NSKRWNPEIQ YTSNYKSTN VDFVANTEGV
721 YSEPRPIGTR YLTRNL

5

Proteína de la cápside de AAVrh.10 (GenBank Acceso No. AAO88201) (SEQ ID NO: 11)

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAVFQ
121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKKRPVEPSP QRSPTSSTGI GKKGQPAKK RLNFGQTDGS
181 ESVPDPQPIG EPPAGPSGLG SGTMAAGGGA PMADNNEGAD VGSSSGNWH CDSTWLGDRV
241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGST NDNTYFGYST PWGYFDFNRFH HCHFSPRDWQ
301 RLINNNWGFR PKRLNFKLFN IQVKEVTQNE GTKTIANNLT STIQVFTDSE YQLPYVLGSA
361 HQGCLPPFPA DVFMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FPSQMLRTGN NFEFSYQFED
421 VPFHSSYAHS QSLDRMLNPL IDQYLYLSR TQSTGGTAGT QQLLFSQAGP NNMSAQAKNW
481 LPGPCYRQQR VSTTSLQNNN SNFAWTGATK YHLNGRDSL NPGVAMATHK DDEERFFPSS
541 GVLMTFGKQGA GKDNVDYSSV MLTSEEEIKT TNPVATEQYG VVADNLQQQN AAPIVGAVNS
601 QGALPGMVWQ NRDVYLQGP WAKIPHTDGN FHPSPLMGGF GLKHPPPQIL IKNTVPADP
661 PTTFSQAKLA SFITQYSTGQ VSVEIEWELQ KENSKRWNPE IQYTSNYYSK TNVDFAVNTD
721 GTYSEPRPIG TRYLTRNL

10

Proteína de la cápside de AAV10 (GenBank Acceso No. AAT46337) (SEQ ID NO: 12)

ES 2 865 487 T3

```

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAVFO
121 AKKRVL EPLG LVEEAAKTAP GKKRPVEPSP QRSPDSSTGI GKKGQQPAKK RLNFGQTGES
181 ESVPDPQPIG EPPAGPSGLG SGTMAAGGGA PMADNNEGAD GVGSSSGNWH CDSTWLGDRV
241 ITTSTRTWAL PTYNNHLYKQ ISNGTSGGST NDNTYFGYST PWGYDFDNRF HCHFSPRDWQ
301 RLINNNWGFR PKRLSFKLFN IQVKEVTQNE GTKTIANNLT STIQVFTDSE YQLPYVLGSA
361 HQGCLPPFPA DVFMIPQYGY LTLNNGSQAV GRSSFYCLEY FPSQMLRTGN NFEFSYTFED
421 VPFHSSYAHS QSLDRLMNPL IDQYLYLSR TQSTGGTQGT QQLLFSQAGP ANMSAQAKNW
481 LPGPCYRQQR VSTTLSQNNN SNFAWTGATK YHLNGRDSL V NPGVAMATHK DDEERFFPSS
541 GVL MFGKQGA GRDNVDYSSV MLTSEEEIKT TNPVATEQYG VVADNLQOAN TGPIVGNVNS
601 QGALPGMVWQ NRDVYLQGP I WAKIPHTDGN FHPSPLMGGF GLKHPPPQIL IKNTPVPADP
661 PTTFSQAKLA SFITQYSTGQ VSVEIEWELO KENSKRWNPE IQYTSNYYKS TNVDFAVNTE
721 GTYSEPRPIG TRYLTRNL

```

Proteína de la cápside de AAV11 (GenBank Acceso No. AAT46339) (SEQ ID NO: 13)

```

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAVFO
121 AKKRVL EPLG LVEEGAKTAP GKKRPLESPQ EPDSSSGIGK KGKQPARKRL NFEEDTGAGD
181 GPPEGS D TSA MSSDIEMRAA PGGNAVDAGQ GSDGVGNASG DWHC DSTWSE GKVT T TSTRT
241 WVLPTYNHNL YLRLGTTSSS NTYNGFSTPW GYDFNRFHC HFSPRDWQRL INNNWGLRPK
301 AMRVKIFNIQ VKEVTTSNGE TTVANNLTST VQIFADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
361 FMVPQYGYCG IVTGENQNQT DRNAFYCLEY FPSQMLRTGN NFEMAYNFEK VPFHSMYAHS
421 QSLDRLMNPL LDQYLWHLQS TTSGETLNQG NAATTFGKIR SGDFAFYRKN WLPGPCVKQQ
481 RFSKTASQNY KIPASGGNAL LKYDTHYTLN NRWSNIAPGP PMATAGPSDG DFSNAQLIFP
541 GPSVTGNTTT SANLLFTSE EEI AATNPRD TDMFGQIADN NQNTATPIT GNV TAMGVLP
601 GMVWQNRDIY YQGPIWAKIP HADGHFHPS LIGGFGLKHP PPQIFIKNTP VPANPATFTT
661 AARVDSFITQ YSTGQVAVQI EWEIEKERSK RWNPEVQFTS NYGNQSSMLW APDTTGKYTE
721 PRVIGSRYL T NHL

```

5

Proteína de la cápside de AAV12 (GenBank Acceso No. ABI16639) (SEQ ID NO: 14)

```

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWALKPGAP QPKANQQHQD NGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNEADA AALEHDKAYD KQLEQGDNPY LKYNHADA EF QQRLATDTSF GGNLGRAVFO
121 AKKRILEPLG LVEEGVKTAP GKKRPLEKTP NRPTNPDSGK APAKKKQKDG EPADSARRTL
181 DFEDSGAGDG PPEGSSSGEM SHDAEMRAAP GGNAVEAGQG ADGVGNASGD WHCDSTWSEG
241 RVT T TSTRTW VLPTYNHLY LRIGTTANSN TYNGFSTPWG YFDFNRFHCH FSPRDWQRLI
301 NNNWGLRPKS MRVKIFNIQV KEVTTSNGE TTVANNLTSTV QIFADSTYEL PYVMDAGQEG
361 SFPPFPNDVF MVPQYGYCGV VTGKNQNQTD RNAFYCLEYF PSQMLRTGNN FEVS YQFEKV
421 PPHSMYAHSQ SLDRMMNPLL DQYLWHLQST TTGNSLNQGT ATTTYGKITT GDFAYYRKNW
481 LPGACIKQQK FSKNANQNYK IPASGGDALL KYDHTTLNG RWSNMAPGPP MATAGAGDSD
541 FSNSQLIFAG PNPSGNTTTS SNNLLFTSEE EIATNPRDT DMFGQIADNN QNATTAPHIA
601 NLDAMGIVPG MVWQNRDIY YQGPIWAKVPH TDGHFHPSPL MGGFGLKHP P QIFIKNTPV
661 PANNTTFS A ARINSFLTQY STGQVAVQID WEIQKEHSKR WNPEVQFTSN YGTQNSMLWA
721 PDNAGNYHEL RAIGSRFLTH HL

```

10

Proteína de la cápside de AAVrh.32.33 (GenBank Acceso No. ACB55318) (SEQ ID NO: 15)

ES 2 865 487 T3

1 MAADGYLPDW LEDNLSEGIR EWWDLKPGAP KPKANQQKQD DGRGLVLPGY KYLGPFNGLD
61 KGEPVNAADA AALEHDKAYD QQLKAGDNPY LRYNHADA EF QERLQEDTSF GGNLGRAVFO
121 AKKRVLEPLG LVEEGAKTAP GKRRPLESPQ EPDSSSGIGK KGKQPAKKRL NFEEDTGAGD
181 GPPEGS DTS A MSSDIEMRAA PGGNAVDAGQ GSDGVGNASG DWHCDSTWSE GKVTTTSTRT
241 WVLPTYNNHL YLRLGTTSNS NTYNGFSTPW GYFDFNRFHC HFSPRDWQRL INNNWGLRPK
301 AMRVKIFNIQ VKEVTTSNGE TTVANNLTST VQIFADSSYE LPYVMDAGQE GSLPPFPNDV
361 FMVPQYGYCG IVTGENQNQT DRNAFYCLEY FPSQMLRTGN NFEMAYNFEK VPFHSMYAH
421 QSLDRLMNPL LDQYLWHLQS TTSGETLNQG NAATTFGKIR SGDFAFYRKN WLPGPCVKQQ
481 RFSKTASQNY KIPASGGNAL LKYDTHYTLN NRWSNIAPGP PMATAGPSDG DFSNAQLIFP
541 GPSVTGNTTT SANLLFTSE EEIAATNPRD TDMFGQIADN NQNTATAPIT GNV TAMGVLP
601 GMVWQNRDIY YQGPWAKIP HADGHFHPSP LIGGFGLKHP PPQIFIKNTP VPANPATTFT
661 AARVDSFITQ YSTGQVAVQI EWEIEKERSK RWNPEVQFTS NYGNQSSMLW APDTTGKYTE
721 PRVIGSRYLTL NHL

Proteína de la cápside de AAV bovino (GenBank Acceso No. YP_024971) (SEQ ID NO: 16)

1 MSFVDHPPDW LESIGDGFRE FLGLEAGPPK PKANQQKQDN ARGLVLPGYK YLGPNGGLDK
61 GDPVNFADAV AREHDSYQK QLEAGDNPYL KYNHADA EF EKLASDTSFG GNLGKAVFQA
121 KKRILEPLGL VETPKTAPA AKKRPLEQSP QEPDSSSGVG KKGKQFARKR LNFDDPEGAG
181 DGPPPEGPSS GAMSTETEMR AAAGGNGGDA GQGAEGVGN A SGDW HCDSTW SESHVTTTST
241 RTWVLPYNN HL YLRLGSSN ASDTFNGFST PWGYFDFNRF HCHFSPRDWQ RLINNHWGLR
301 PKSMQVRIFN IQVKEVTSN GETTVSNLST STVQIFADST YELPYVMDAG QEGSLPPFPN
361 DVFMVPQYGY CGLVTGGSSQ NQTD RNAFYC LEYFPSQMLR TGNNFEMVYK FENVPFHSMY
421 AHSQSLDRLM NPLLDQYLWE LQSTTSGGTL NQGN SATNFA KLTKTNFSGY RKNWLP GPMM
481 KQRF SKTAS QNYKIPQGRN NSLLHYETRT TLDGRWSNFA PGTAMATAAN DATDFSQAQL
541 IFAGENITGN TTTDANNLMF TSEDEL RATN PRD TDLFGHL ATNQONATTV PTVDVDVGVG
601 VYPMVWQDR DIYYQGP IWA KIPHTDGHFH PSPLIGGFGL KSPPPQIFIK NTPVPANPAT
661 TFSPARINSF ITQYSTGQVA VKIEWEIQKE RSKRWNPEVQ FTSNYGAQDS LLWAPDNAGA
721 YKEPRAIGSR YLTNHL

5

Proteína de la cápside de AAV aviar ATCC VR-865 (GenBank Acceso No. NP_852781) (SEQ ID NO: 17)

1 MSLISDAIPD WLERLVKKG V NAAADFYHLE SGPPR PKANQ QTQESLEKDD SRGLVFPGYN
61 YLGPFNGLDK GEPVNEADA ALEHDKAYDL EIKDGHNPYF EYNEADRRFQ ERLKDDTSFG
121 GNLGKAIFQA KKRIVLEPFGL VEDSKTAPTG DKRKGED EPR LPDTSSQTPK KNKKPRKERP
181 SGAEDPGE TSSNAGAAAP ASSVGS SIMA EGGGGPVGDA GQGADGVGNS SGNWHCDSQW
241 LENGVVRTT RTWVLP SYNN HLYKRIQGPS GGDNNKFFG FSTPWGYFDY NRFHCHFSPR
301 DWQRLINNW GIRPKAMRFR LFNIQVKEVT VQDFNTTIGN NLTSTVQVFA DKDYQLPYVL
361 GSATEGTFPP FPADIYTIPO YGYCTLN YNN EAVDRSAFYC LDYFSDMLR TGNNFEFTYT
421 FEDVPPHSMF AHNQTLDRM NPLVDQYLWA FSSVSQAGSS GRALHYSRAT KTNMAAQYRN
481 WLPGPFFRDQ QIFTGASNIT KNNVFSVWEK GKQWELDNRT NLMQPGPAAA TTFSGEPDRQ
541 AMQNTLAFSR TVYDQTTATT DRNQILITNE DEIRPTNSVG IDAWGAVPTN NQSI VTPGTR
601 AAVNNQ GALP GMVWQNRDIY PTGTHLAKIP DTDNHFHPSP LIGRFCKHP PPQIFIKNTP
661 VPANPSETFO TAKVASFINQ YSTGQCTVEI FWELKKETSK RWNPEIQFTS NFGNAADIQF
721 AVSDTGSYSE PRPIGTRYLT KPL

10

Listado de secuencias

- 15 <110> The University of North Carolina at Chapel Hill
University of Florida Research Foundation, Incorporated
Asokan, Aravind
Agbandje-McKenna, Mavis
Tse, Long Ping Victor
20 Gurda, Brittney

<120> MÉTODOS Y COMPOSICIONES PARA VECTORES VIRALES QUE EVADEN ANTICUERPOS

5 <130> 5470-752WO
 <150> US 62/234.016
 <151> 2015-09-28

<160> 493

10 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1
 <211> 736
 <212> PRT

15 <213> virus adenoasociado

<400> 1

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

20

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

Thr Gln Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys Asp Leu Leu Phe Ser
 450 455 460

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

<210> 2

<211> 735

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

Pro Val Glu His Ser Pro Val Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Thr Gly
145 150 155 160

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gln Ala Val Gly Arg Ser Ser Phe Tyr Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 3

<211> 736

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 3

10

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

<210> 4

<211> 734

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 4

10

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

Leu Ile Glu Ser Pro Gln Gln Pro Asp Ser Ser Thr Gly Ile Gly Lys
 145 150 155 160

Lys Gly Lys Gln Pro Ala Lys Lys Lys Leu Val Phe Glu Asp Glu Thr
 165 170 175

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Thr Ser Gly Ala Met Ser
 180 185 190

Asp Asp Ser Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Ala Ala Val Glu Gly
 195 200 205

Gly Gln Gly Ala Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
 210 215 220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly His Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
 225 230 235 240

Trp Val Leu Pro Thr Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Leu Gly Glu
 245 250 255

Ser Leu Gln Ser Asn Thr Tyr Asn Gly Phe Ser Thr Pro Trp Gly Tyr
 260 265 270

Phe Asp Phe Asn Arg Phe His Cys His Phe Ser Pro Arg Asp Trp Gln
 275 280 285

Arg Leu Ile Asn Asn Asn Trp Gly Met Arg Pro Lys Ala Met Arg Val
 290 295 300

Lys Ile Phe Asn Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Thr Ser Asn Gly Glu
 305 310 315 320

Thr Thr Val Ala Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Ile Phe Ala Asp
 325 330 335

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

Leu Pro Pro Phe Pro Asn Asp Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr
 355 360 365

Cys Gly Leu Val Thr Gly Asn Thr Ser Gln Gln Gln Thr Asp Arg Asn

ES 2 865 487 T3

Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His
 625 630 635 640

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

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

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

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

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

Glu Pro Arg Ala Ile Gly Thr Arg Tyr Leu Thr His His Leu
 725 730

<210> 5
 <211> 724
 5 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 5

Met Ser Phe Val Asp His Pro Pro Asp Trp Leu Glu Glu Val Gly Glu
 1 5 10 15

Gly Leu Arg Glu Phe Leu Gly Leu Glu Ala Gly Pro Pro Lys Pro Lys
 20 25 30

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

Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro Gly Asn Gly Leu Asp Arg Gly Glu Pro Val
 50 55 60

Asn Arg Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Ile Ser Tyr Asn Glu
 65 70 75 80

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

Ala Thr Leu Asn Arg Asp Asn Thr Glu Asn Pro Thr Glu Arg Ser Ser
 370 375 380

Phe Phe Cys Leu Glu Tyr Phe Pro Ser Lys Met Leu Arg Thr Gly Asn
 385 390 395 400

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

Phe Ala Pro Ser Gln Asn Leu Phe Lys Leu Ala Asn Pro Leu Val Asp
 420 425 430

Gln Tyr Leu Tyr Arg Phe Val Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
 435 440 445

Phe Asn Lys Asn Leu Ala Gly Arg Tyr Ala Asn Thr Tyr Lys Asn Trp
 450 455 460

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

Val Asn Arg Ala Ser Val Ser Ala Phe Ala Thr Thr Asn Arg Met Glu
 485 490 495

Leu Glu Gly Ala Ser Tyr Gln Val Pro Pro Gln Pro Asn Gly Met Thr
 500 505 510

Asn Asn Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr Ala Leu Glu Asn Thr Met Ile
 515 520 525

Phe Asn Ser Gln Pro Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr Tyr Leu Glu
 530 535 540

Gly Asn Met Leu Ile Thr Ser Glu Ser Glu Thr Gln Pro Val Asn Arg
 545 550 555 560

Val Ala Tyr Asn Val Gly Gly Gln Met Ala Thr Asn Asn Gln Ser Ser
 565 570 575

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

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

Ala Lys Ile Pro Glu Thr Gly Ala His Phe His Pro Ser Pro Ala Met
 610 615 620

ES 2 865 487 T3

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

Thr Pro Val Pro Gly Asn Ile Thr Ser Phe Ser Asp Val Pro Val Ser
645 650 655

Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Thr Val Glu Met Glu
660 665 670

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

Tyr Thr Asn Asn Tyr Asn Asp Pro Gln Phe Val Asp Phe Ala Pro Asp
690 695 700

Ser Thr Gly Glu Tyr Arg Thr Thr Arg Pro Ile Gly Thr Arg Tyr Leu
705 710 715 720

Thr Arg Pro Leu

<210> 6

<211> 736

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tyr Val Leu Gly Ser Ala His Gln Gly Cys Leu Pro Pro Phe Pro Ala

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 7

<211> 737

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 7

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

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

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

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Pro Gly Pro Cys Phe Arg Gln Gln Arg Val Ser Lys Thr Leu Asp
 485 490 495

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu

<210> 8

<211> 738

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 8

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

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

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ile Gln Val Lys Glu Val Thr Gln Asn Glu Gly Thr Lys Thr Ile Ala

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 9

<211> 736

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 9

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys Thr Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln Thr Leu Lys Phe Ser
 450 455 460

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

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

Asn Asn Ser Glu Phe Ala Trp Pro Gly Ala Ser Ser Trp Ala Leu Asn
 500 505 510

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

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

Lys Gln Gly Thr Gly Arg Asp Asn Val Asp Ala Asp Lys Val Met Ile
 545 550 555 560

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 10

<211> 736

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 10

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

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 11

<211> 738

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 11

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

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

10

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 12

<211> 738

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 12

10

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

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Leu Tyr Lys Gln Ile Ser Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr Asn Asp

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Asn Leu

<210> 13

<211> 733

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 13

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
145 150 155 160

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

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
180 185 190

Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
195 200 205

Gly Gln Gly Ser Asp Gly Val Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys
210 215 220

Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly Lys Val Thr Thr Thr Ser Thr Arg Thr
225 230 235 240

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

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

Trp Ser Asn Ile Ala Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro Ser
 515 520 525

Asp Gly Asp Phe Ser Asn Ala Gln Leu Ile Phe Pro Gly Pro Ser Val
 530 535 540

Thr Gly Asn Thr Thr Thr Ser Ala Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu
 545 550 555 560

Glu Glu Ile Ala Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln
 565 570 575

Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
 580 585 590

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

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

His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro
 625 630 635 640

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

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
 660 665 670

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

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

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

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

<210> 14

<211> 742

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 14

ES 2 865 487 T3

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Glu Lys Thr Pro Asn Arg Pro Thr Asn Pro Asp Ser Gly Lys
145 150 155 160

Ala Pro Ala Lys Lys Lys Gln Lys Asp Gly Glu Pro Ala Asp Ser Ala
165 170 175

Arg Arg Thr Leu Asp Phe Glu Asp Ser Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro
180 185 190

Glu Gly Ser Ser Ser Gly Glu Met Ser His Asp Ala Glu Met Arg Ala
195 200 205

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

Gly Asn Ala Ser Gly Asp Trp His Cys Asp Ser Thr Trp Ser Glu Gly

ES 2 865 487 T3

Leu Pro Gly Ala Cys Ile Lys Gln Gln Lys Phe Ser Lys Asn Ala Asn
 485 490 495

Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly Asp Ala Leu Leu Lys Tyr
 500 505 510

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

Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Ala Gly Asp Ser Asp Phe Ser Asn Ser
 530 535 540

Gln Leu Ile Phe Ala Gly Pro Asn Pro Ser Gly Asn Thr Thr Thr Ser
 545 550 555 560

Ser Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu Glu Glu Ile Ala Thr Thr Asn
 565 570 575

Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn
 580 585 590

Ala Thr Thr Ala Pro His Ile Ala Asn Leu Asp Ala Met Gly Ile Val
 595 600 605

Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Ile Tyr Tyr Gln Gly Pro Ile
 610 615 620

Trp Ala Lys Val Pro His Thr Asp Gly His Phe His Pro Ser Pro Leu
 625 630 635 640

Met Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys
 645 650 655

Asn Thr Pro Val Pro Ala Asn Pro Asn Thr Thr Phe Ser Ala Ala Arg
 660 665 670

Ile Asn Ser Phe Leu Thr Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Val Ala Val Gln
 675 680 685

Ile Asp Trp Glu Ile Gln Lys Glu His Ser Lys Arg Trp Asn Pro Glu
 690 695 700

Val Gln Phe Thr Ser Asn Tyr Gly Thr Gln Asn Ser Met Leu Trp Ala
 705 710 715 720

Pro Asp Asn Ala Gly Asn Tyr His Glu Leu Arg Ala Ile Gly Ser Arg
 725 730 735

Phe Leu Thr His His Leu
 740

ES 2 865 487 T3

<210> 15
 <211> 733
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

5

<400> 15

```

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pro Leu Glu Ser Pro Gln Glu Pro Asp Ser Ser Ser Gly Ile Gly Lys
145       150       155       160

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

Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Glu Gly Ser Asp Thr Ser Ala Met Ser
180       185       190

Ser Asp Ile Glu Met Arg Ala Ala Pro Gly Gly Asn Ala Val Asp Ala
195       200       205
    
```

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

Ala Phe Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Cys Val Lys Gln Gln
465 470 475 480

Arg Phe Ser Lys Thr Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly
485 490 495

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

Trp Ser Asn Ile Ala Pro Gly Pro Pro Met Ala Thr Ala Gly Pro Ser
515 520 525

Asp Gly Asp Phe Ser Asn Ala Gln Leu Ile Phe Pro Gly Pro Ser Val
530 535 540

Thr Gly Asn Thr Thr Thr Ser Ala Asn Asn Leu Leu Phe Thr Ser Glu
545 550 555 560

Glu Glu Ile Ala Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Met Phe Gly Gln
565 570 575

Ile Ala Asp Asn Asn Gln Asn Ala Thr Thr Ala Pro Ile Thr Gly Asn
580 585 590

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

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

His Phe His Pro Ser Pro Leu Ile Gly Gly Phe Gly Leu Lys His Pro
625 630 635 640

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

Thr Thr Phe Thr Ala Ala Arg Val Asp Ser Phe Ile Thr Gln Tyr Ser
660 665 670

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

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

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

ES 2 865 487 T3

705 710 715 720

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

5 <210> 16
<211> 736
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

10 <400> 16

Met Ser Phe Val Asp His Pro Pro Asp Trp Leu Glu Ser Ile Gly Asp
1 5 10 15

Gly Phe Arg Glu Phe Leu Gly Leu Glu Ala Gly Pro Pro Lys Pro Lys
20 25 30

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

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

Asn Phe Ala Asp Glu Val Ala Arg Glu His Asp Leu Ser Tyr Gln Lys
65 70 75 80

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

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

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

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

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

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

Pro Gly Ala Gly Asp Gly Pro Pro Pro Glu Gly Pro Ser Ser Gly Ala
180 185 190

Met Ser Thr Glu Thr Glu Met Arg Ala Ala Ala Gly Gly Asn Gly Gly

ES 2 865 487 T3

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

ES 2 865 487 T3

Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ser Ala Thr Asn Phe Ala Lys Leu Thr Lys
450 455 460

Thr Asn Phe Ser Gly Tyr Arg Lys Asn Trp Leu Pro Gly Pro Met Met
465 470 475 480

Lys Gln Gln Arg Phe Ser Lys Thr Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro
485 490 495

Gln Gly Arg Asn Asn Ser Leu Leu His Tyr Glu Thr Arg Thr Thr Leu
500 505 510

Asp Gly Arg Trp Ser Asn Phe Ala Pro Gly Thr Ala Met Ala Thr Ala
515 520 525

Ala Asn Asp Ala Thr Asp Phe Ser Gln Ala Gln Leu Ile Phe Ala Gly
530 535 540

Pro Asn Ile Thr Gly Asn Thr Thr Thr Asp Ala Asn Asn Leu Met Phe
545 550 555 560

Thr Ser Glu Asp Glu Leu Arg Ala Thr Asn Pro Arg Asp Thr Asp Leu
565 570 575

Phe Gly His Leu Ala Thr Asn Gln Gln Asn Ala Thr Thr Val Pro Thr
580 585 590

Val Asp Asp Val Asp Gly Val Gly Val Tyr Pro Gly Met Val Trp Gln
595 600 605

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

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

Lys Ser Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile Lys Asn Thr Pro Val Pro Ala
645 650 655

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

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

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

ES 2 865 487 T3

Tyr Gly Ala Gln Asp Ser Leu Leu Trp Ala Pro Asp Asn Ala Gly Ala
705 710 715 720

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

<210> 17

<211> 743

5 <212> PRT

<213> virus adenoasociado

<400> 17

Met Ser Leu Ile Ser Asp Ala Ile Pro Asp Trp Leu Glu Arg Leu Val
1 5 10 15

Lys Lys Gly Val Asn Ala Ala Ala Asp Phe Tyr His Leu Glu Ser Gly
20 25 30

Pro Pro Arg Pro Lys Ala Asn Gln Gln Thr Gln Glu Ser Leu Glu Lys
35 40 45

Asp Asp Ser Arg Gly Leu Val Phe Pro Gly Tyr Asn Tyr Leu Gly Pro
50 55 60

Phe Asn Gly Leu Asp Lys Gly Glu Pro Val Asn Glu Ala Asp Ala Ala
65 70 75 80

Ala Leu Glu His Asp Lys Ala Tyr Asp Leu Glu Ile Lys Asp Gly His
85 90 95

Asn Pro Tyr Phe Glu Tyr Asn Glu Ala Asp Arg Arg Phe Gln Glu Arg
100 105 110

Leu Lys Asp Asp Thr Ser Phe Gly Gly Asn Leu Gly Lys Ala Ile Phe
115 120 125

Gln Ala Lys Lys Arg Val Leu Glu Pro Phe Gly Leu Val Glu Asp Ser
130 135 140

Lys Thr Ala Pro Thr Gly Asp Lys Arg Lys Gly Glu Asp Glu Pro Arg
145 150 155 160

Leu Pro Asp Thr Ser Ser Gln Thr Pro Lys Lys Asn Lys Lys Pro Arg
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Ser Gly Gly Ala Glu Asp Pro Gly Glu Gly Thr Ser
180 185 190

10

ES 2 865 487 T3

Ser Asn Ala Gly Ala Ala Ala Pro Ala Ser Ser Val Gly Ser Ser Ile
 195 200 205

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

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

Leu Glu Asn Gly Val Val Thr Arg Thr Thr Arg Thr Trp Val Leu Pro
 245 250 255

Ser Tyr Asn Asn His Leu Tyr Lys Arg Ile Gln Gly Pro Ser Gly Gly
 260 265 270

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

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

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

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

Thr Ile Gly Asn Asn Leu Thr Ser Thr Val Gln Val Phe Ala Asp Lys
 340 345 350

Asp Tyr Gln Leu Pro Tyr Val Leu Gly Ser Ala Thr Glu Gly Thr Phe
 355 360 365

Pro Pro Phe Pro Ala Asp Ile Tyr Thr Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
 370 375 380

Thr Leu Asn Tyr Asn Asn Glu Ala Val Asp Arg Ser Ala Phe Tyr Cys
 385 390 395 400

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

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

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

ES 2 865 487 T3

Trp Ala Phe Ser Ser Val Ser Gln Ala Gly Ser Ser Gly Arg Ala Leu
450 455 460

His Tyr Ser Arg Ala Thr Lys Thr Asn Met Ala Ala Gln Tyr Arg Asn
465 470 475 480

Trp Leu Pro Gly Pro Phe Phe Arg Asp Gln Gln Ile Phe Thr Gly Ala
485 490 495

Ser Asn Ile Thr Lys Asn Asn Val Phe Ser Val Trp Glu Lys Gly Lys
500 505 510

Gln Trp Glu Leu Asp Asn Arg Thr Asn Leu Met Gln Pro Gly Pro Ala
515 520 525

Ala Ala Thr Thr Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg Gln Ala Met Gln Asn
530 535 540

Thr Leu Ala Phe Ser Arg Thr Val Tyr Asp Gln Thr Thr Ala Thr Thr
545 550 555 560

Asp Arg Asn Gln Ile Leu Ile Thr Asn Glu Asp Glu Ile Arg Pro Thr
565 570 575

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

Ser Ile Val Thr Pro Gly Thr Arg Ala Ala Val Asn Asn Gln Gly Ala
595 600 605

Leu Pro Gly Met Val Trp Gln Asn Arg Asp Ile Tyr Pro Thr Gly Thr
610 615 620

His Leu Ala Lys Ile Pro Asp Thr Asp Asn His Phe His Pro Ser Pro
625 630 635 640

Leu Ile Gly Arg Phe Gly Cys Lys His Pro Pro Pro Gln Ile Phe Ile
645 650 655

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

Lys Val Ala Ser Phe Ile Asn Gln Tyr Ser Thr Gly Gln Cys Thr Val
675 680 685

Glu Ile Phe Trp Glu Leu Lys Lys Glu Thr Ser Lys Arg Trp Asn Pro

ES 2 865 487 T3

690

695

700

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

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

Arg Tyr Leu Thr Lys Pro Leu
740

- <210> 18
- <211> 7
- 5 <212> PRT
- <213> Artificial

- <220>
- 10 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (1)..(1)
- 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (2)..(2)
- 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (3)..(3)
- 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (4)..(4)
- 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (5)..(5)
- 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (6)..(6)
- 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (7)..(7)
- 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

- <400> 18

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

50

1

5

- <210> 19
- <211> 10

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

55 <400> 20

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

60 <210> 21
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

65 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 20
 <400> 21

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

 25 <210> 22
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <400> 22

Gln Val Arg Gly
1

 35 <210> 23
 <211> 4
 <212> PRT
 40 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 45 <400> 23

Glu Arg Pro Arg
1

 50 <210> 24
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 55 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <400> 24

Gly Arg Gly Gly
1

 60 <210> 25
 <211> 4

<212> PRT
<213> Artificial

<220>
5 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 25

Ser Gly Gly Arg
1

10 <210> 26
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 26

20 <210> 27
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

25 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <400> 27

Leu Arg Gly Gly
1

35 <210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
45 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
55 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
60 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15

<400> 28

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

20 <210> 29
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <400> 29

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

55 <210> 30
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 30

Pro Gly Gly Asn Ala Thr Arg
1 5

- 5 <210> 31
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 15 <222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 20 <222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 25 <222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 30 <222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 35 <222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 40 <222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 45 <222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 50 <222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 55 <222> (9)..(9)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- 60 <222> (10)..(10)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de H
- <400> 31

ES 2 865 487 T3

		Asp	Lys	Asp	Pro	Trp	Leu	Asn	Asp	Val	Ile
		1				5				10	

5 <210> 37
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <400> 37

		Thr	Arg	Asp	Gly	Ser	Thr	Glu	Ser	Val	Leu
		1				5				10	

15 <210> 38
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <400> 38

		Val	Ile	Asp	Pro	Asp	Gln	Lys	Gly	Val	Leu
		1				5				10	

25 <210> 39
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <400> 39

		Val	Asn	Asp	Met	Ser	Asn	Tyr	Met	Val	His
		1				5				10	

40 <210> 40
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 15

<400> 40

Xaa						
1				5		

20 <210> 41
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 41

ES 2 865 487 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- 5 <210> 42
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- 25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- 30 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 35 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 40 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 45 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- 50 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 55 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (9)..(9)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- 60 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (10)..(10)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- <400> 42

Xaa
1 5 10

<210> 43
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <400> 43
 25
 Xaa Xaa Xaa Xaa
 1
 <210> 44
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 35 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 60 <400> 44
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 45
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 <220>
 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 <400> 45
 55

Xaa										
1				5						10

 <210> 46
 <211> 7
 60 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 65 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 35

<400> 46

Xaa						
1				5		

40 <210> 47
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

15 <400> 47

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 48
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 10

<400> 48

Xaa										
1				5						10

15 <210> 49
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 30 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 35 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 40 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

 <400> 49

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

45 <210> 50
 <211> 7
 <212> PRT
 50 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 15

<400> 50

Xaa						
1				5		

20 <210> 51
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <400> 53
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

50 <210> 54
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C
 40

<400> 54

Xaa										
1				5						10

45 <210> 55
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 15

<400> 56

Xaa												
1				5						10		

20 <210> 57
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

<220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 57

15

Xaa										
1				5						10

<210> 58
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 25 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 55 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 58

Xaa						
1				5		

60 <210> 59
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

55 <400> 59

Xaa									
1				5					10

60 <210> 60
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 50
 <400> 60

Xaa										
1				5					10	

 55 <210> 61
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

15 <400> 61
 Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 62
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

60 <400> 62
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

- <210> 63
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- <220>
 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <400> 63
- 55
- | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- <210> 64
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 60
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
 35

<400> 64

Xaa						
1				5		

40 <210> 65
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 50 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 55 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 20 <400> 65
- | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | |
- <210> 66
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

15

<400> 66

Xaa										
1				5						10

20

<210> 67
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<400> 67

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

50

<210> 68
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

55

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 20

<400> 68

Xaa						
1				5		

25 <210> 69
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de H

20 <400> 69

Xaa										
1				5						10

<210> 70
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 70

Xaa							
1				5			

- <210> 71
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 <400> 71
 45

Xaa						
1				5		

 <210> 72
 <211> 10
 50 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 40

<400> 72

Xaa									
1				5					10

45 <210> 73
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<400> 73

10 **Xaa Xaa Xaa Xaa**
 1

<210> 74
 <211> 7
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 20 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <400> 74

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

50 <210> 75
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 35 <400> 75
- | | | | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- 40 <210> 76
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 15

<400> 76

Xaa						
1				5		

20 <210> 77
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 <400> 77

ES 2 865 487 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

- 5 <210> 78
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (1)..(1)
- 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (2)..(2)
- 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (3)..(3)
- 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (4)..(4)
- 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (5)..(5)
- 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (6)..(6)
- 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (7)..(7)
- 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (8)..(8)
- 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (9)..(9)
- 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- <220>
- <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (10)..(10)
- 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- <400> 78

Xaa
 1 5 10

- <210> 79
 <211> 4
 <212> PRT
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 30 <400> 79

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

 35 <210> 80
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 40 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 65 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<400> 80

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- 5 <210> 81
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial
- 10 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
15 <222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
20 <222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
25 <222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
30 <222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
35 <222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
40 <222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
45 <222> (7)..(7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
50 <222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
55 <222> (9)..(9)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
60 <222> (10)..(10)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

5 <400> 81

Xaa											
1				5						10	

<210> 82
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

50 <400> 82

Xaa						
1				5		

55 <210> 83
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 30 <400> 83
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- <210> 84
 <211> 10
 35 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 25

<400> 84

Xaa										
1				5						10

<210> 85
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 50

<400> 85

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

<210> 86
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 25

<400> 86

Xaa						
1				5		

<210> 87
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de W
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 25 <400> 87
- | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | 10 |
- <210> 88
 <211> 7
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 50
 <400> 90

Xaa									
1				5					10

 55 <210> 91
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

20 <400> 91

Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

25 <210> 92
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<400> 92

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

60 <210> 93
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

50 <400> 93

Xaa										
1				5						10

55 <210> 94
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 30

<400> 94

Xaa						
1				5		

35 <210> 95
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

15 <400> 95

Xaa							
1				5			

<210> 96
 <211> 10
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 10

<400> 96

Xaa										
1				5						10

15 <210> 97
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 25 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 35 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 <400> 97

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

40 <210> 98
 <211> 7
 <212> PRT
 45 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

- 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
- 15
 <210> 99
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

40 <400> 101

Xaa							
1				5			

45 <210> 102
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 35

<400> 102

Xaa										
1				5						10

40 <210> 103
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

40 <400> 105

Xaa									
1				5					10

<210> 106
 <211> 7
 45 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C

<400> 108

	Xaa									
	1			5					10	

60 <210> 109
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

65

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

25 <400> 109
 Xaa Xaa Xaa Xaa
 1

30 <210> 110
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 25

<400> 110

Xaa												
1				5						10		

<210> 111
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 50

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 20 <400> 111
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 |
- <210> 112
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <400> 112
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |

- <210> 113
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
- 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 45
 <400> 113
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- 50
 <210> 114
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 55
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 65
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C
 40

<400> 114

Xaa										
1				5						10

45 <210> 115
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 5
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10
- <400> 116
- | | | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 | | |
- 15
- <210> 117
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 20
- <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 25
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 30
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 35
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de H
- 40
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de H
- 45
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- 50
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 55
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 60
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

5 <400> 117

Xaa									
1				5					10

<210> 118
 <211> 7
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 15 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de H

<400> 118

Xaa						
1				5		

55 <210> 119
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 35 <400> 119
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- 40 <210> 120
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C
 30

<400> 120

Xaa										
1				5						10

35 <210> 121
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<400> 121

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

- 5 <210> 122
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 10 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<400> 122

Xaa Xaa Xaa
1 5 10

- 5 <210> 123
- <211> 10
- <212> PRT
- <213> Artificial
- 10 <220>
- <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
- 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (1) .. (2)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
- 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (3)..(3)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
- 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (4) .. (4)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- <220>
- 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (5)..(5)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
- <220>
- 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (6) .. (6)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
- 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (7)..(7)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
- 45 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (8) .. (8)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
- 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (9) .. (9)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- <220>
- 55 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
- <222> (10)..(10)
- <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <400> 123

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10

<210> 124
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 124

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

40 <210> 125
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 50 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<220>
 55 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

<220>
 60 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 65 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (4) .. (5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 20 <400> 125
- | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | |
- <210> 126
 <211> 10
 25 <212> PRT
 <213> Artificial
- 30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de M
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C

15

<400> 126

Xaa										
1				5						10

20

<210> 127
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

40

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<400> 127

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

50

<210> 128
 <211> 12
 <212> **PRT**
 <213> Artificial

55

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 35
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (12) .. (12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 55
 <400> 128

 Xaa
 1 5 10
 60 <210> 129
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

50 <400> 129

Xaa										
1				5						10

55 <210> 130
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 30

<400> 130

Xaa						
1				5		

35 <210> 131
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

15 <400> 131

Xaa							
1				5			

20 <210> 132
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de C
 10

<400> 132

Xaa										
1				5						10

15 <210> 133
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 25 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 35 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<400> 133

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1			

40 <210> 134
 <211> 12
 <212> PRT
 45 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (11)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 35

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (12)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 40

<400> 134

Xaa											
1				5						10	

45 <210> 135
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 55

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 60

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 35 <400> 135
- | | | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | | | 10 |
- <210> 136
 <211> 7
- 40 <212> PRT
 <213> Artificial
- 45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 15

<400> 136

Xaa						
1				5		

20 <210> 137
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <400> 137

ES 2 865 487 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

- 5 <210> 138
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
- <220>
 10 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
- <400> 138

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

- 45 <210> 139
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 25

<400> 139

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

30 <210> 140
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

5 <400> 140

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 141
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

55 <400> 141

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

60 <210> 142
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40 <400> 142

Xaa									
1				5					

45 <210> 143
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

- 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 30
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 <400> 143
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
- 35
 <210> 144
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 40
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
- 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<400> 144

10

Xaa								
1				5				

<210> 145
 <211> 9
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 20 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<400> 145

Xaa									
1				5					

<210> 146
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 <400> 146
 40

Xaa							
1				5			

 <210> 147
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 50 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 65

- <210> 149
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

 50 <400> 149

Xaa								
1				5				

 <210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 65 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
- <400> 150
- | | | | | | | | | |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| | Xaa |
| | 1 | | | 5 | | | | |
- 30 <210> 151
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

15 <400> 151
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

<210> 152
 <211> 8
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

55 <400> 152
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

60 <210> 153
 <211> 9
 <212> PRT
 65 <213> Artificial

- <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 5 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 10 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 15 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 20 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (6) .. (7)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 30 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (8) .. (8)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 35 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (9) .. (9)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 40 <400> 153
- Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa**
1 5
- 45 <210> 154
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial
- 50 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
- 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2) .. (2)
- 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
- 65 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<400> 154

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

20 <210> 155
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

5 <400> 155

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 156
 <211> 8
 10 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <400> 156

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

50 <210> 157
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 40 <400> 157
- | | | | | | | | | |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | | | |
- <210> 158
 <211> 9
- 45 <212> PRT
 <213> Artificial
- 50 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 30

<400> 158

Xaa								
1				5				

35 <210> 159
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 25 <400> 159
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
- 30 <210> 160
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q
- <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 10

<400> 160

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

15 <210> 161
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 25 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 30 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 35 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 40 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 45 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 50 <222> (6) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 55 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (9) .. (9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<400> 161

ES 2 865 487 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

5 <210> 162
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 162

Phe Val Phe Leu Pro
1 5

15 <210> 163
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido básico

<220>
30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido neutro y/o hidrófobo

<220>
35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4) .. (4)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido básico

<400> 163

Xaa Xaa Xaa Xaa
1

45 <210> 164
<211> 4
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
50 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 164

Arg Gly Asn Arg
1

55 <210> 165
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

60 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser G o S
 5
 <400> 165

Asn	Ser	Val	Arg	Asp	Leu	Xaa
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

 10

1	5
---	---

 <210> 166
 <211> 7
 <212> PRT
 15 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 20 <400> 166

Pro	Arg	Ser	Val	Thr	Val	Pro
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5
---	---

 25 <210> 167
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 30 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 40 <223> Xaa puede ser S o A

 <400> 167

Asn	Ser	Val	Ser	Ser	Xaa	Xaa
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5
---	---

 45 <210> 168
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 50
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

 <400> 168
 55

Asn	Gly	Arg	Ala	His	Ala
-----	-----	-----	-----	-----	-----

1	5
---	---

 <210> 169
 <211> 7
 60 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 169

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

5

<210> 170
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

10

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 170

15

Val Asn Thr Ala Asn Ser Thr
1 5

<210> 171
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

20

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

25

<400> 171

His Gly Pro Met Gln Lys Ser
1 5

30

<210> 172
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

35

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 172

Pro His Lys Pro Pro Leu Ala
1 5

40

<210> 173
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

45

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

50

<400> 173

Ile Lys Asn Asn Glu Met Trp
1 5

55

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial
<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60

<400> 174

Arg Asn Leu Asp Thr Pro Met
1 5

5 <210> 175
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 175

Val Asp Ser His Arg Gln Ser
1 5

15 <210> 176
<211> 7
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

25 <400> 176

Tyr Asp Ser Lys Thr Lys Thr
1 5

30 <210> 177
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 177

Ser Gln Leu Pro His Gln Lys
1 5

40 <210> 178
<211> 7
<212> PRT
45 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 178

50 Ser Thr Met Gln Gln Asn Thr
1 5

<210> 179
<211> 7
55 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60

ES 2 865 487 T3

<400> 179

Thr Glu Arg Tyr Met Thr Gln
1 5

5 <210> 180
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 180

Gln Pro Glu His Ser Ser Thr
1 5

15 <210> 181
<211> 7
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

25 <400> 181

Asp Ala Ser Leu Ser Thr Ser
1 5

30 <210> 182
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 182

Asp Leu Pro Asn Lys Lys Thr
1 5

40 <210> 183
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 183

50 Asp Leu Thr Ala Ala Arg Leu
1 5

<210> 184
<211> 7
55 <212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 184

ES 2 865 487 T3

		Glu	Pro	His	Gln	Phe	Asn	Tyr	
		1				5			
5	<210>	185							
	<211>	7							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
	<220>								
10	<223>	Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400>	185							
			Glu	Pro	Gln	Ser	Asn	His	Thr
			1				5		
15	<210>	186							
	<211>	7							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
20	<220>								
	<223>	Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400>	186							
25									
			Met	Ser	Ser	Trp	Pro	Ser	Gln
			1				5		
	<210>	187							
	<211>	7							
30	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
	<220>								
	<223>	Secuencia peptídica de direccionamiento							
35	<400>	187							
			Asn	Pro	Lys	His	Asn	Ala	Thr
			1				5		
40	<210>	188							
	<211>	7							
	<212>	PRT							
	<213>	Artificial							
45	<220>								
	<223>	Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400>	188							
			Pro	Asp	Gly	Met	Arg	Thr	Thr
			1				5		
50	<210>	189							
	<211>	7							
	<212>	PRT							
55	<213>	Artificial							
	<220>								
	<223>	Secuencia peptídica de direccionamiento							
60	<400>	189							

ES 2 865 487 T3

		Pro	Asn	Asn	Asn	Lys	Thr	Thr
		1				5		
5	<210> 190							
	<211> 7							
	<212> PRT							
	<213> Artificial							
	<220>							
10	<223> Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400> 190							
		Gln	Ser	Thr	Thr	His	Asp	Ser
		1				5		
15	<210> 191							
	<211> 7							
	<212> PRT							
	<213> Artificial							
20	<220>							
	<223> Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400> 191							
25		Thr	Gly	Ser	Lys	Gln	Lys	Gln
		1				5		
	<210> 192							
	<211> 7							
30	<212> PRT							
	<213> Artificial							
	<220>							
	<223> Secuencia peptídica de direccionamiento							
35	<400> 192							
		Ser	Leu	Lys	His	Gln	Ala	Leu
		1				5		
40	<210> 193							
	<211> 7							
	<212> PRT							
	<213> Artificial							
45	<220>							
	<223> Secuencia peptídica de direccionamiento							
	<400> 193							
		Ser	Pro	Ile	Asp	Gly	Glu	Gln
		1				5		
50	<210> 194							
	<211> 8							
	<212> PRT							
55	<213> Artificial							
	<220>							
	<223> Secuencia peptídica de direccionamiento							
60	<400> 194							

ES 2 865 487 T3

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

5 <210> 195
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 195

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
1 5

15 <210> 196
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 196

25 Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

30 <210> 197
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 197

Cys Pro Arg Glu Cys Glu Ser
1 5

40 <210> 198
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 198

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

50 <210> 199
<211> 9
<212> PRT
55 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 199

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
 1 5

5 <210> 200
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 200

Cys Lys Gly Gly Arg Ala Lys Asp Cys
 1 5

15 <210> 201
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 201

25 Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
 1 5

30 <210> 202
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 35 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 202

Cys Arg Arg Glu Thr Ala Trp Ala Lys
 1 5

40 <210> 203
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 203

Val Ser Trp Phe Ser His Arg Tyr Ser Pro Phe Ala Val Ser
 1 5 10

50 <210> 204
 <211> 13
 <212> PRT
 55 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 204

ES 2 865 487 T3

	Gly	Tyr	Arg	Asp	Gly	Tyr	Ala	Gly	Pro	Ile	Leu	Tyr	Asn
	1				5						10		

5 <210> 205
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(3)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> MOD_RES
 <222> (4)..(4)
 20 <223> FOSFORILACIÓN

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(7)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 205

			Xaa	Xaa	Xaa	Tyr	Xaa	Xaa	Xaa
			1				5		

30 <210> 206
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

40 <220>
 <221> MOD_RES
 <222> (1)..(1)
 <223> FOSFORILACIÓN

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser E o M

50 <400> 206

				Tyr	Xaa	Asn	Trp
				1			

55 <210> 207
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 207

		Arg	Pro	Leu	Pro	Pro	Leu	Pro
		1				5		

<210> 208
 <211> 7
 <212> PRT
 5 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 10 <400> 208

Ala Pro Pro Leu Pro Pro Arg
1 5

 <210> 209
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 20 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

 <400> 209

Asp Val Phe Tyr Pro Tyr Pro Tyr Ala Ser Gly Ser
1 5 10

 25 <210> 210
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

 <400> 210
 35

Met Tyr Trp Tyr Pro Tyr
1 5

 <210> 211
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 45
 <400> 211

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
1 5 10

 50 <210> 212
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser G o L

<400> 212

Cys Trp Asp Asp Xaa Trp Leu Cys
1 5

5 <210> 213
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 213

Glu Trp Cys Glu Tyr Leu Gly Gly Tyr Leu Arg Cys Tyr Ala
1 5 10

15 <210> 214
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

25 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (8)..(8)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (11)..(11)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (13)..(13)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <400> 214

Tyr Xaa Cys Xaa Xaa Gly Pro Xaa Thr Trp Xaa Cys Xaa Pro

1 5 10

55 <210> 215
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

60 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 215

ES 2 865 487 T3

	Ile	Glu	Gly	Pro	Thr	Leu	Arg	Gln	Trp	Leu	Ala	Ala	Arg	Ala
	1				5					10				

5 <210> 216
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser Y, W, F o H

<400> 216

					Leu	Trp	Xaa	Xaa	Xaa
					1				5

25 <210> 217
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45 <400> 217

					Xaa	Phe	Xaa	Xaa	Tyr	Leu	Trp
					1				5		

50 <210> 218
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 218

	Ser	Ser	Ile	Ile	Ser	His	Phe	Arg	Trp	Gly	Leu	Cys	Asp
	1				5					10			

60 <210> 219
 <211> 13

Cys Ser Ser Arg Leu Asp Ala Cys
1 5

5 <210> 224
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 224

Cys Leu Pro Val Ala Ser Cys
1 5

15 <210> 225
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 225

25 Cys Gly Phe Glu Cys Val Arg Gln Cys Pro Glu Arg Cys
1 5 10

30 <210> 226
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
35 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 226

Cys Val Ala Leu Cys Arg Glu Ala Cys Gly Glu Gly Cys
1 5 10

40 <210> 227
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 227

Ser Trp Cys Glu Pro Gly Trp Cys Arg
1 5

50 <210> 228
<211> 7
<212> PRT
55 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 228

ES 2 865 487 T3

Tyr Ser Gly Lys Trp Gly Trp
1 5

5 <210> 229
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 229

Gly Leu Ser Gly Gly Arg Ser
1 5

15 <210> 230
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 230

Leu Met Leu Pro Arg Ala Asp
1 5

30 <210> 231
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 231

Cys Ser Cys Phe Arg Asp Val Cys Cys
1 5

40 <210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

50 <400> 232

Cys Arg Asp Val Val Ser Val Ile Cys
1 5

55 <210> 233
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
60 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 233

ES 2 865 487 T3

Cys Asn Gly Arg Cys
1 5

5 <210> 234
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 234

Met Ala Arg Ser Gly Leu
1 5

15 <210> 235
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 235

Met Ala Arg Ala Lys Glu
1 5

25 <210> 236
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

30 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 236

Met Ser Arg Thr Met Ser
1 5

35 <210> 237
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

40 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 237

Lys Cys Cys Tyr Ser Leu
1 5

45 <210> 238
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial

50 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 238

ES 2 865 487 T3

Met Tyr Trp Gly Asp Ser His Trp Leu Gln Tyr Trp Tyr Glu
 1 5 10

5 <210> 239
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

10 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 239

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr

15 1 5

20 <210> 240
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 240

Glu Trp Leu Ser
 1

30 <210> 241
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 241

Ser Asn Glu Trp
 1

40 <210> 242
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 242

Thr Asn Tyr Leu
 1

55 <210> 243
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 243

ES 2 865 487 T3

Trp Ile Phe Pro Trp Ile Gln Leu
1 5

5 <210> 244
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 244

Trp Asp Leu Ala Trp Met Phe Arg Leu Pro Val Gly
1 5 10

15 <210> 245
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 245

25 Cys Thr Val Ala Leu Pro Gly Gly Tyr Val Arg Val Cys
1 5 10

30 <210> 246
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

35 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 246

Cys Val Pro Glu Leu Gly His Glu Cys
1 5

40 <210> 247
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 247

Cys Gly Arg Arg Ala Gly Gly Ser Cys
1 5

50 <210> 248
<211> 13
<212> PRT
55 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 248

Cys Val Ala Tyr Cys Ile Glu His His Cys Trp Thr Cys

1 5 10

5
 <210> 249
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

10
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 249

Cys Val Phe Ala His Asn Tyr Asp Tyr Leu Val Cys
 1 5 10

20
 <210> 250
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 250

Cys Val Phe Thr Ser Asn Tyr Ala Phe Cys
 1 5 10

30
 <210> 251
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

35
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 251

Val His Ser Pro Asn Lys Lys
 1 5

40
 <210> 252
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

45
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 252

Cys Asp Cys Arg Gly Asp Cys Phe Cys
 1 5

50
 <210> 253
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

55
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 253

Cys Arg Gly Asp Gly Trp Cys
1 5

5 <210> 254
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
15 <222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
20 <222> (6)..(6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 254

Xaa Arg Gly Cys Asp Xaa
1 5

25 <210> 255
<211> 4
<212> PRT
30 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

35 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4)..(4)
<223> Xaa puede ser S o T

45 <400> 255

Pro Xaa Xaa Xaa
1

50 <210> 256
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
55 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 256

Cys Thr Thr His Trp Gly Phe Thr Leu Cys
1 5 10

60 <210> 257
<211> 11

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 257

	Ser	Gly	Lys	Gly	Pro	Arg	Gln	Ile	Thr	Ala	Leu
	1				5					10	

10 <210> 258
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser A o Q

<220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser N o A

<220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser L o Y

<220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser T, V, M o R

<220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(6)
 <223> Xaa puede ser R o K

<400> 258

45

	Ala	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
	1				5	

<210> 259
 <211> 6
 50 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

55 <400> 259

	Val	Tyr	Met	Ser	Pro	Phe
	1				5	

60 <210> 260
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

ES 2 865 487 T3

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

5 <400> 260

Met Gln Leu Pro Leu Ala Thr
 1 5

10 <210> 261
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 261

Ala Thr Trp Leu Pro Pro Arg
 1 5

20 <210> 262
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 262

30

His Thr Met Tyr Tyr His His Tyr Gln His His Leu
 1 5 10

35 <210> 263
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 263

Ser Glu Val Gly Cys Arg Ala Gly Pro Leu Gln Trp Leu Cys Glu Lys
 1 5 10 15

Tyr Phe Gly

45 <210> 264
 <211> 18
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 264

Cys Gly Leu Leu Pro Val Gly Arg Pro Asp Arg Asn Val Trp Arg Trp
 1 5 10 15

Leu Cys

55

<210> 265
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 265
 10
 Cys Lys Gly Gln Cys Asp Arg Phe Lys Gly Leu Pro Trp Glu Cys
 1 5 10 15
 <210> 266
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 20
 <400> 266
 Ser Gly Arg Ser Ala
 1 5
 25
 <210> 267
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Artificial
 30
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 267
 Trp Gly Phe Pro
 1
 35
 <210> 268
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 40
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 55
 <400> 268
 Xaa Phe Xaa Xaa Tyr Leu Trp
 1 5
 60
 <210> 269
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

5 <400> 269

Ala Glu Pro Met Pro His Ser Leu Asn Phe Ser Gln Tyr Leu Trp Tyr
 1 5 10 15

Thr

10 <210> 270
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser W o F

20 <400> 270

Trp Ala Tyr Xaa Ser Pro
 1 5

25 <210> 271
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 271

35 <210> 272
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

45 <400> 272

Ile Glu Leu Leu Gln Ala Arg
 1 5

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

50 <400> 273

Asp Ile Thr Trp Asp Gln Leu Trp Asp Leu Met Lys
 1 5 10

55 <210> 273
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 273

ES 2 865 487 T3

Ala Tyr Thr Lys Cys Ser Arg Gln Trp Arg Thr Cys Met Thr Thr His
 1 5 10 15

5 <210> 274
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 274

Pro Gln Asn Ser Lys Ile Pro Gly Pro Thr Phe Leu Asp Pro His
 1 5 10 15

20 <210> 275
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 25 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 275

Ser Met Glu Pro Ala Leu Pro Asp Trp Trp Trp Lys Met Phe Lys
 1 5 10 15

30 <210> 276
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial

35 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 276

Ala Asn Thr Pro Cys Gly Pro Tyr Thr His Asp Cys Pro Val Lys Arg
 1 5 10 15

45 <210> 277
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

50 <400> 277

Thr Ala Cys His Gln His Val Arg Met Val Arg Pro
 1 5 10

55 <210> 278
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 60 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 278

Val Pro Trp Met Glu Pro Ala Tyr Gln Arg Phe Leu
1 5 10

5 <210> 279
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 279

Asp Pro Arg Ala Thr Pro Gly Ser
1 5

15 <210> 280
<211> 12
<212> PRT
20 <213> Artificial

<220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

25 <400> 280

Phe Arg Pro Asn Arg Ala Gln Asp Tyr Asn Thr Asn
1 5 10

30 <210> 281
<211> 9
<212> **PRT**
<213> Artificial

35 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 281

Cys Thr Lys Asn Ser Tyr Leu Met Cys
1 5

40 <210> 282
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial

45 <220>
<223> Secuencia peptídica de direccionamiento

50 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser R o Q

55 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
<223> Xaa puede ser L o R

60 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser G o N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6)..(7)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (9)..(9)
 10 <223> Xaa puede ser A o V

<400> 282

Cys Xaa Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Gly Cys
 1 5 10

15 <210> 283
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 283

25 Cys Pro Ile Glu Asp Arg Pro Met Cys
 1 5

<210> 284
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

35 <400> 284

His Glu Trp Ser Tyr Leu Ala Pro Tyr Pro Trp Phe
 1 5 10

40 <210> 285
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 285

Met Cys Pro Lys His Pro Leu Gly Cys
 1 5

50 <210> 286
 <211> 15
 <212> PRT
 55 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

60 <400> 286

ES 2 865 487 T3

Arg Met Trp Pro Ser Ser Thr Val Asn Leu Ser Ala Gly Arg Arg
 1 5 10 15
 5 <210> 287
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 10 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 287
 Ser Ala Lys Thr Ala Val Ser Gln Arg Val Trp Leu Pro Ser His Arg
 1 5 10 15
 Gly Gly Glu Pro
 20
 15 <210> 288
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Artificial
 20 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 288
 25 Lys Ser Arg Glu His Val Asn Asn Ser Ala Cys Pro Ser Lys Arg Ile
 1 5 10 15
 Thr Ala Ala Leu
 20
 <210> 289
 <211> 4
 30 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 35 <400> 289
 Glu Gly Phe Arg
 1
 40 <210> 290
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 45 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento
 <400> 290
 Ala Gly Leu Gly Val Arg
 1 5
 50 <210> 291
 <211> 15

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 291

Gly Thr Arg Gln Gly His Thr Met Arg Leu Gly Val Ser Asp Gly
 1 5 10 15

10 <210> 292
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 292

20 Ile Ala Gly Leu Ala Thr Pro Gly Trp Ser His Trp Leu Ala Leu
 1 5 10 15

<210> 293
 <211> 7
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

30 <400> 293

Ser Met Ser Ile Ala Arg Leu
 1 5

35 <210> 294
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 294

His Thr Phe Glu Pro Gly Val
 1 5

45 <210> 295
 <211> 15
 <212> PRT
 50 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

55 <400> 295

Asn Thr Ser Leu Lys Arg Ile Ser Asn Lys Arg Ile Arg Arg Lys
 1 5 10 15

60 <210> 296
 <211> 15

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia peptídica de direccionamiento

<400> 296

10 **Leu Arg Ile Lys Arg Lys Arg Arg Lys Arg Lys Lys Thr Arg Lys**
 1 5 10 15

<210> 297
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

15 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 297

20 **Cys Asn Asp Glu Met Gln Val Gln Val Asn**
 1 5 10

<210> 298
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

25 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

30 <400> 298

Ser Pro Asp Ile Val Tyr Ala Asp Val Cys
 1 5 10

35 <210> 299
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 299

45 **Leu Asp Asp Cys His Asn Ile Asp Val Asn**
 1 5 10

<210> 300
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

50 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

55 <400> 300

Ser Cys Asp Cys Val Thr Asn Ser Val Ser
 1 5 10

<210> 301
 <211> 10

60

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
<213> Artificial

5 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 301

Thr Val Asp Ser Asn Pro Tyr Glu Val Asn
1 5 10

10 <210> 302
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial

15 <220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<400> 302

Gly Asp Asp His Pro Asn Pro Asp Val Leu
1 5 10

25 <210> 303
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 303

Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
1 5

30 <210> 304
<211> 10
<212> PRT
35 <213> virus adenoasociado

<400> 304

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

40 <210> 305
<211> 9
<212> PRT
45 <213> virus adenoasociado

<400> 305

Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
1 5

50 <210> 306
<211> 8
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

55 <400> 306

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

60 <210> 307
<211> 7

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 307
 5

 Lys Asp Asp Glu Asp Lys Phe
 1 5

 <210> 308
 <211> 6
 10 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 308

 Ser Ala Gly Ala Ser Asn
 15 1 5

 <210> 309
 <211> 10
 <212> PRT
 20 <213> virus adenoasociado

 <400> 309

 Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
 25 1 5 10

 <210> 310
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 30
 <400> 310

 Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
 1 5

 35 <210> 311
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 40 <400> 311

 Ser Gln Ser Gly Ala Ser
 1 5

 <210> 312
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 312
 50

 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 1 5 10

 <210> 313
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 55
 <400> 313

ES 2 865 487 T3

	Thr Pro Ser Gly Thr Thr Thr Gln Ser
	1 5
5	<210> 314 <211> 8 <212> PRT <213> virus adenoasociado
10	<400> 314 Ser Ala Asp Asn Asn Asn Ser Glu 1 5
15	<210> 315 <211> 7 <212> PRT <213> virus adenoasociado
20	<400> 315 Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe 1 5
25	<210> 316 <211> 6 <212> PRT <213> virus adenoasociado
30	<400> 316 Gly Ser Glu Lys Thr Asn 1 5
35	<210> 317 <211> 10 <212> PRT <213> virus adenoasociado
40	<400> 317 Asn Arg Gln Ala Ala Thr Ala Asp Val Asn 1 5 10
45	<210> 318 <211> 7 <212> PRT <213> virus adenoasociado
50	<400> 318 Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser 1 5
55	<210> 319 <211> 6 <212> PRT <213> virus adenoasociado
55	<400> 319 Ser Gln Ser Gly Ala Ser 1 5

ES 2 865 487 T3

<210> 320
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 5
 <400> 320

 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 10 1 5 10

 <210> 321
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> virus adenoasociado

 <400> 321

 Thr Thr Ser Gly Thr Thr Asn Gln Ser
 20 1 5

 <210> 322
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 25
 <400> 322

 Ala Asn Asp Asn Asn Asn Ser Asn
 30 1 5

 <210> 323
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 35 <400> 323

 Lys Asp Asp Glu Glu Lys Phe
 40 1 5

 <210> 324
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 324
 45

 Gly Thr Thr Ala Ser Asn
 50 1 5

 <210> 325
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 325

 Asn Thr Ala Pro Thr Thr Gly Thr Val Asn
 55 1 5 10

 <210> 326
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 60

ES 2 865 487 T3

<400> 326

Asp Thr Asn Gly Val Tyr Ser
1 5

5 <210> 327
<211> 8
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

10 <400> 327

Arg Leu Gly Glu Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 328
<211> 10
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

20 <400> 328

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
1 5 10

25 <210> 329
<211> 9
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 329

30 Gly Thr Thr Leu Asn Ala Gly Thr Ala
1 5

35 <210> 330
<211> 12
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 330

40 Ala Asn Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Thr Gly Ser
1 5 10

45 <210> 331
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 331

Gly Pro Ala Asp Ser Lys Phe
1 5

50 <210> 332
<211> 6
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

55 <400> 332

Gln Asn Gly Asn Thr Ala
1 5

ES 2 865 487 T3

<210> 333
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 5
 <400> 333

 Ser Asn Leu Pro Thr Val Asp Arg Leu Thr
 1 5 10

 10 <210> 334
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 15 <400> 334

 Asp Ala Ala Gly Lys Tyr Thr
 1 5

 20 <210> 335
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 25 <400> 335

 Glu Ile Lys Ser Gly Ser Val Asp Gly Ser
 1 5 10

 30 <210> 336
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 336

 Val Phe Thr Leu Pro Gln Tyr Gly Tyr Ala
 1 5 10

 35 <210> 337
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 40 <400> 337

 Ser Thr Asn Asn Thr Gly Gly Val Gln
 1 5

 45 <210> 338
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 50 <400> 338

 Ser Gly Val Asn Arg Ala Ser
 1 5

 55 <210> 339
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 339

ES 2 865 487 T3

		Leu Gln Gly Ser Asn Thr Tyr
		1 5
5	<210> 340	
	<211> 8	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
10	<400> 340	
		Ala Asn Pro Gly Thr Thr Ala Thr
		1 5
15	<210> 341	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
	<400> 341	
20		Thr Thr Ala Pro Ala Thr Gly Thr Tyr Asn
		1 5 10
25	<210> 342	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
	<400> 342	
30		Asp Ser Thr Gly Glu Tyr Arg
		1 5
35	<210> 343	
	<211> 7	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
	<400> 343	
40		Ser Ala Ser Thr Gly Ala Ser
		1 5
45	<210> 344	
	<211> 10	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
	<400> 344	
50		Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
		1 5 10
55	<210> 345	
	<211> 9	
	<212> PRT	
	<213> virus adenoasociado	
	<400> 345	
		Asn Gln Ser Gly Ser Ala Gln Asn Lys
		1 5
	<210> 346	
	<211> 8	

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 346
 5

 Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser Asn
 1 5

 <210> 347
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 10

 <400> 347

 Lys Asp Asp Lys Asp Lys Phe
 1 5
 15

 <210> 348
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 20

 <400> 348

 Ser Ala Gly Ala Ser Asn
 1 5
 25

 <210> 349
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 30

 <400> 349

 Ser Thr Asp Pro Ala Thr Gly Asp Val His
 1 5 10
 35

 <210> 350
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 40

 <400> 350

 Asp Asn Asn Gly Leu Tyr Thr
 1 5
 45

 <210> 351
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 50

 <400> 351

 Ser Glu Thr Ala Gly Ser Thr
 1 5
 55

 <210> 352
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 60

 <400> 352

 Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 1 5 10

ES 2 865 487 T3

<210> 353
 <211> 9
 <212> PRT
 5 <213> virus adenoasociado
 <400> 353

Asn Pro Gly Gly Thr Ala Gly Asn Arg
 1 5

10 <210> 354
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 15 <400> 354

Leu Asp Gln Asn Asn Asn Ser Asn
 1 5

20 <210> 355
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 25 <400> 355

Lys Asp Asp Glu Asp Arg Phe
 1 5

30 <210> 356
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 35 <400> 356

Gly Ala Thr Asn Lys Thr
 1 5

40 <210> 357
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 357

Asn Thr Ala Ala Gln Thr Gln Val Val Asn
 1 5 10

45 <210> 358
 <211> 7
 <212> PRT
 50 <213> virus adenoasociado
 <400> 358

Asp Ser Gln Gly Val Tyr Ser
 1 5

55 <210> 359
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 60

ES 2 865 487 T3

<400> 359

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ala Thr
1 5

5 <210> 360
<211> 10
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

10 <400> 360

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

15 <210> 361
<211> 9
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

20 <400> 361

Thr Thr Gly Gly Thr Ala Asn Thr Gln
1 5

25 <210> 362
<211> 8
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 362

30 Thr Gly Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

<210> 363
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 363

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

40 <210> 364
<211> 6
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

45 <400> 364

Asn Ala Ala Arg Asp Asn
1 5

50 <210> 365
<211> 11
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 365

55 Asn Thr Ala Pro Gln Ile Gly Thr Val Asn Ser
1 5 10

<210> 366
<211> 7

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

5 <400> 366

Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
 1 5

<210> 367
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

10 <400> 367

Asn Ser Thr Ser Gly Gly Ser Ser
 1 5

15 <210> 368
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

20 <400> 368

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 1 5 10

25 <210> 369
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

30 <400> 369

Ile Asn Gly Ser Gly Gln Asn Gln Gln
 1 5

35 <210> 370
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

40 <400> 370

Val Thr Gln Asn Asn Asn Ser Glu
 1 5

45 <210> 371
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

50 <400> 371

Lys Glu Gly Glu Asp Arg Phe
 1 5

<210> 372
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

55 <400> 372

Gly Thr Gly Arg Asp Asn
 1 5

60

ES 2 865 487 T3

<210> 373
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> virus adenoasociado

 <400> 373

 Gln Ala Gln Ala Gln Thr Gly Trp Val Gln
 1 5 10
 10
 <210> 374
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 15
 <400> 374

 Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
 1 5
 20
 <210> 375
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 25
 <400> 375

 Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5
 30
 <210> 376
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 35
 <400> 376

 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
 1 5 10
 40
 <210> 377
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 377

 Gln Thr Thr Gly Thr Gly Gly Thr Gln
 1 5
 45
 <210> 378
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 50
 <400> 378

 Thr Asn Gln Asn Asn Asn Ser Asn
 1 5
 55
 <210> 379
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 60

ES 2 865 487 T3

<400> 379

Lys Asp Asp Asp Asp Arg Phe
1 5

5 <210> 380
<211> 6
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

10 <400> 380

Gly Ala Gly Asn Asp Gly
1 5

15 <210> 381
<211> 10
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

20 <400> 381

Asn Thr Gln Ala Gln Thr Gly Leu Val His
1 5 10

25 <210> 382
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 382

30 Asn Thr Glu Gly Val Tyr Ser
1 5

<210> 383
<211> 8
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 383

40 Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
1 5

45 <210> 384
<211> 10
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 384

50 Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

55 <210> 385
<211> 9
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 385

60 Ser Thr Gly Gly Thr Ala Gly Thr Gln
1 5

ES 2 865 487 T3

5 <210> 386
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 386

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
 1 5

10 <210> 387
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 15 <400> 387

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
 1 5

20 <210> 388
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 25 <400> 388

Gly Ala Gly Lys Asp Asn
 1 5

30 <210> 389
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 389

Asn Ala Ala Pro Ile Val Gly Ala Val Asn
 1 5 10

40 <210> 390
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 390

Asn Thr Asp Gly Thr Tyr Ser
 1 5

50 <210> 391
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 391

Asn Gly Thr Ser Gly Gly Ser Thr
 1 5

55 <210> 392
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

ES 2 865 487 T3

<400> 392

Val Phe Met Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Leu
1 5 10

5 <210> 393
<211> 9
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

10 <400> 393

Ser Thr Gly Gly Thr Gln Gly Thr Gln
1 5

15 <210> 394
<211> 8
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

20 <400> 394

Leu Ser Gln Asn Asn Asn Ser Asn
1 5

25 <210> 395
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

<400> 395

Lys Asp Asp Glu Glu Arg Phe
1 5

30 <210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

35 <400> 396

Gly Ala Gly Arg Asp Asn
1 5

40 <210> 397
<211> 10
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

45 <400> 397

Asn Thr Gly Pro Ile Val Gly Asn Val Asn
1 5 10

50 <210> 398
<211> 7
<212> PRT
<213> virus adenoasociado

55 <400> 398

Asn Thr Glu Gly Thr Tyr Ser
1 5

<210> 399
<211> 8

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 399
 5
 Arg Leu Gly Thr Thr Ser Ser Ser
 1 5

 <210> 400
 <211> 10
 10 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 400

 Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
 15 1 5 10

 <210> 401
 <211> 9
 20 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 401

 Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
 25 1 5

 <210> 402
 <211> 12
 30 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 402

 Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Ala Ser Gly Gly
 35 1 5 10

 <210> 403
 <211> 7
 40 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 403

 Gly Pro Ser Asp Gly Asp Phe
 1 5

 <210> 404
 <211> 6
 45 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 404

 50
 Val Thr Gly Asn Thr Thr
 1 5

 <210> 405
 <211> 10
 55 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

 <400> 405

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

5 <400> 412

Pro Ser Gly Asn Thr Thr
 1 5

<210> 413
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

10 <400> 413

Thr Thr Ala Pro His Ile Ala Asn Leu Asp
 1 5 10

15 <210> 414
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

20 <400> 414

Asp Asn Ala Gly Asn Tyr His
 1 5

25 <210> 415
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

30 <400> 415

Arg Leu Gly Thr Thr Ser Asn Ser
 1 5

35 <210> 416
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

40 <400> 416

Val Phe Met Val Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
 1 5 10

45 <210> 417
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

50 <400> 417

Gly Glu Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ala
 1 5

55 <210> 418
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 418

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 425

5 Gly Gly Thr Leu Asn Gln Gly Asn Ser
 1 5

<210> 426
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 426

15 Ala Ser Gln Asn Tyr Lys Ile Pro Gln Gly Arg Asn
 1 5 10

<210> 427
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 427

25 Ala Asn Asp Ala Thr Asp Phe
 1 5

<210> 428
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 428

35 Ile Thr Gly Asn Thr Thr
 1 5

<210> 429
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 429

40 Thr Thr Val Pro Thr Val Asp Asp Val Asp
 1 5 10

<210> 430
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 430

50 Asp Asn Ala Gly Ala Tyr Lys
 1 5

<210> 431
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 431

60 Arg Ile Gln Gly Pro Ser Gly Gly
 1 5

ES 2 865 487 T3

<210> 432
 <211> 10
 <212> PRT
 5 <213> virus adenoasociado
 <400> 432

Ile Tyr Thr Ile Pro Gln Tyr Gly Tyr Cys
 1 5 10

<210> 433
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> virus adenoasociado
 <400> 433

Val Ser Gln Ala Gly Ser Ser Gly Arg
 1 5

<210> 434
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 25 <400> 434

Ala Ser Asn Ile Thr Lys Asn Asn Val Phe Ser Val
 1 5 10

<210> 435
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 435

Phe Ser Gly Glu Pro Asp Arg
 1 5

<210> 436
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 <400> 436

Val Tyr Asp Gln Thr Thr Ala Thr
 1 5

<210> 437
 <211> 10
 <212> PRT
 50 <213> virus adenoasociado
 <400> 437

Val Thr Pro Gly Thr Arg Ala Ala Val Asn
 1 5 10

<210> 438
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 60

ES 2 865 487 T3

<400> 438

Ser Asp Thr Gly Ser Tyr Ser
1 5

5 <210> 439
<211> 53
<212> ADN
<213> Artificial

10 <220>
<223> Secuencia de codificación del motivo antigénico común de AAV1e aleatorizado

<400> 439
ctcaaatcag tccgaagtg gggggggggg ggactgctg ttagccgtg ggt 53

15 <210> 440
<211> 55
<212> ADN
<213> Artificial

20 <220>
<223> Secuencia de codificación del motivo antigénico común de AAV1e aleatorizado

<400> 440

25 agcgcgtttc taaatggggg gggggggggg gggggggtaa tttacctgg actgg 55

<210> 441
<211> 55
<212> ADN
<213> Artificial

30 <220>
<223> Secuencia de codificación del motivo antigénico común de AAV1e aleatorizando

35 <400> 441
tcaattcca gacgagcttt atggacttat tattattatg gtgatggcta tggga 55

<210> 442
<211> 57

40 <212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia de codificación del motivo antigénico común de AAV1e aleatorizando

45 <400> 442
aatctgtgtg tgttgatfff actgtgaata atgataataa taagaatgag cctcgcc 57

<210> 443
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

60 <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2)..(3)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 20

<400> 443

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

25 <210> 444
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 <400> 444

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

60 <210> 445
 <211> 7

<212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 5 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (5)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

<400> 445

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

35 <210> 446
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 65 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F

15 <400> 446

Xaa						
1				5		

<210> 447
 <211> 7
 20 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de L

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

60 <400> 447

Xaa						
1				5		

<210> 448
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 <400> 448
 40

Xaa						
1				5		

 <210> 449
 <211> 7
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 50 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E
 20

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 25

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
 30

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 35

<400> 451

Xaa						
1				5		

40 <210> 452
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

45 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<210> 456
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 40 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
 <400> 456
 45
 Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5
 <210> 457
 <211> 7
 50 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 55 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
 65

- 5
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S
- 10
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 15
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 20
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 25
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de F
- <400> 457
- | | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa |
| 1 | | | | 5 | | |
- 30
 <210> 458
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 40
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 45
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 50
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- 55
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 60
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 65
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<400> 460

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

35 <210> 461
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

40 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 45 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 50 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 55 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de E

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 5 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<400> 461

10

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 462
 <211> 6
 15 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 20 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <400> 462

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

50 <210> 463
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

55 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 60 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

- <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 25 <400> 463
- | | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa |
| 1 | | | | 5 | |
- <210> 464
 <211> 8
- 30 <212> PRT
 <213> Artificial
- 35 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- 40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- 45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- 50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P
- 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- 65 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7) .. (7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 5
 <400> 464

Xaa							
1				5			

 10 <210> 465
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

 15 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 20 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 25 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 30 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 35 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 40 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 45 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

 <400> 465

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

 50 <210> 466
 <211> 6
 <212> PRT
 55 <213> Artificial

 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

ES 2 865 487 T3

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- 5 <210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
- <220>
10 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2) .. (2)
20 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (3)..(3)
25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (4) .. (4)
30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (5)..(5)
35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (6) .. (6)
40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
- <400> 468

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

- 45 <210> 469
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial
- <220>
50 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (1)..(1)
55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
<222> (2) .. (2)
60 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
- <220>
<221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA

<222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

20 <400> 469

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 470
 <211> 6
 25 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

50 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de K

55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

60 <400> 470

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

<210> 471
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 <220>
 15 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A
 <220>
 20 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 <220>
 25 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de R
 <220>
 30 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D
 <220>
 35 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (6) .. (6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 <400> 471
 40

Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa
1				5	

 <210> 472
 <211> 6
 45 <212> PRT
 <213> Artificial
 <220>
 50 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V
 55 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 65

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 10

<400> 472

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

15 <210> 473
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

20 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de P

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de S

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

40 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

45 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 473

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

50 <210> 474
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

60 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 5

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G
 10

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4) .. (4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N
 15

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T
 20

<400> 474

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

25 <210> 475
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

30 <220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)

35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de I

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)

40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)

45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de G

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)

50 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de N

<220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)

55 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

<400> 475

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5

60 <210> 476
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de V

10 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Y

15 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de D

20 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (4)..(4)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de Q

25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

30 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de A

35 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (8) .. (8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural diferente de T

40 <400> 476

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5

45 <210> 477
 <211> 25
 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia del cebador por qPCR

50 <400> 477
 aacatgctac gcagagaggg agtgg 25

55 <210> 478
 <211> 29
 <212> ADN
 <213> Artificial

60 <220>
 <223> Secuencia del cebador por qPCR

<400> 478
 catgagacaa ggaacccta gtgatggag 29

<210> 479
 <211> 54
 <212> ADN
 <213> Artificial
 5
 <220>
 <223> Secuencia del cebador de amplificación de la biblioteca de CAM de AAV
 <220>
 10 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (25) .. (29)
 <223> n es a, c, g, o t
 <400> 479
 15 ccctacacga cgctcttccg atctnnnnnc agaactcaaa atcagtcgag aagt 54
 <210> 480
 <211> 58
 <212> ADN
 20 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia del cebador de amplificación de la biblioteca de CAM de AAV
 25 <220>
 <221> CARACTERÍSTICA_MISCELÁNEA
 <222> (33)..(37)
 <223> n es a, c, g, o t
 30 <400> 480
 gactggagtt cagacgtgtg ctcttccgat ctnnnnngcc aggtaatgct cccatagc 58
 <210> 481
 <211> 22
 <212> ADN
 35 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia del cebador por qPCR
 40 <400> 481
 ccttcgcttc aaaaaatgga ac 22
 <210> 482
 <211> 24
 45 <212> ADN
 <213> Artificial
 <220>
 <223> Secuencia del cebador por qPCR
 50 <400> 482
 aaaagcactc tgattgacaa atac 24
 <210> 483
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> virus adenoasociado
 55 <400> 483
 60
 Ala Gln Asn Lys
 1
 <210> 484
 <211> 7

ES 2 865 487 T3

<212> PRT
 <213> virus adenoasociado

<400> 484

5

Lys Thr Asp Asn Asn Asn Ser
 1 5

<210> 485
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial

10

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

15

<400> 485

Thr Pro Gly Gly Asn Ala Thr Arg
 1 5

20

<210> 486
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial

25

<220>
 <223> Sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside del AAV

<400> 486

Thr Ala Asp His Asp Thr Lys Gly Val
 1 5

30

<210> 487
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial

35

<220>
 <223> Sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside del AAV

40

<400> 487

Asp Leu Asp Pro Lys Ala Thr Glu Val Glu
 1 5 10

45

<210> 488
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Artificial

<220>
 <223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50

<400> 488

Ser Asn Gly Arg Gly Val
 1 5

55

<210> 489
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial

60

ES 2 865 487 T3

<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

5
<400> 489

Val Asn Thr Ser Leu Val Gly
1 5

<210> 490
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

15
<400> 490

Ile Arg Gly Ala Gly Ala Val
1 5

20
<210> 491
<211> 7
<212> PRT
<213> Artificial

25
<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV
<400> 491

Tyr Pro Gly Gly Asn Tyr Lys
1 5

30
<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

35
<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

40
<400> 492

Lys Gln Lys Asn Val Asn
1 5

<210> 493
<211> 6
<212> PRT
<213> Artificial

45
<220>
<223> Secuencia de sustitución del motivo antigénico común (CAM) de la proteína de la cápside de AAV

50
<400> 493

Arg Met Ser Ser Ile Lys
1 5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una proteína de la cápside del virus 1 adenoasociado (AAV1) modificado; en la que los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 456 a 459 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia SERR (SEQ ID NO: 26).
- 10 2. La proteína de la cápside de AAV de la reivindicación 1, en la que la proteína de la cápside comprende además las siguientes sustituciones de aminoácidos:
- 10 los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 492 a 499 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia TPGGNATR (SEQ ID NO: 485); y los aminoácidos correspondientes a las posiciones de aminoácidos 588 a 597 (numeración de VP1) de la proteína de la cápside de AAV1 nativa están sustituidos con la secuencia DLDPKATEVE (SEQ ID NO: 487).
- 15 3. La proteína de la cápside de AAV de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en la que la cápside de AAV comprende además una eliminación.
4. Un vector viral que comprende:
- 20 (a) una cápside de AAV que comprende la proteína de la cápside de AAV de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2; y
(b) un ácido nucleico que comprende al menos una secuencia de repetición terminal, en el que el ácido nucleico está encapsidado por la cápside de AAV.
- 25 5. El vector viral de la reivindicación 4, en el que el vector de AAV evade la unión, el reconocimiento o la neutralización del anticuerpo.
- 30 6. Un método *in vitro* para administrar un ácido nucleico a una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con el vector viral de la reivindicación 4 o 5.
7. Un vector viral de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, para uso como medicamento.
8. Un vector viral de acuerdo con la reivindicación 4 o 5 para su uso en un método de tratamiento, en el que el vector viral se administra a un paciente a través de una ruta sistémica.
- 35 9. El vector viral para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la ruta sistémica es la administración intravenosa, intraarticular o intra linfática.

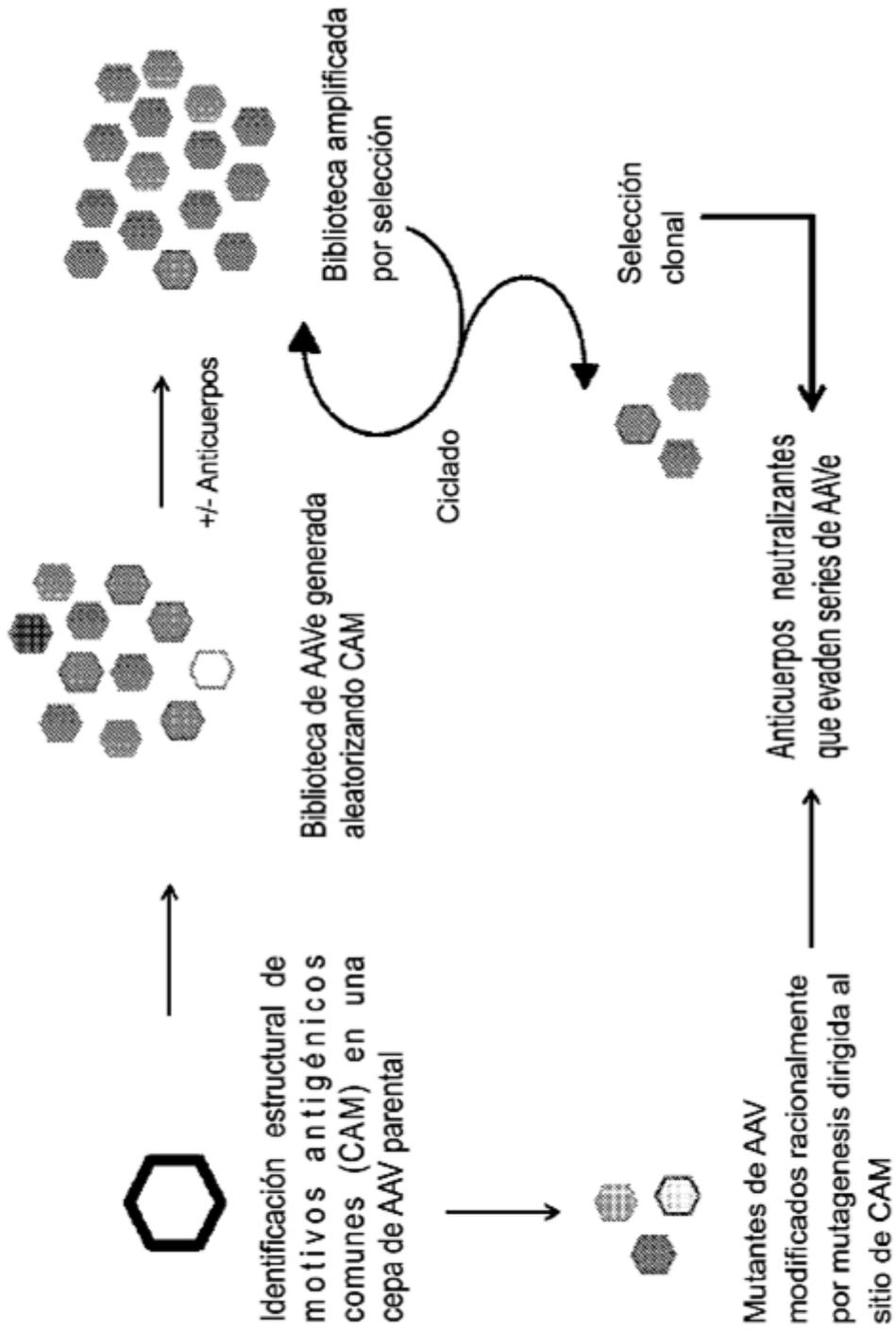


FIG. 1

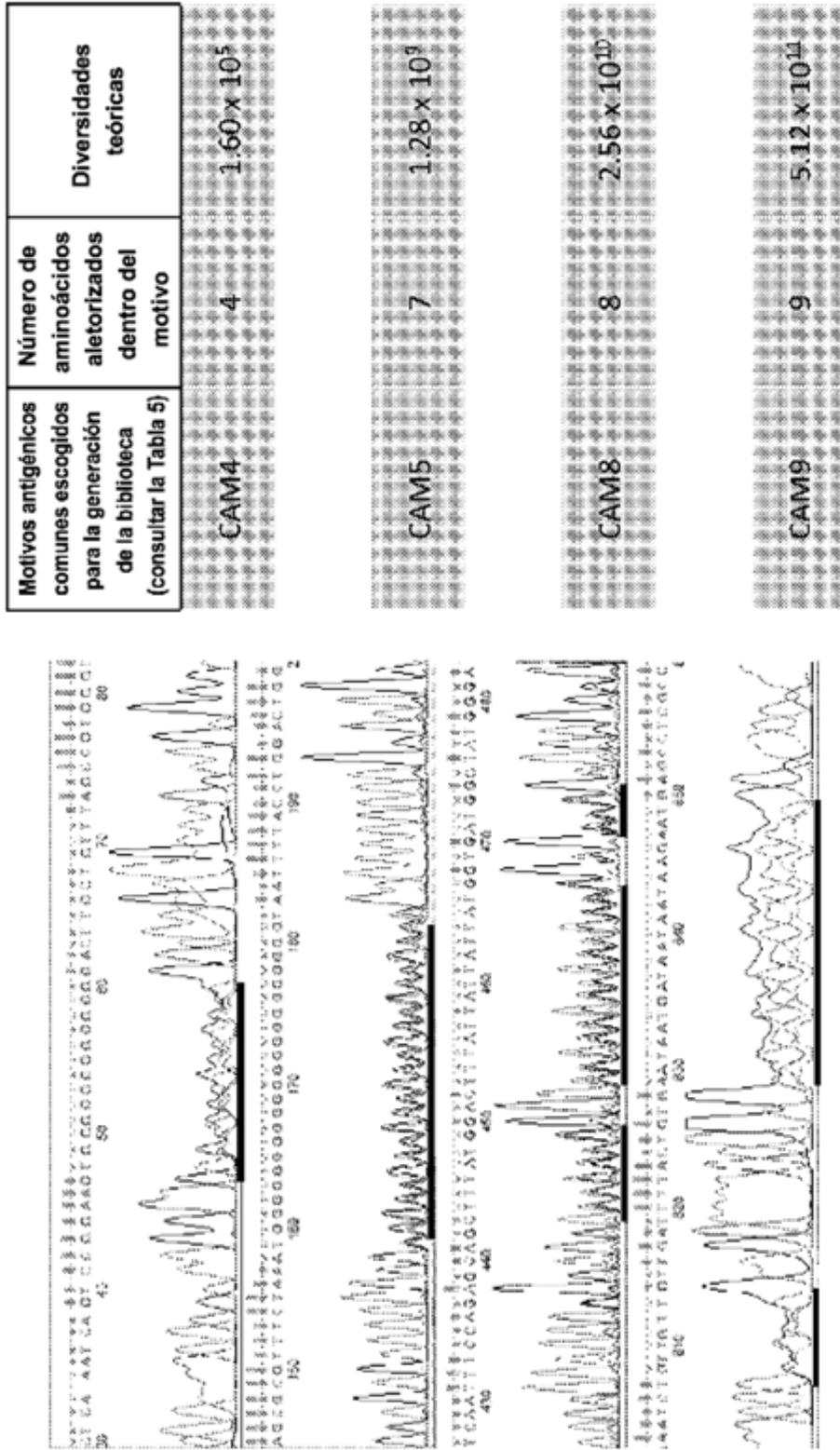


FIG. 2

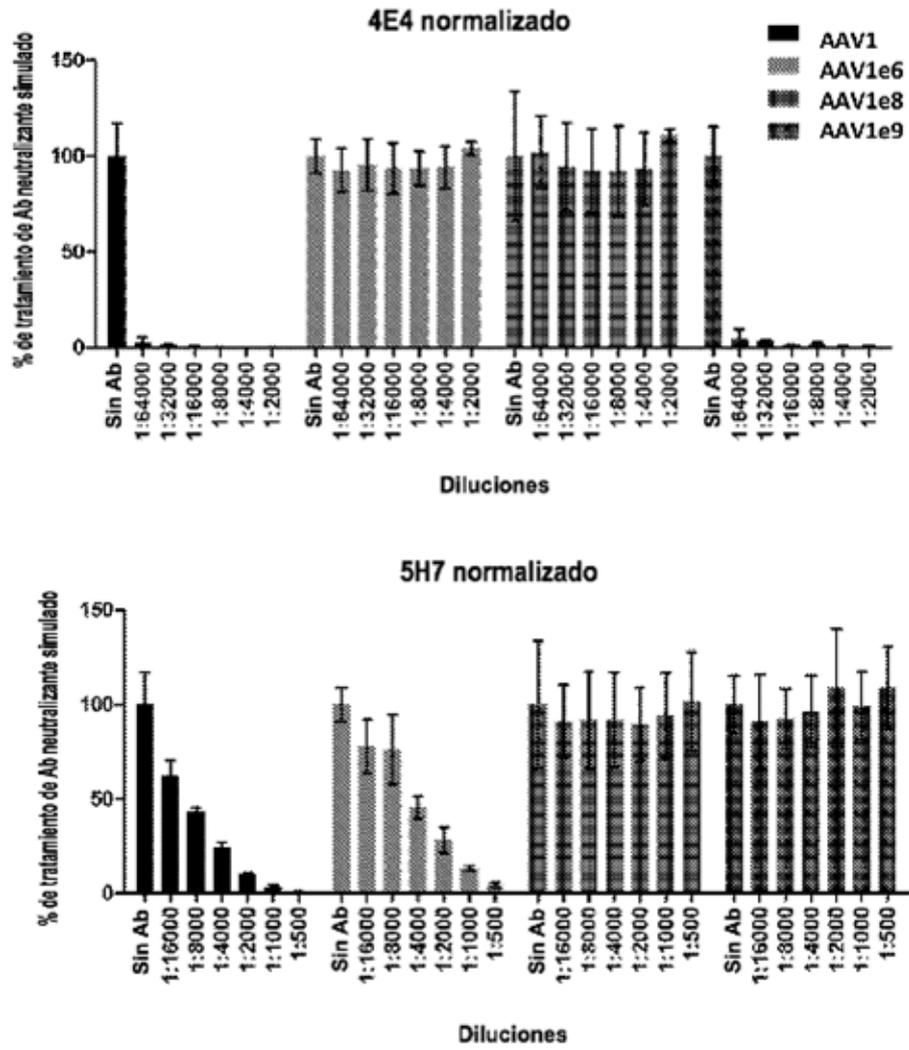


FIG. 3

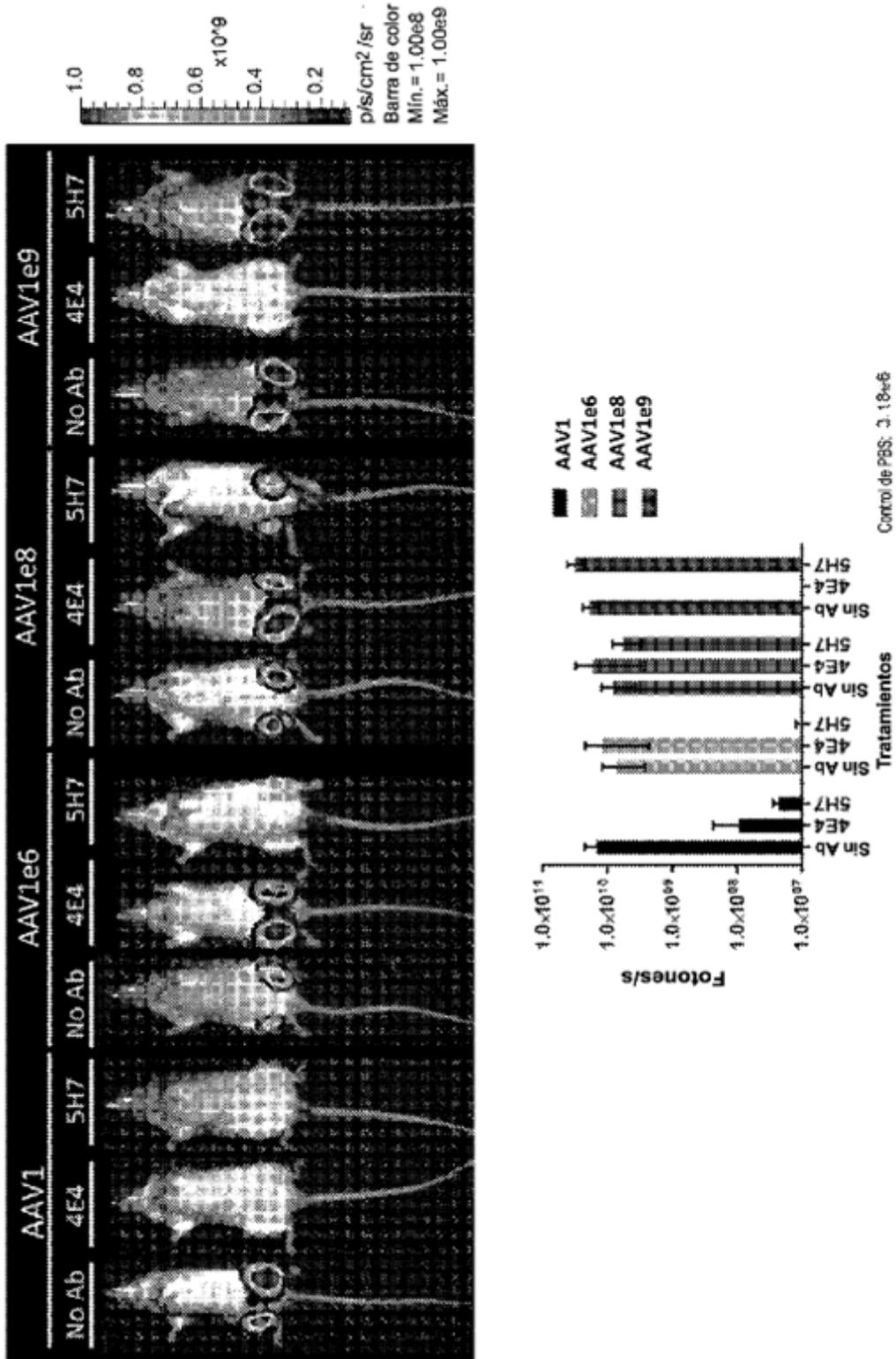


FIG. 4

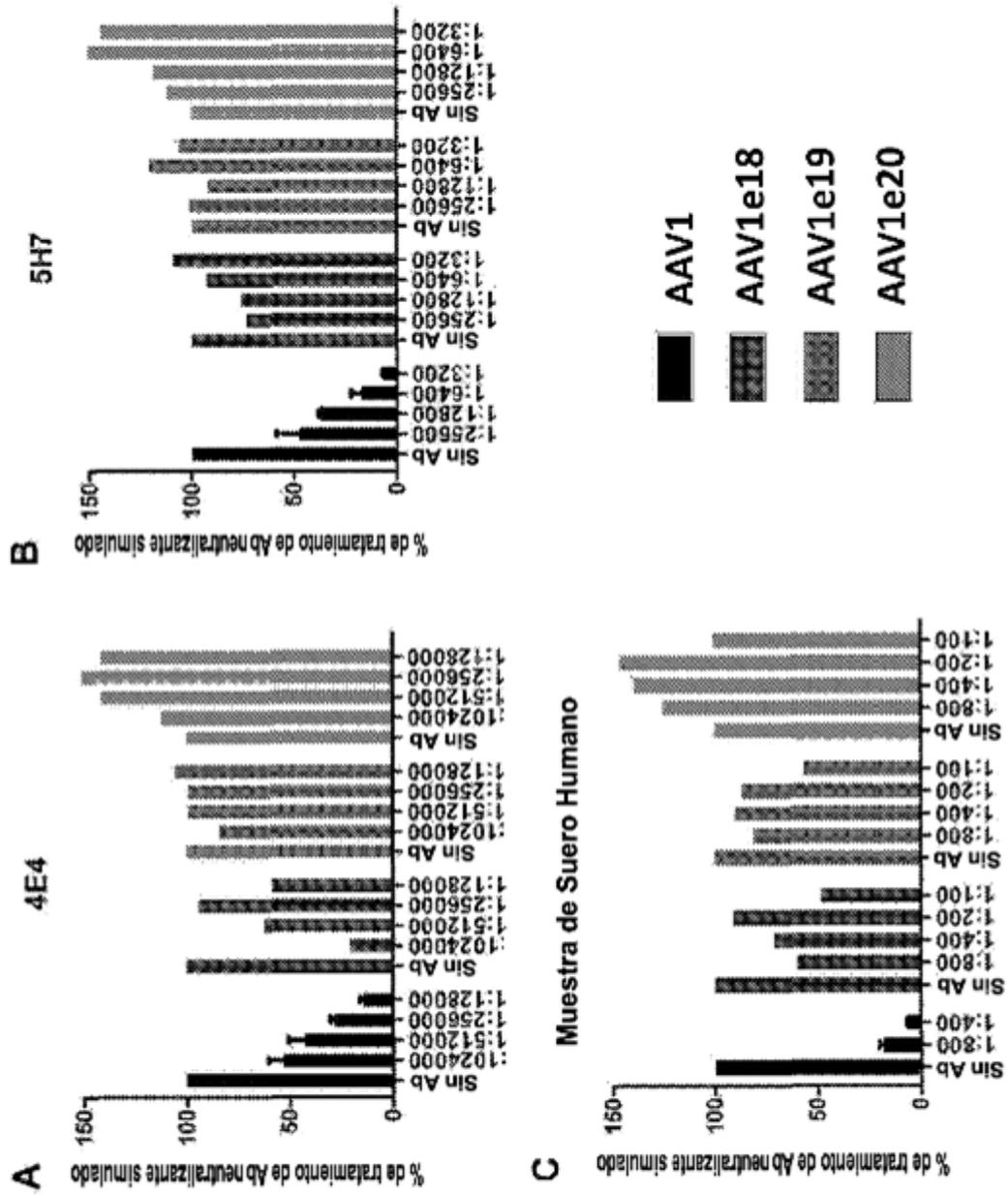


FIG. 5

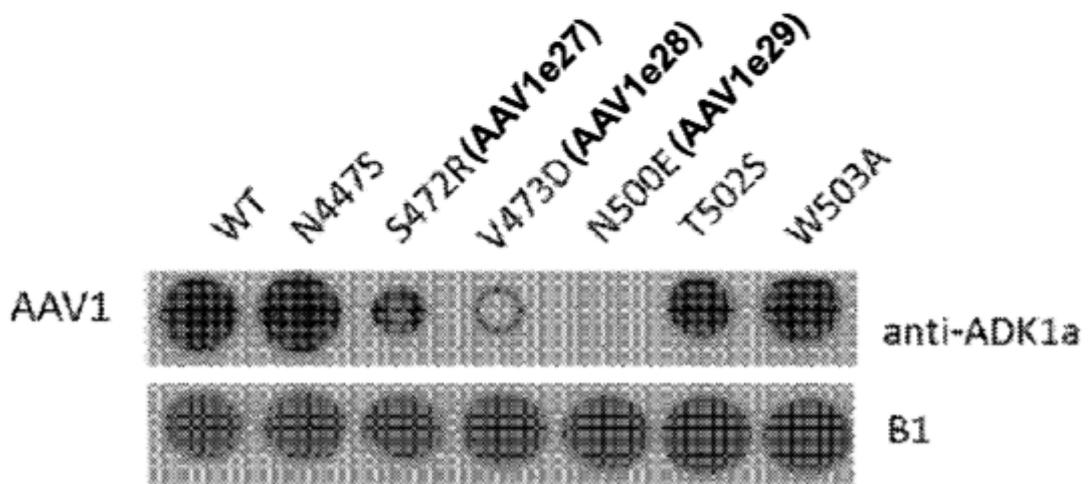


FIG. 6

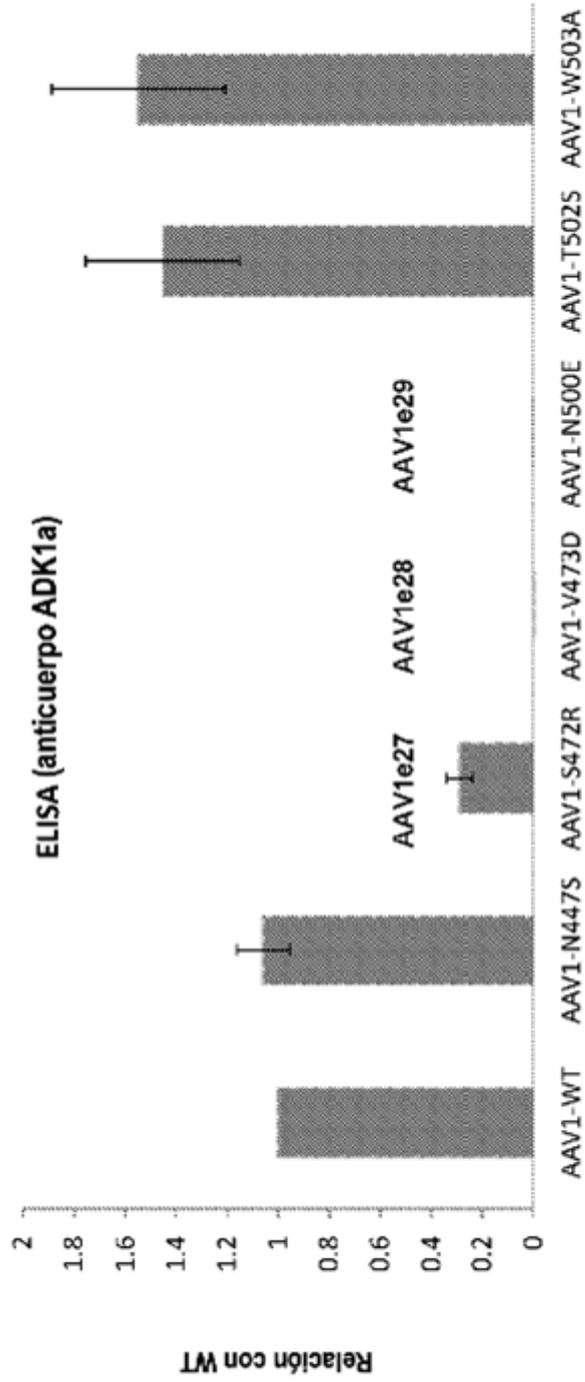


FIG. 7

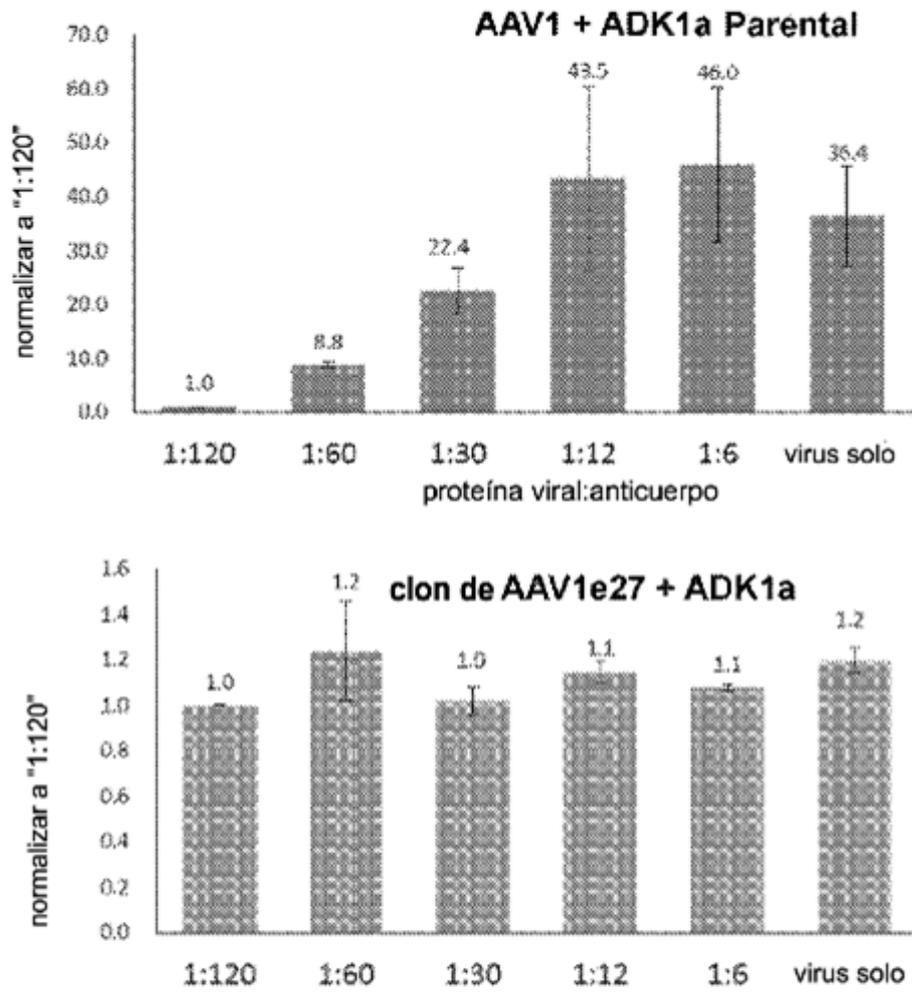


FIG. 8

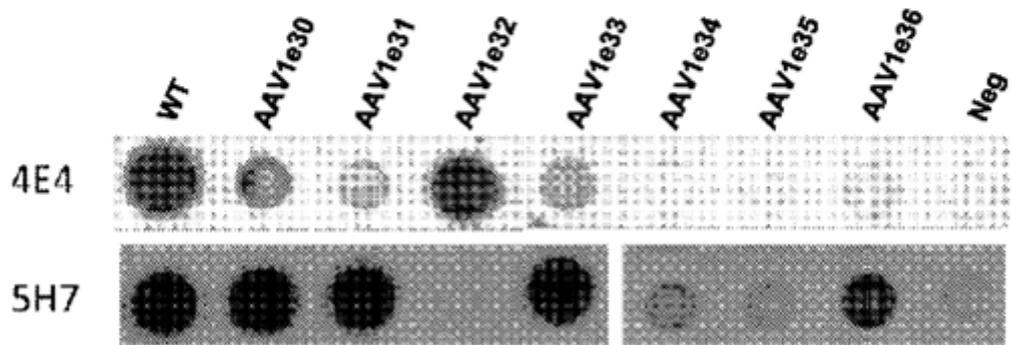


FIG. 9

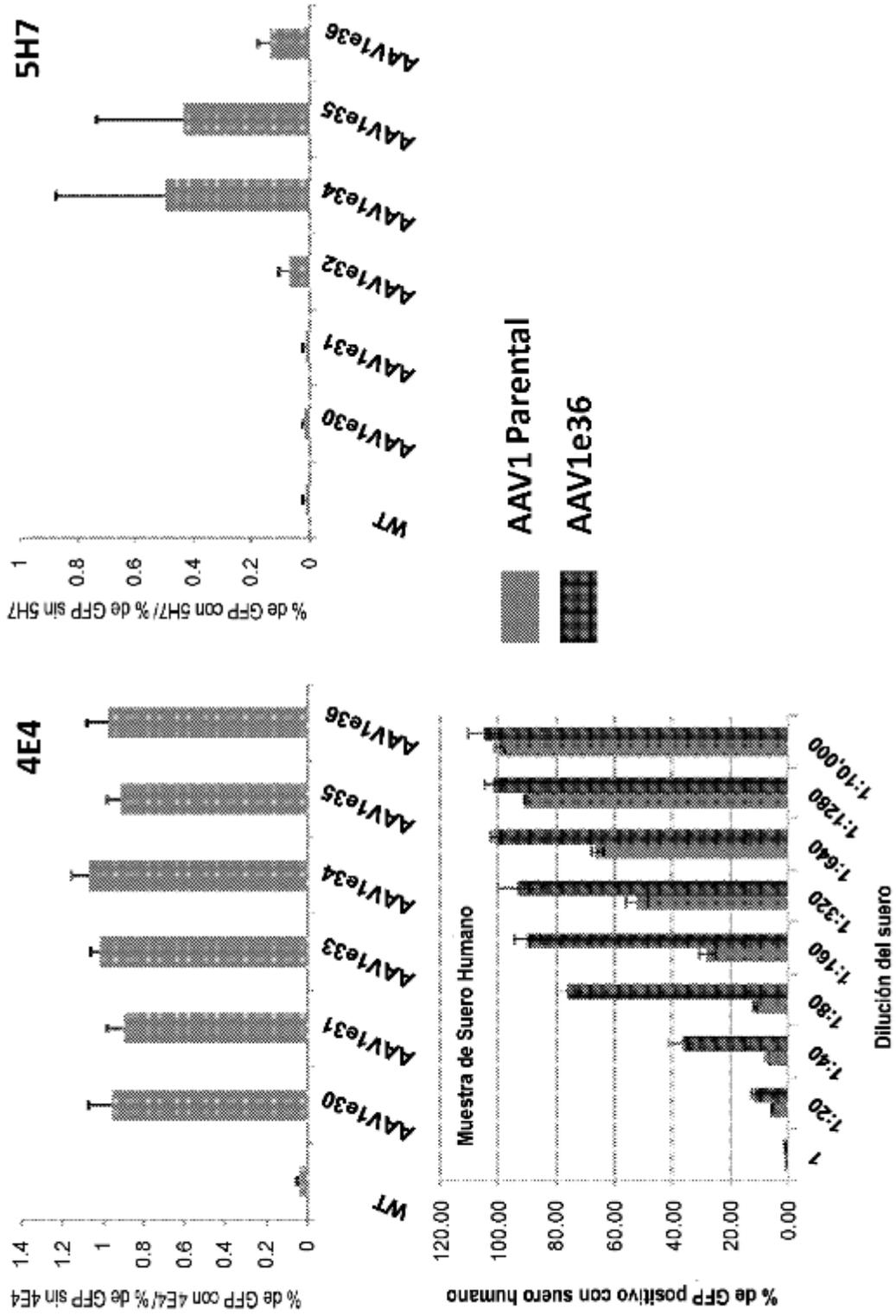


FIG. 10

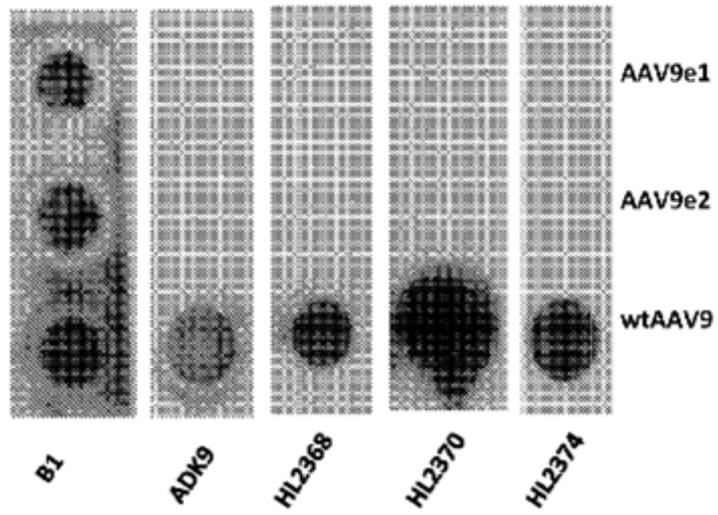


FIG. 11

**Criorreconstrucción de complejos
de AAV-Ab neutralizante**

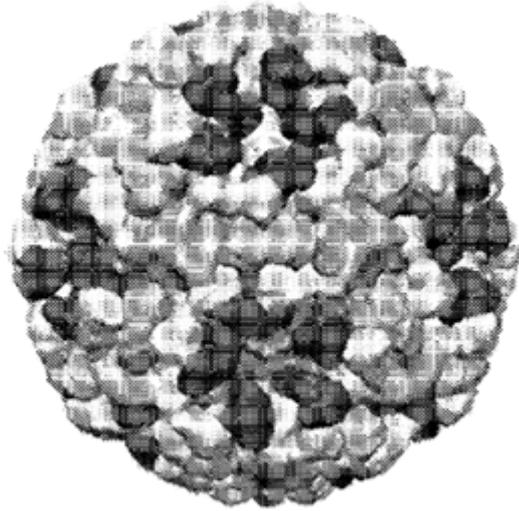


FIG. 12A

**Mapeo de huellas antigénicas en la superficie
de la cápside de AAV**

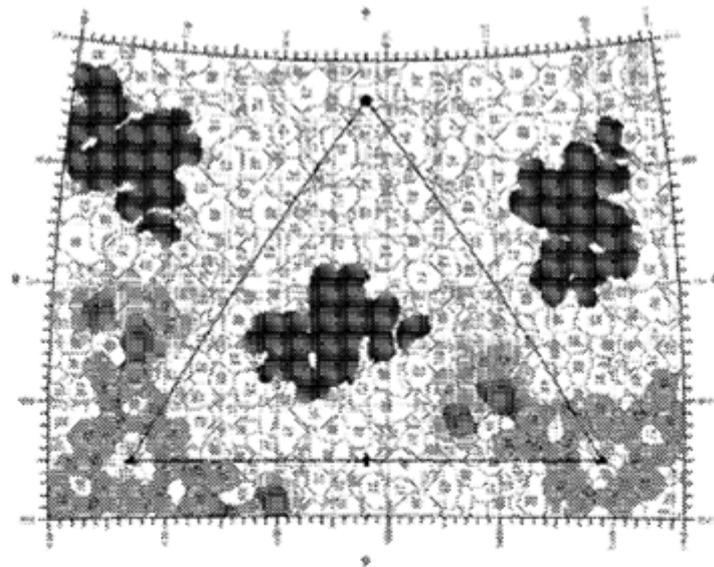


FIG. 12B

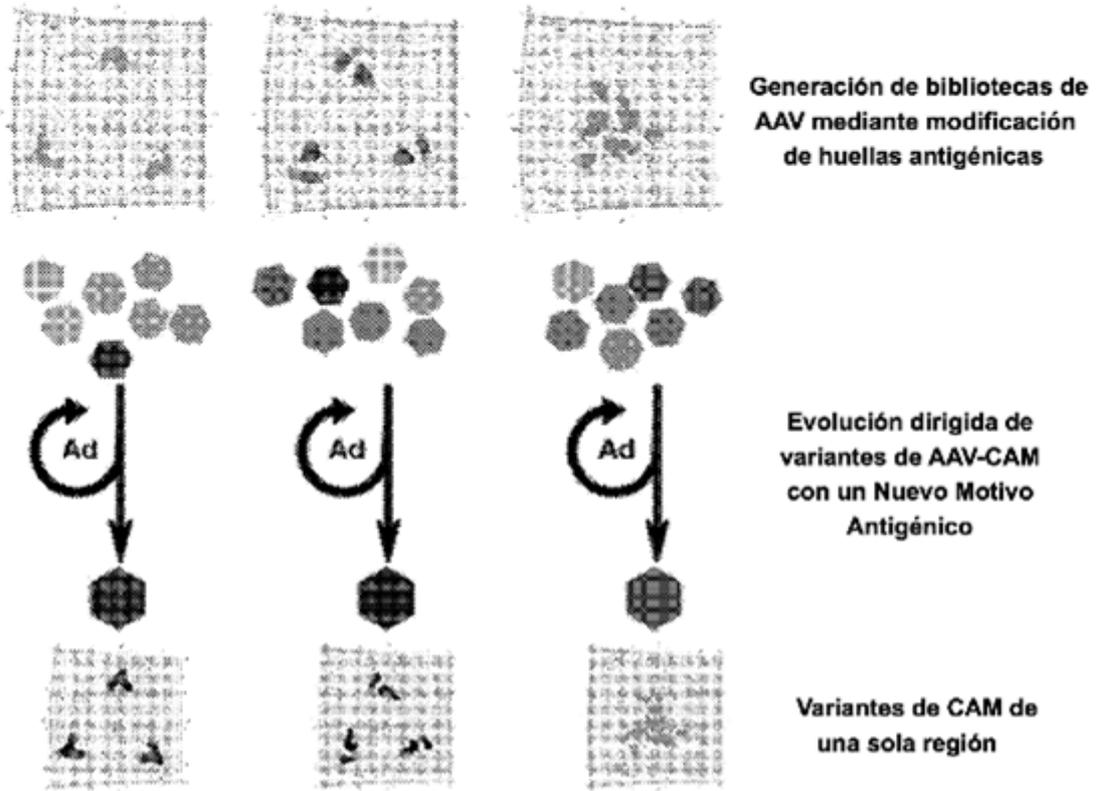


FIG. 12C

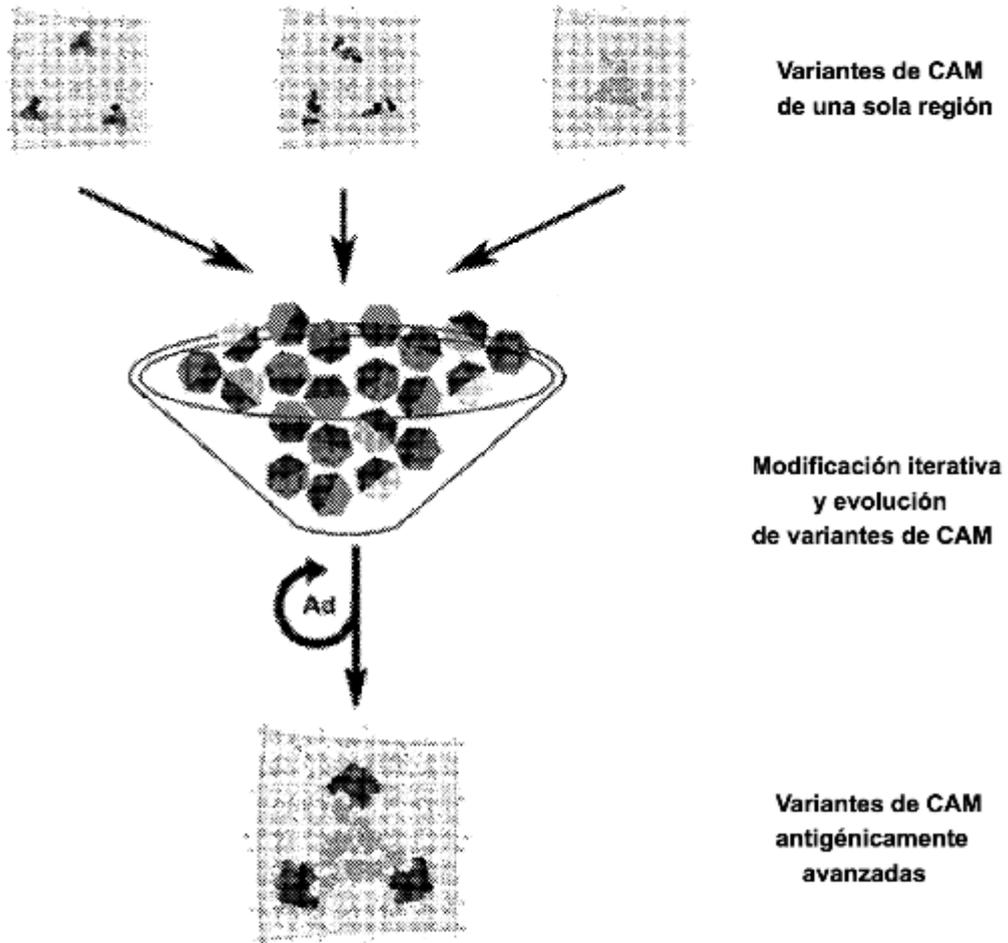


FIG. 12D

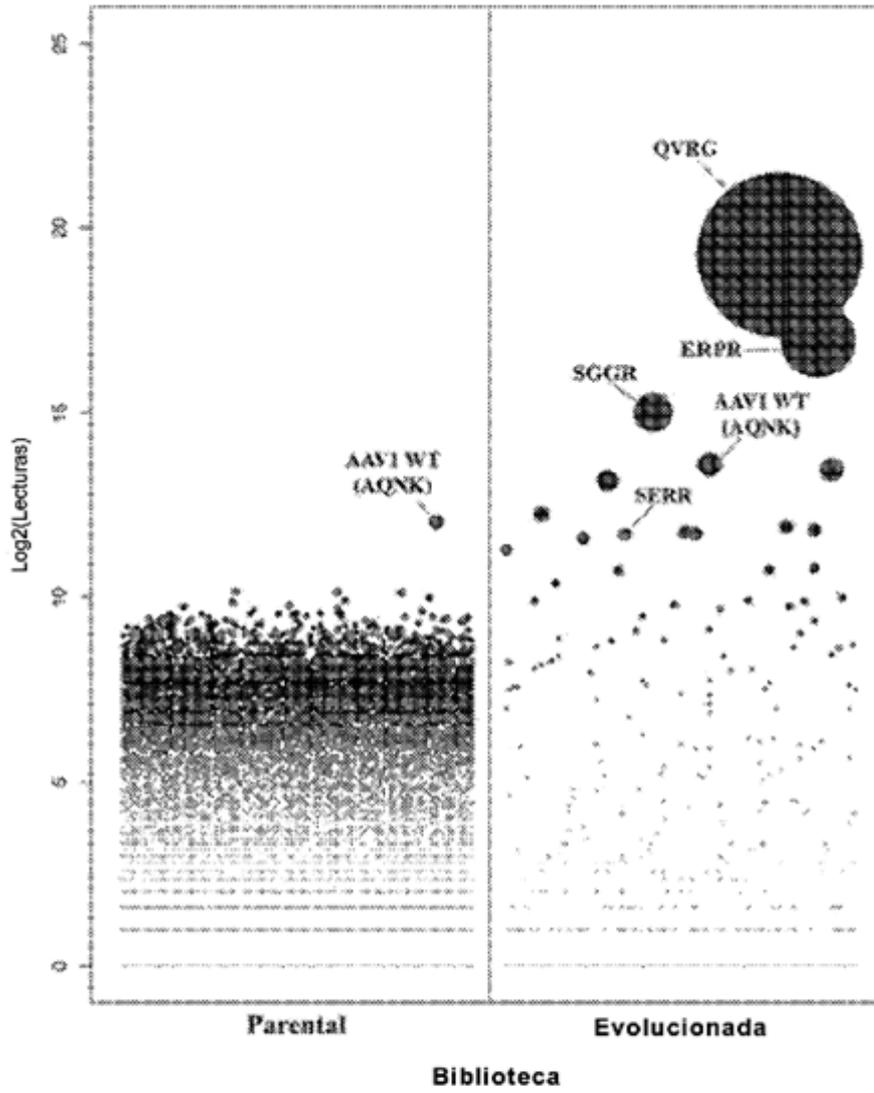


FIG. 13A

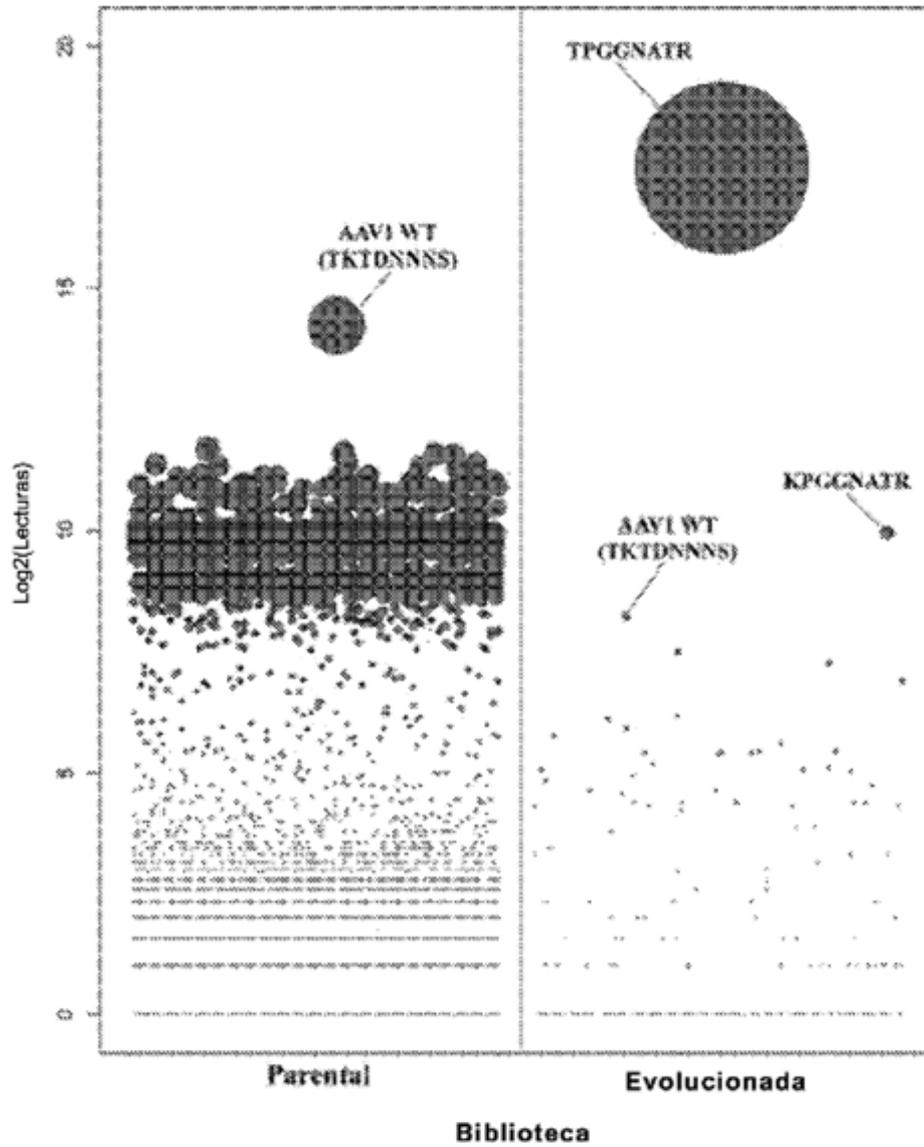


FIG. 13B

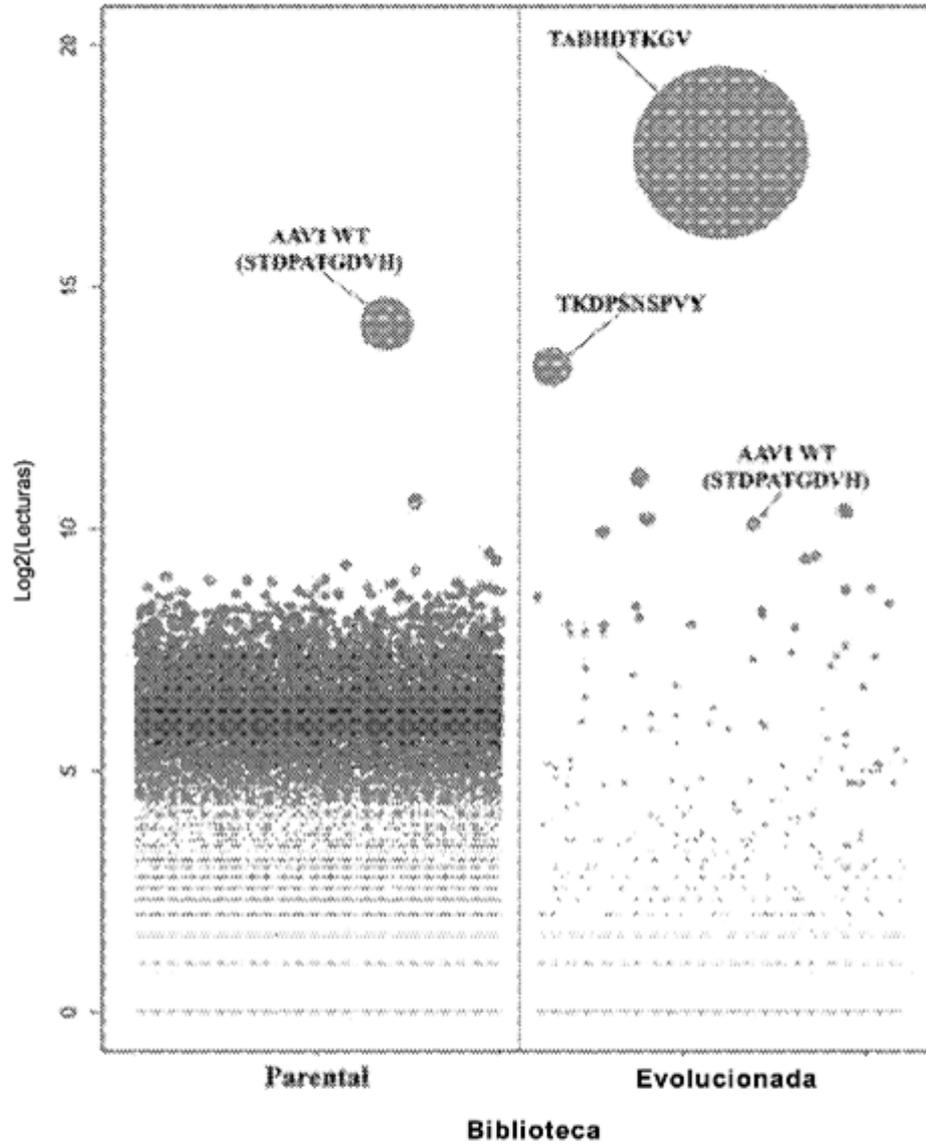


FIG. 13C

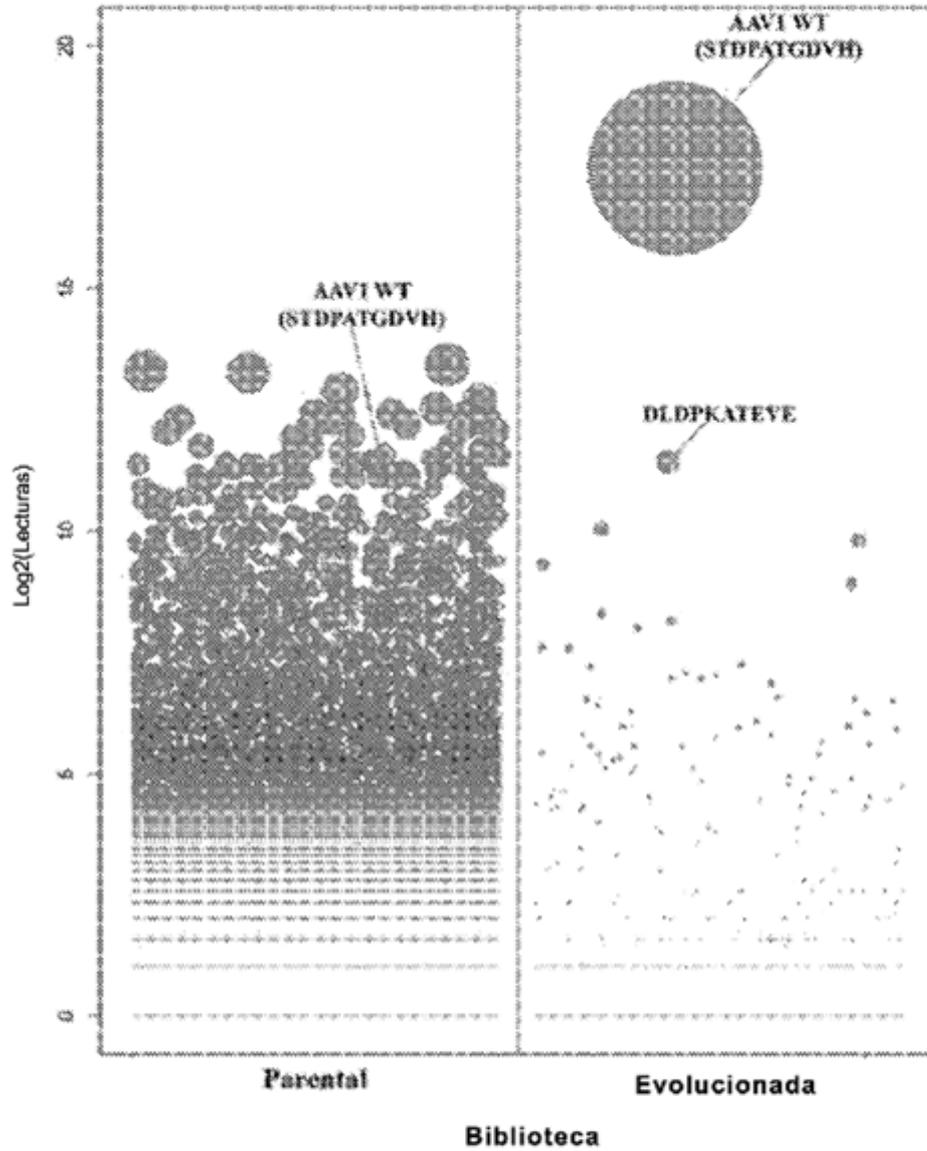


FIG. 13D

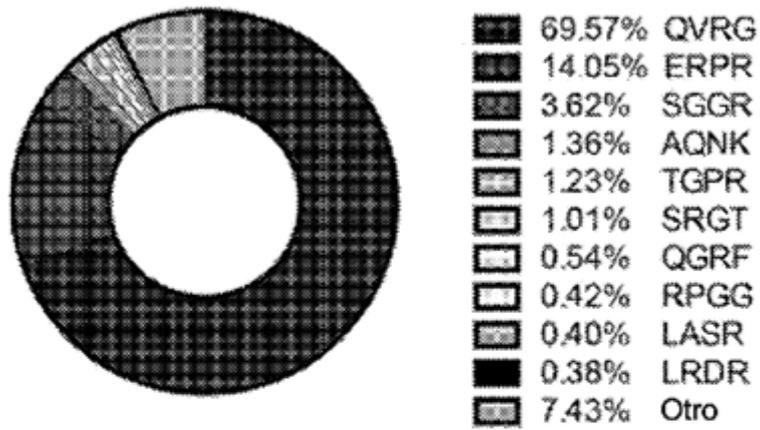


FIG. 13E

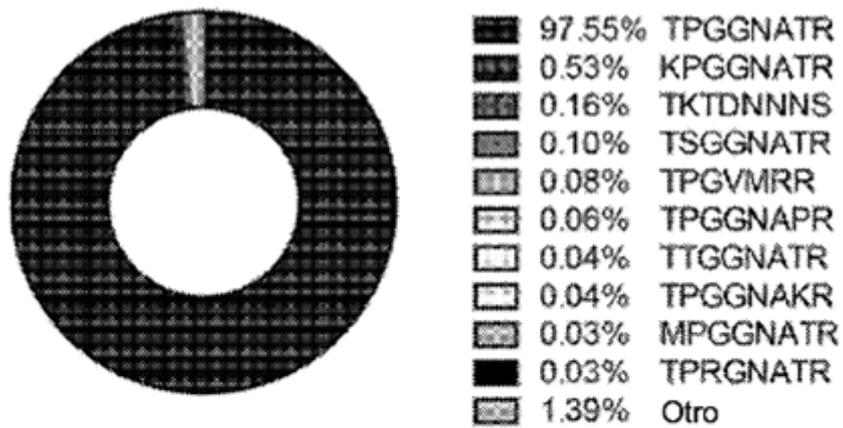


FIG. 13F

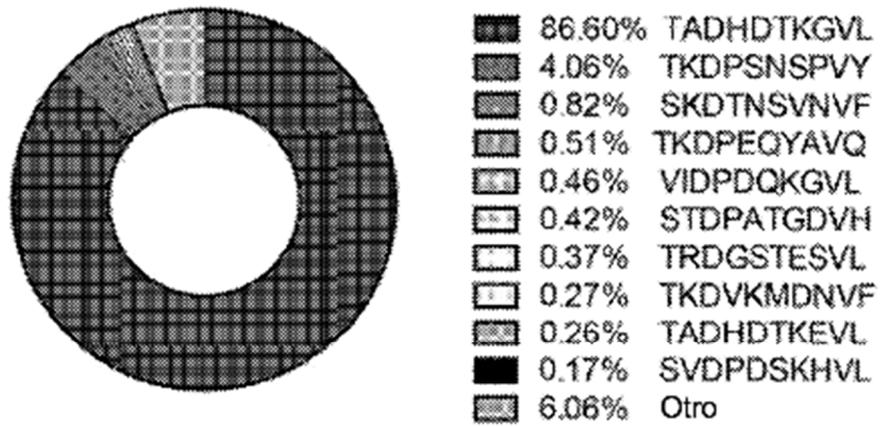


FIG. 13G

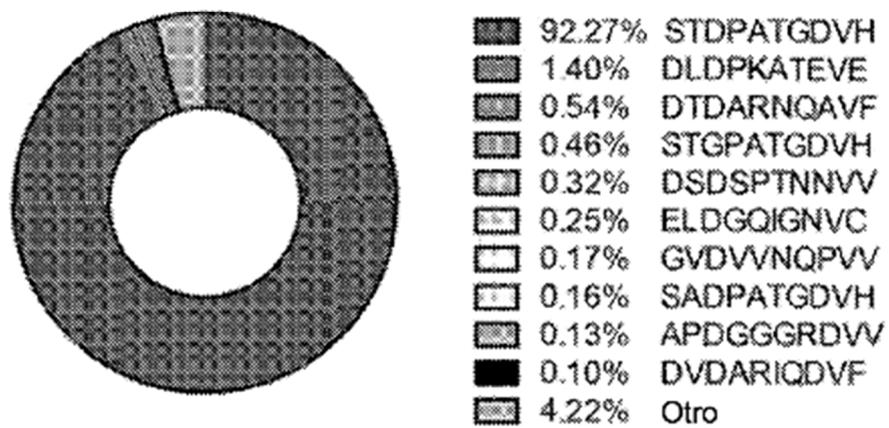


FIG. 13H

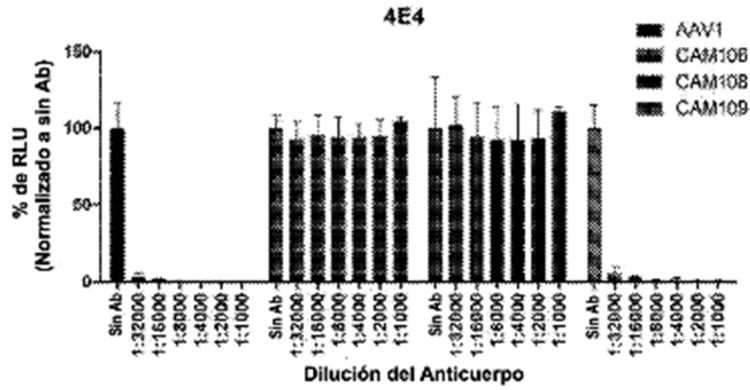


FIG. 14A

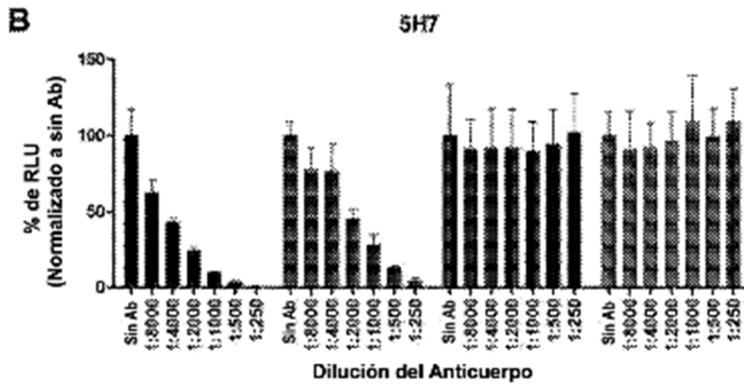


FIG. 14B

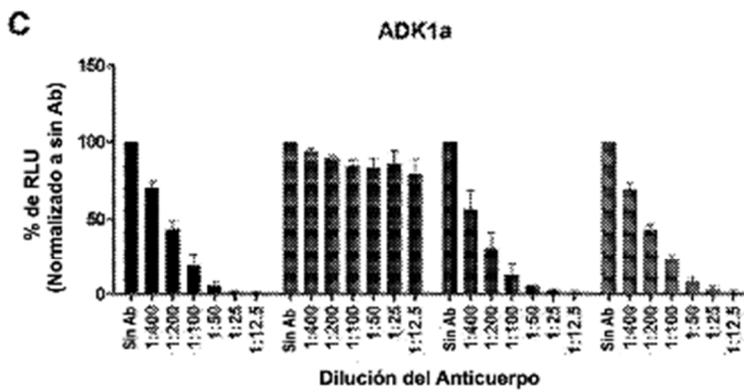


FIG. 14C

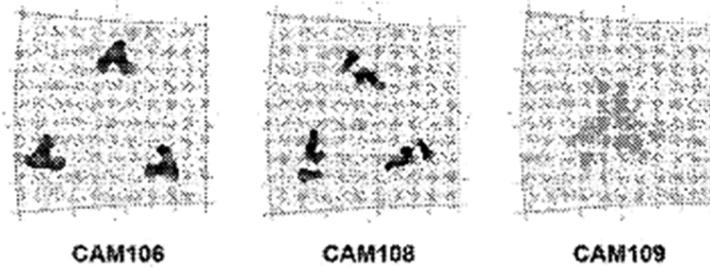


FIG. 14D

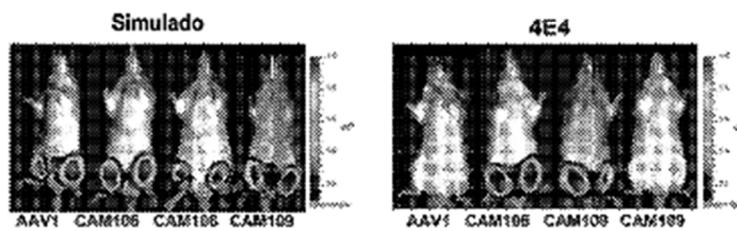


FIG. 14E

FIG. 14F

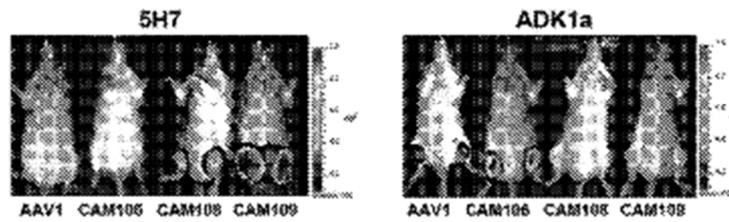


FIG. 14G

FIG. 14H

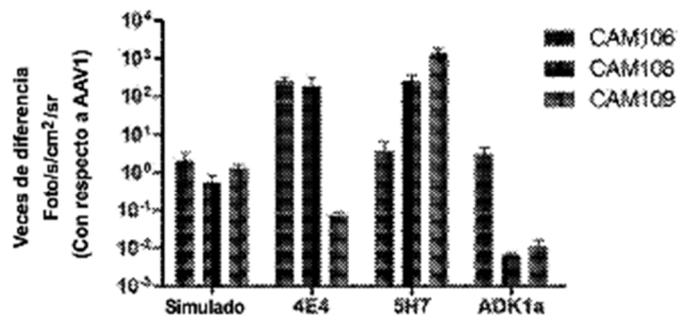


FIG. 14I

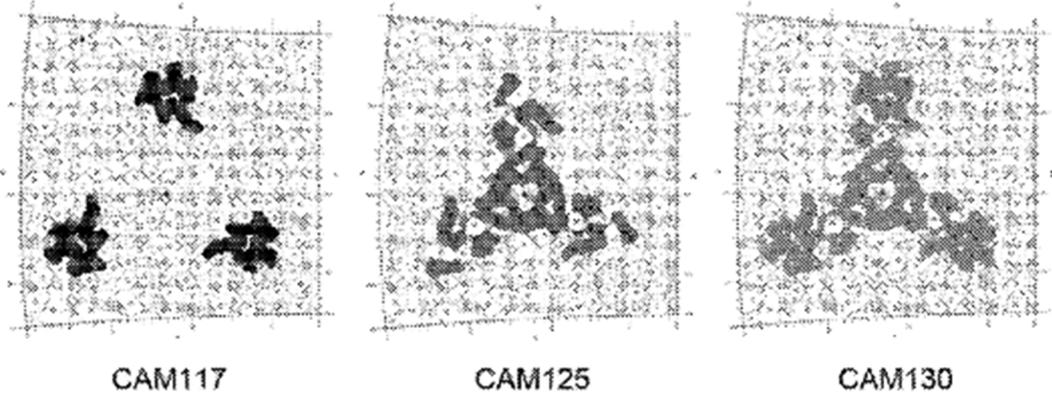


FIG. 15A

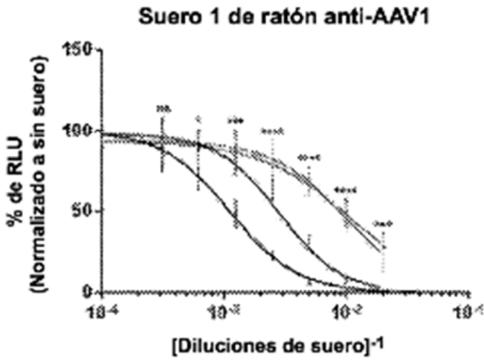


FIG. 15B

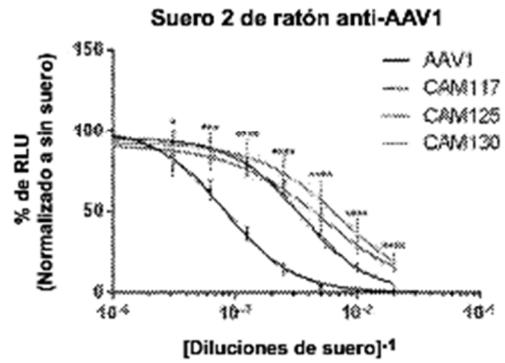


FIG. 15C



FIG. 15D



FIG. 15E

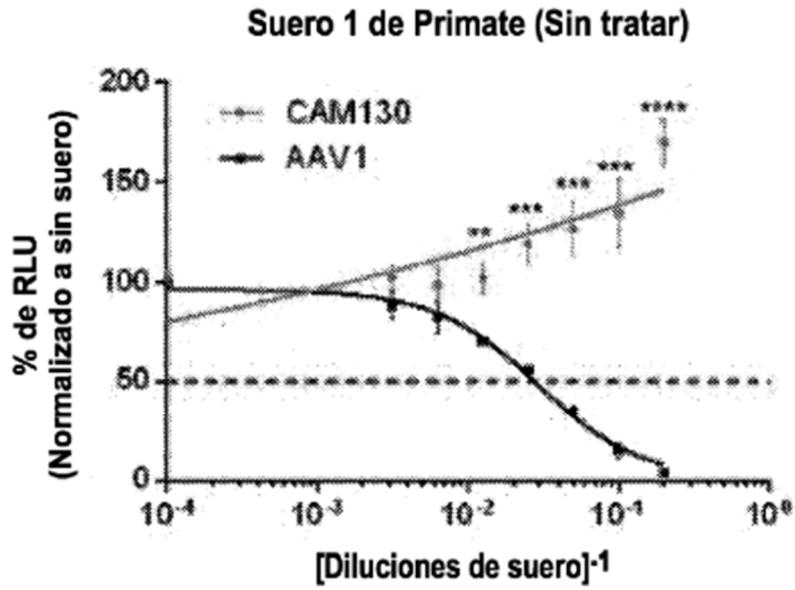


FIG. 16A

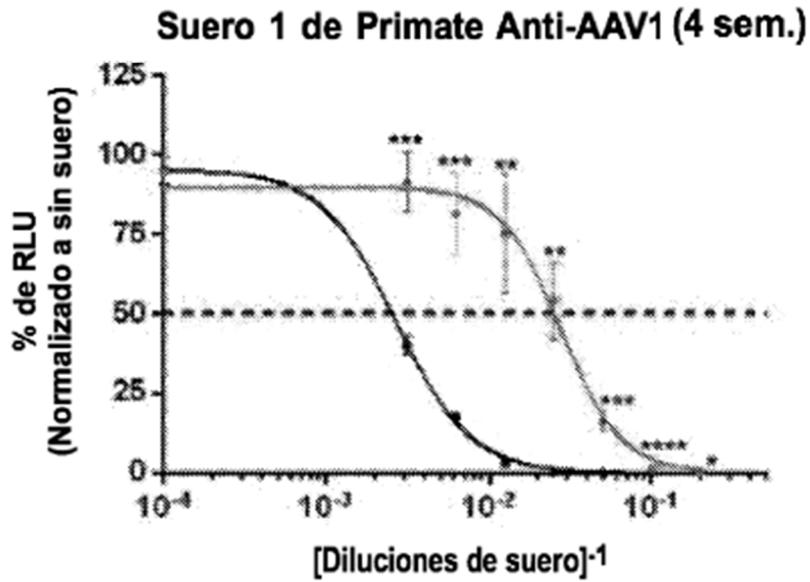


FIG. 16B

Suero 1 de Primate Anti-AAV1 (9 sem.)

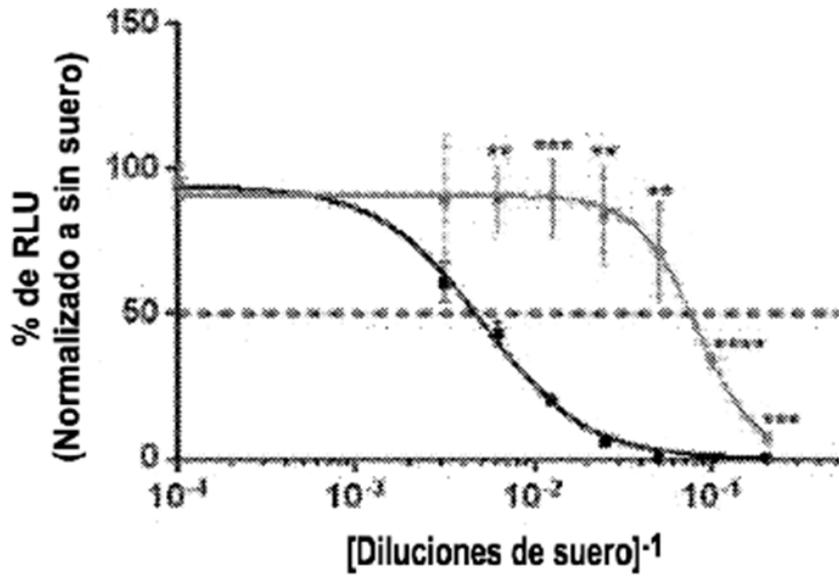


FIG. 16C

Suero 2 de Primate (Sin tratar)

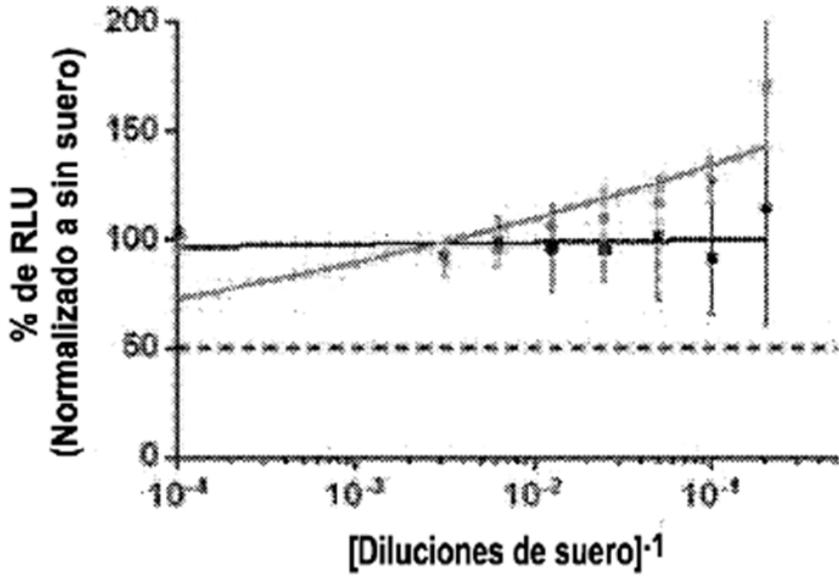


FIG. 16D

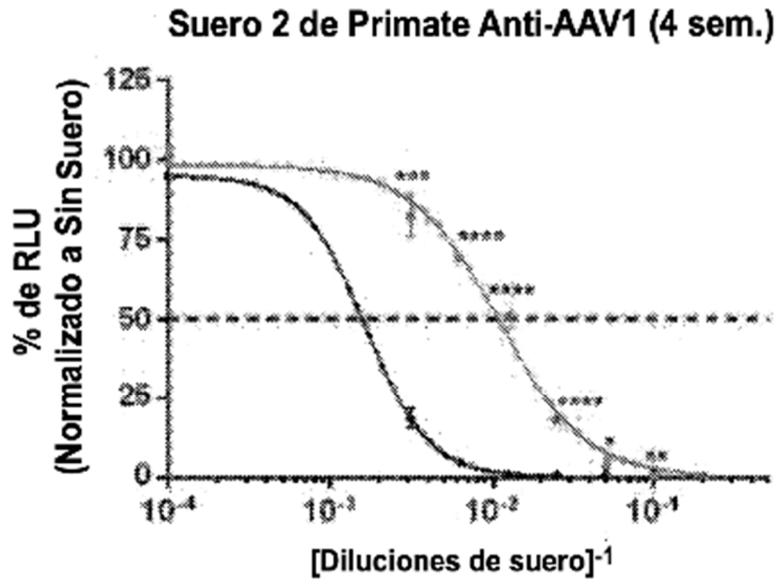


FIG. 16E

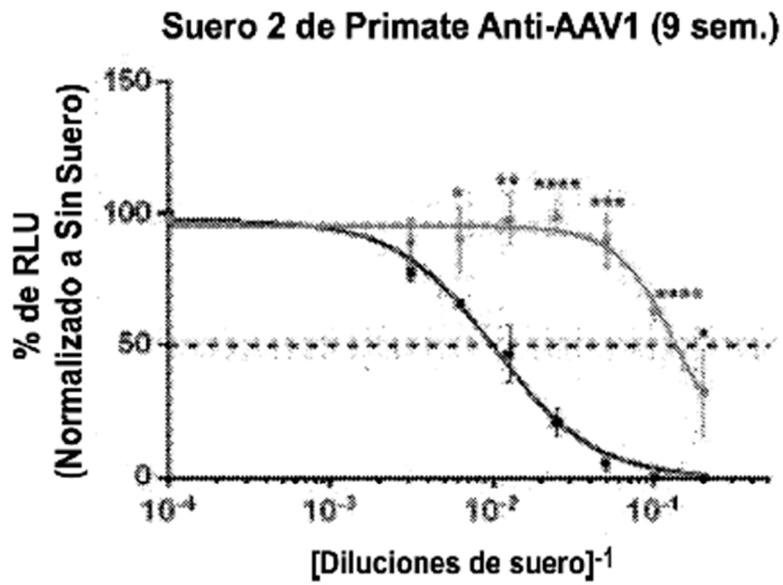


FIG. 16F

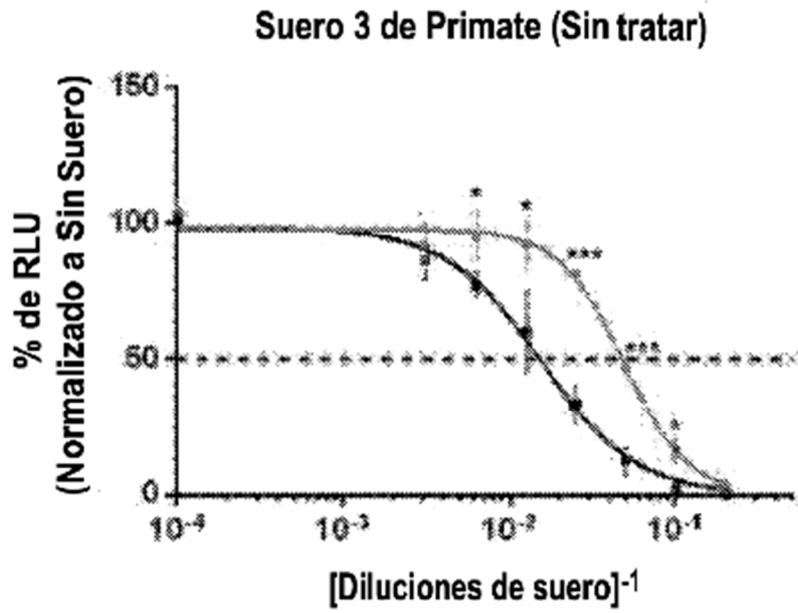


FIG. 16G

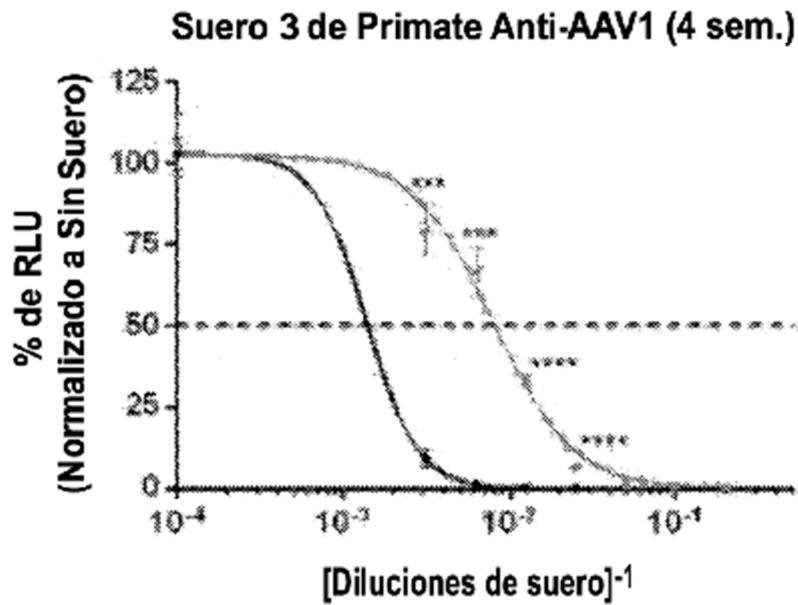


FIG. 16H

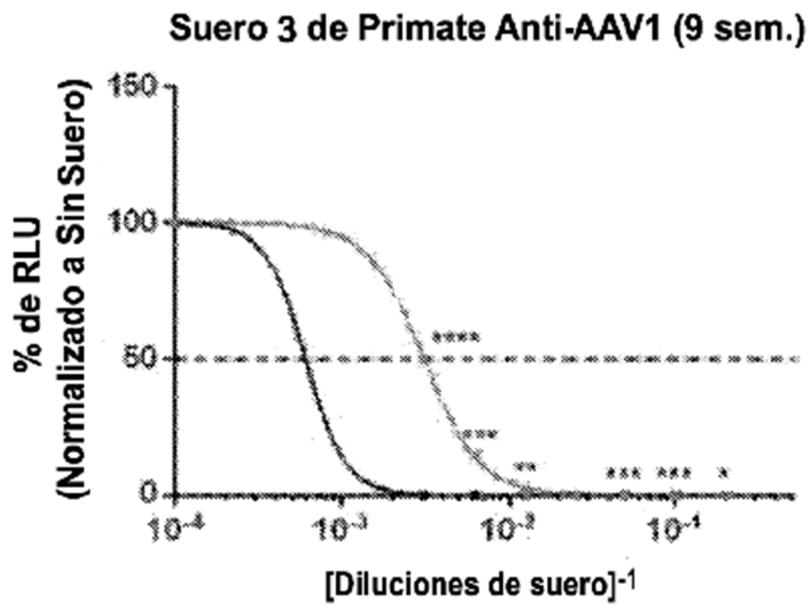


FIG. 16I

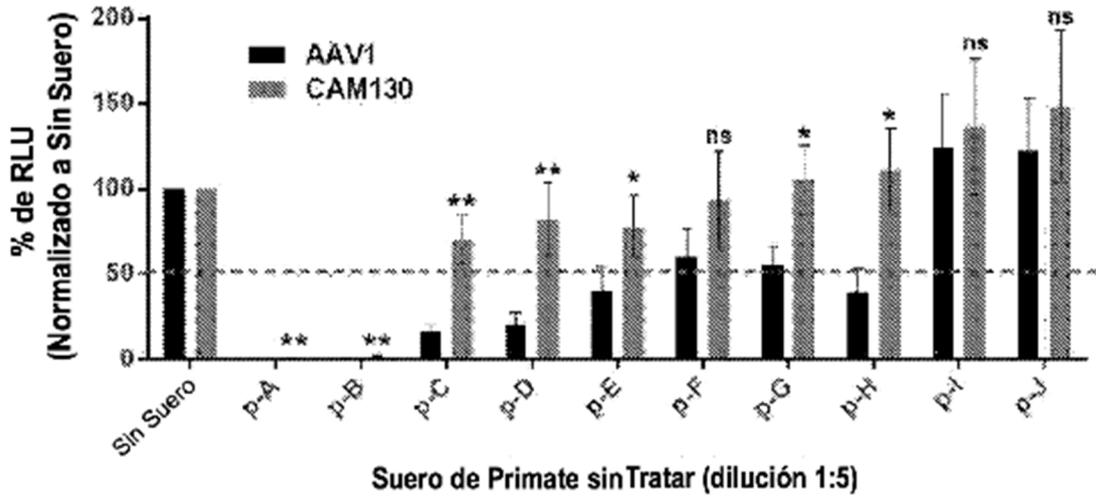


FIG. 17A

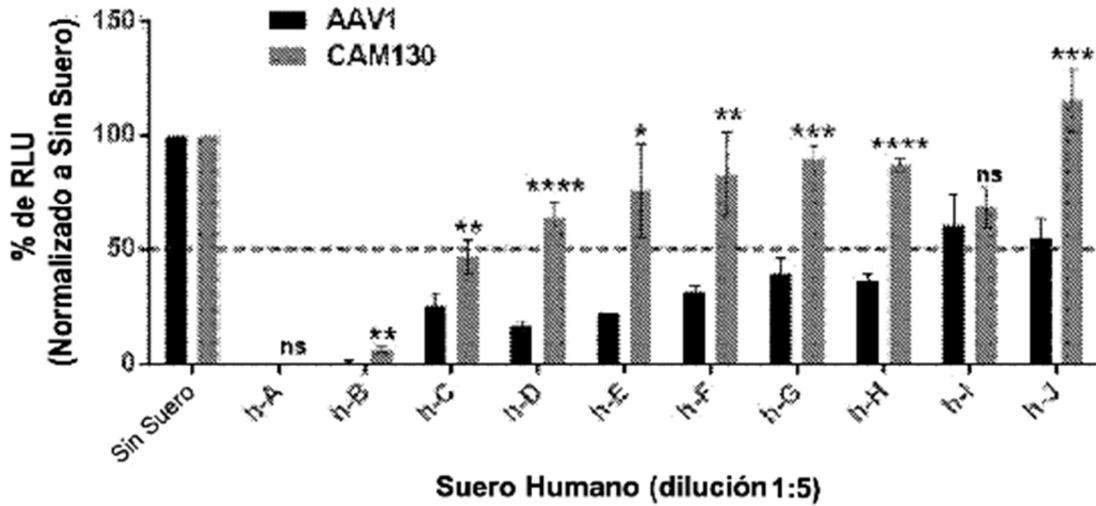


FIG. 17B

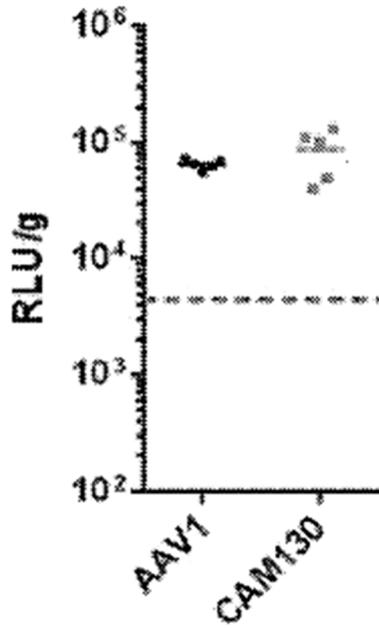


FIG. 18A

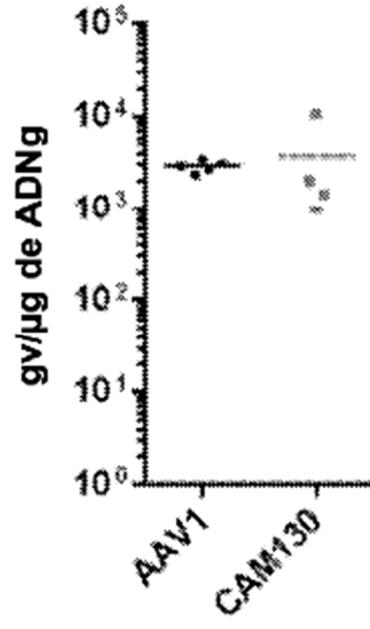


FIG. 18B

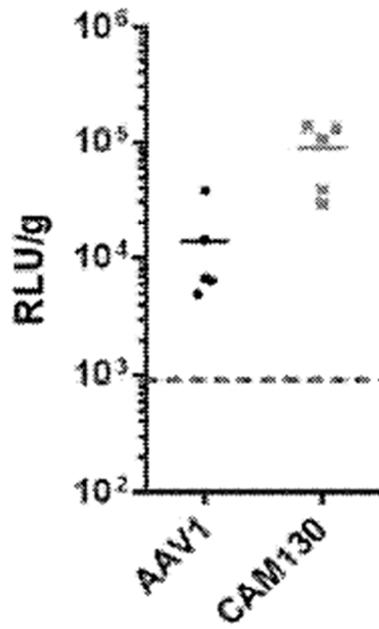


FIG. 18C

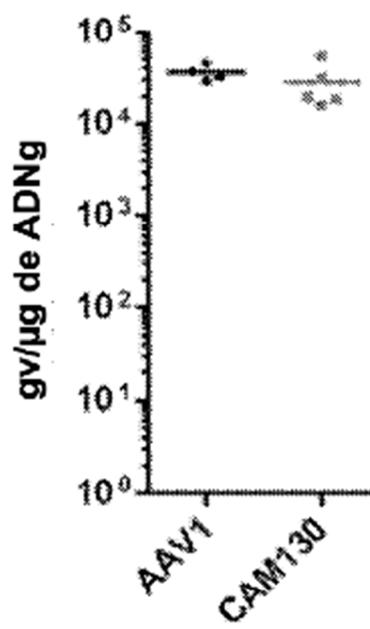


FIG. 18D

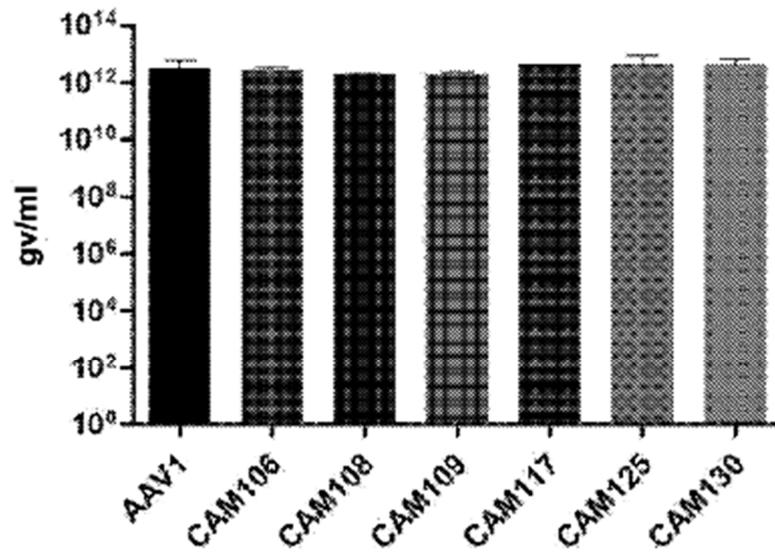


FIG. 19A

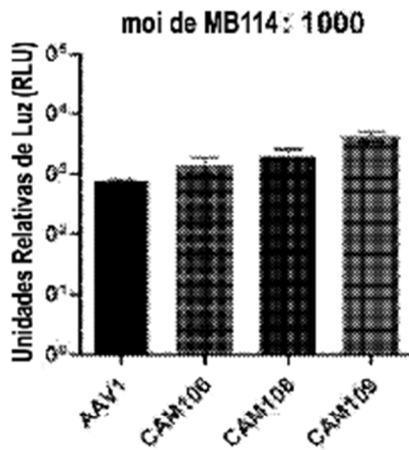


FIG. 19B

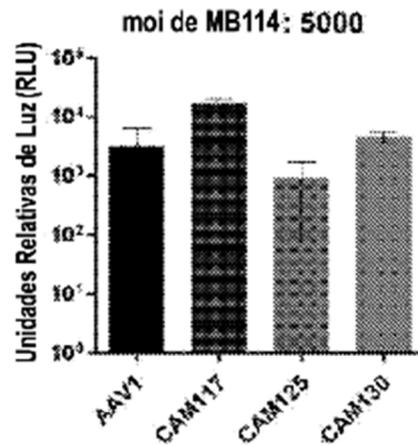


FIG. 19C

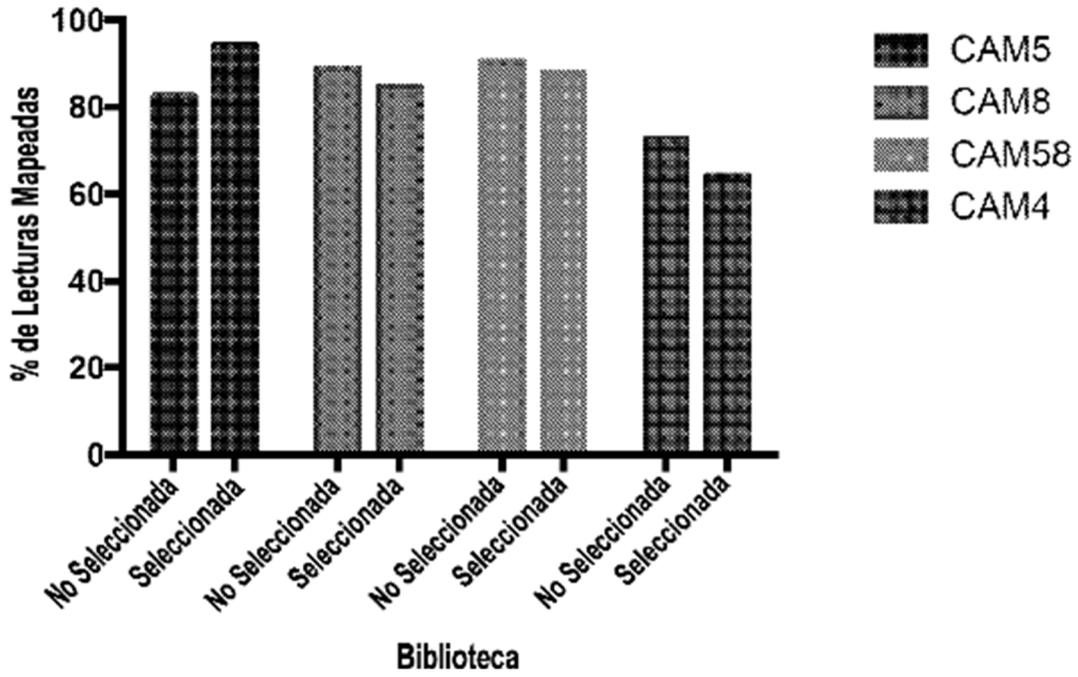


FIG. 20

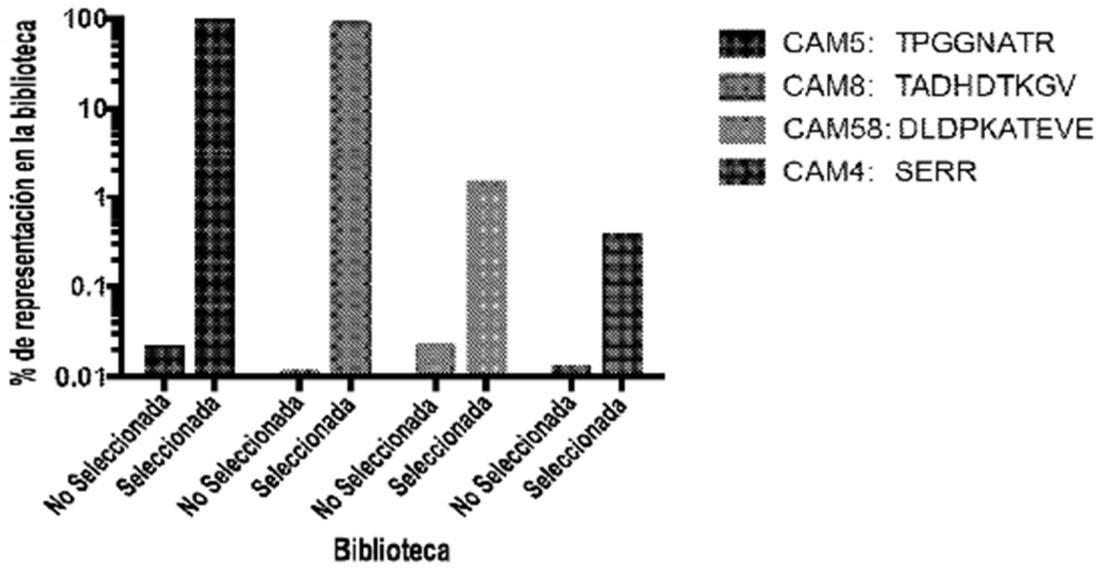


FIG. 21

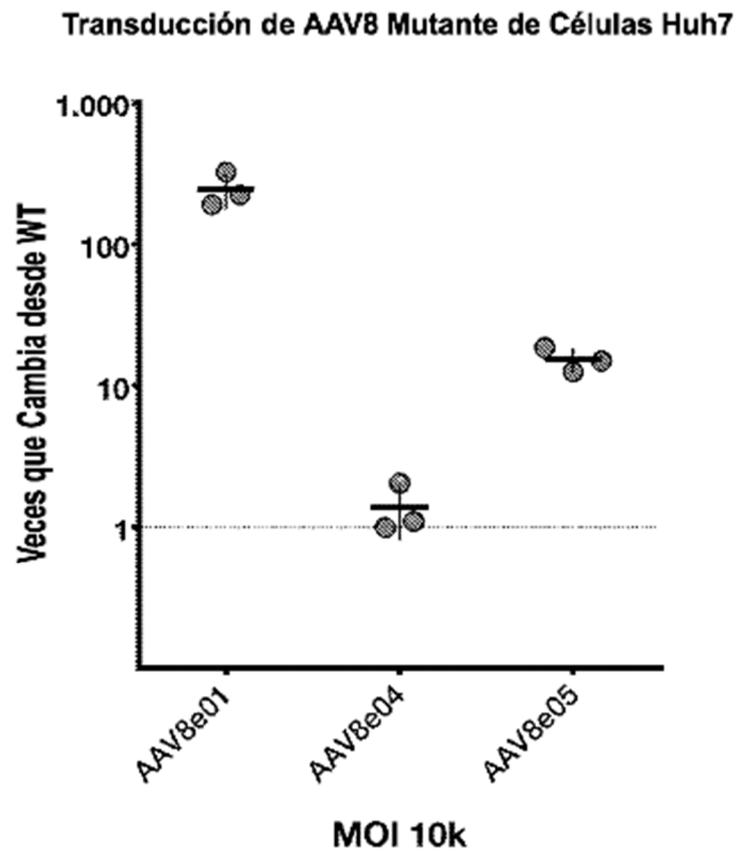


FIG. 22

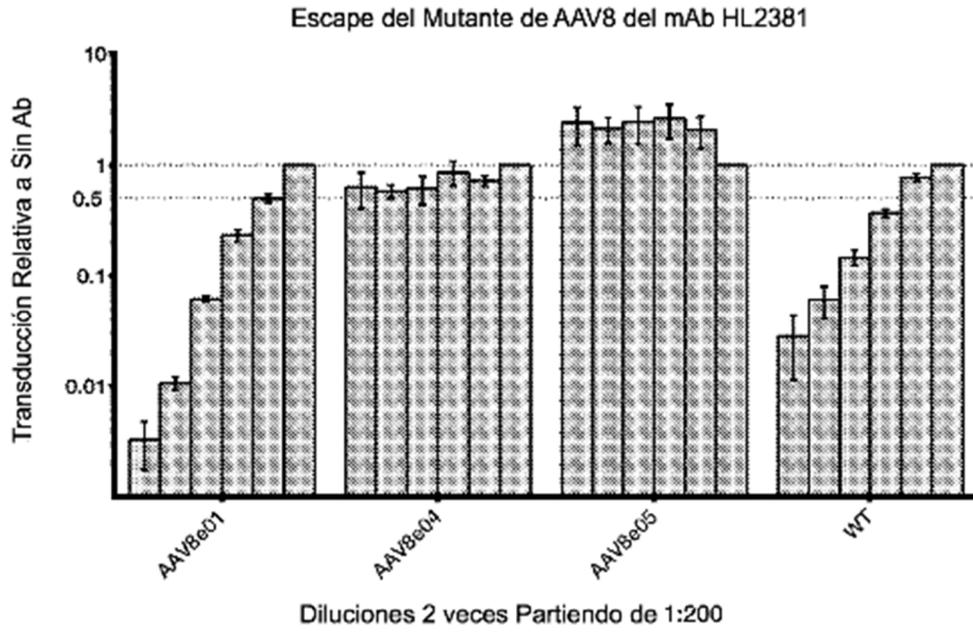


FIG. 23A

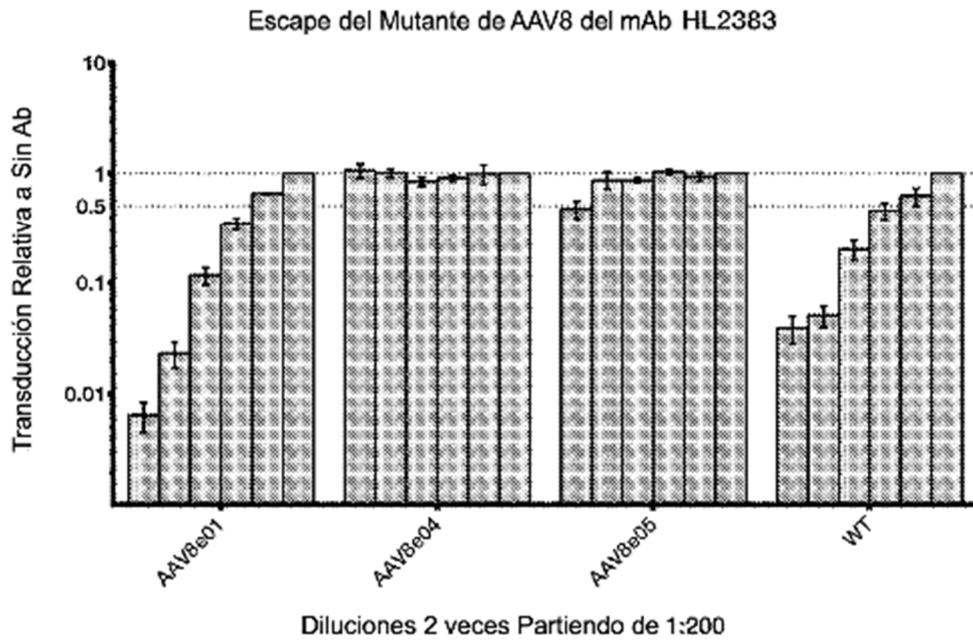


FIG. 23B

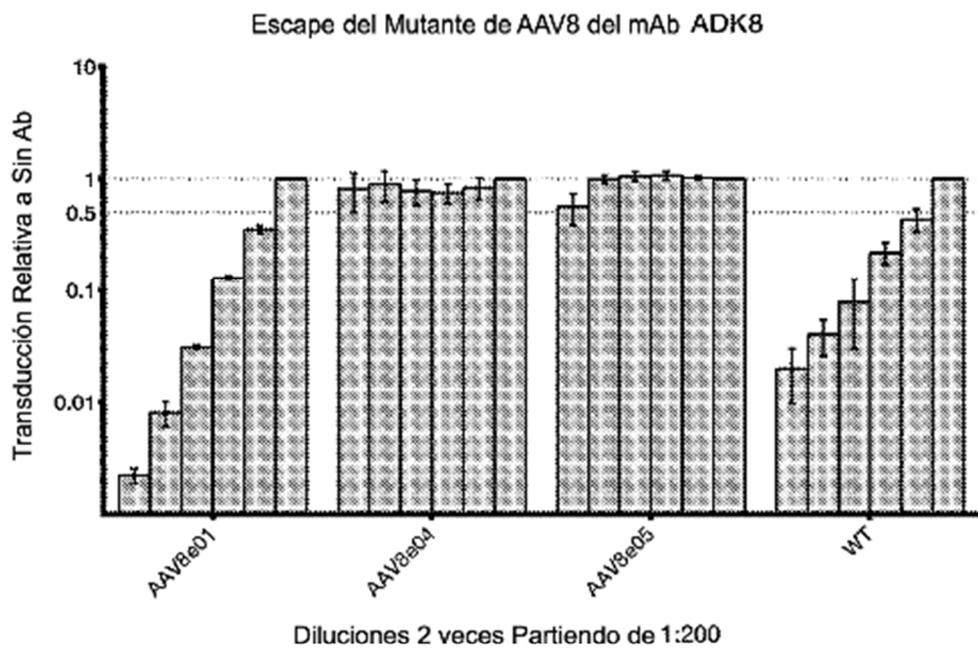


FIG. 23C