República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112019025122-7 A2

(22) Data do Depósito: 14/06/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 28/07/2020

(54) Título: POLINUCLEOTÍDEOS DE AADC PARA O TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON

(51) Int. Cl.: A61K 48/00; C12N 15/86.

(30) Prioridade Unionista: 05/09/2017 US 62/554,155; 15/06/2017 US 62/520,084.

(71) Depositante(es): VOYAGER THERAPEUTICS, INC..

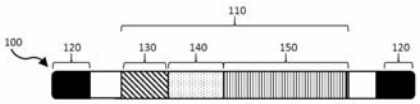
(72) Inventor(es): MARIA SCHEEL; BERNARD RAVINA.

(86) Pedido PCT: PCT US2018037437 de 14/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/232055 de 20/12/2018

(85) Data da Fase Nacional: 28/11/2019

(57) Resumo: A invenção refere-se a composições e métodos para a preparação, produção e uso terapêutico de polinucleotídeos codificando AADC para o tratamento de mal de Parkinson.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"POLINUCLEOTÍDEOS DE AADC PARA O TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON".**

Referência à Listagem de Sequências

[001] O presente pedido está sendo apresentado junto com uma listagem de sequências em formato eletrônico. O arquivo da Listagem de Sequências, intitulado 14482-022-228_Sequence_Listing.txt, foi criado em 10 de junho de 2018, e tem o tamanho de 6.461.106 bytes. As informações no formato eletrônico da Listagem de Sequências estão aqui incorporadas em sua íntegra a título de referência.

Campo da Invenção

[002] A invenção refere-se a composições, particularmente moléculas de ácido nucleico, por exemplo, polinucleotídeos codificando AADC, para uso no tratamento do mal de Parkinson. Em algumas modalidades tais polinucleotídeos de AADC podem ser codificados por vírus adenoassociados recombinantes ou em vírus adenoassociados recombinantes (AAVs).

Antecedentes da Invenção

[003] L-aminoácido descarboxilase aromática (AADC) é uma enzima homodimérica piridoxal fosfato-dependente responsável pela síntese de dopamina e serotonina. A proteína codificada catalisa a descarboxilação da L-3,4-di-hidroxifenilalanina (L-DOPA ou levodopa) em dopamina; L-5-hidroxitriptofano em serotonina; e L-triptofano em triptamina. Defeitos neste gene são a causa de deficiência em L-aminoácido descarboxilase aromática (AADCD), que é uma falha congênita no metabolismo neurotransmissor que leva à deficiência combinada em serotonina e catecolamina que resulta em severas disfunções motoras e autônomas.

[004] Mal de Parkinson (PD) é uma doença neurodegenerativa progressiva do sistema nervoso central (SNC) que produz sintomas

sensoriais e motores. A reposição de dopamina replacement (i.e., levodopa) tem sido a farmacoterapia tradicional para o comprometimento motor em PD. Entretanto, o benefício da terapia com dopamina vem ficando menos acentuado devido, em parte, à morte progressiva de células geradoras de dopamina e correspondente perda de atividade de AADC. Além disso, a administração sistêmica de dopamina em doses altas é complicada por efeitos colaterais, tais como flutuações no desempenho motor, discinesias, e alucinações, resultantes da estimulação dopaminérgica do sistema mesolímbrico. Uma estratégia para restaurar a função dopaminérgica e minimizar os efeitos colaterais é o uso de terapia genética para distribuir AADC diretamente para uma região alvo do SNC.

[005] O vírus adenoassociado (AAV) surgiu como um vetor atraente para terapia genética devido a sua expressão gênica de longo prazo, a incapacidasde de replicar autonomamente sem um vírus auxiliar, a capacidade de traduzir células em divisão e células não em divisão, e a falta de patogenicidade decorrente de infecções do tipo selvagem (vide, por exemplo, Hadaczek et al. Mol. Ther. 18(8), 1458-1461, Aug. 2010). AAV é um parvovírus de DNA dependente de auxiliares que pertence ao gênero *Dependovirus*.

[006] A presente invenção apresenta tais construtos de ácido nucleico melhorados, por exemplo, polinucleotídeos, para uso com vetores derivados de AAV compreendendo a sequência gênica de dopa carboxilase ("DDC") que codifica a proteína AADC de comprimento integral destinados à terapia genética no tratamento do mal de Parkinson.

[007] Os construtos de ácido nucleico descritos neste pedido compreendem pelo menos uma 5'-ITR e uma 3'-ITR, cada uma delas ou ambas podendo ser derivados de um AAV, posicionadas cerca de

uma sequência gênica de DDC, assim como componentes adicionais necessários para expressão gênica e seleção de clones.

Sumário da Invenção

[008] Neste pedido estão descritos composições, métodos, processos, kits e dispositivos para o desenho, a preparação, a produção e/ou a formulação de polinucleotídeos de AADC.

[009] Em algumas modalidades tais polinucleotídeos de AADC podem ser codificados ou estar contidos em plasmídios ou vetores ou vírus adenoassociados recombinantes (AAV).

[0010] Os detalhes das várias modalidades da invenção estão apresentados na descrição abaixo. Outras características, objetos, e vantagens da invenção tornar-se-ão aparentes a partir da descrição e das reivindicações.

Breve Descrição dos Desenhos

[0011] Estes e outros objetos, características e vantagens acima tornar-se-ão aparentes a partir da descrição que se segue de modalidades particulares da invenção, conforme ilustradas nos desenhos em anexo. Os desenhos não estão necessariamente em escala, sendo, ao contrário, enfatizada a ilustração dos princípios de várias modalidades da invenção.

[0012] A Figura 1 é uma representação esquemática de um genoma viral da invenção.

Descrição Detalhada

Composições da Invenção

Vírus adenoassociados (AAVs)e partículas de AAV

[0013] Os vírus da fanília Parvoviridae são vírus capsulados icosaédricos não envelopados pequenos caracterizados por um genoma de DNA de cordão simples. Os vírus da família Parvoviridae consistem em duas subfamílias: Parvovirinae, que infectam vertebrados, e Densovirinae, que infectam invertebrados. Devido a sua

estrutura relaticamene simples, facilmente manipulada por meio de técnicas tradicionais de biologia molecular, esta família de vírus é útil como uma ferramenta biológica. O genoma do vírus pode ser modificado para conter um mínimo de componentes para a montagem de um vírus recombinante funcional, ou partícula viral, que é carregado com uma carga útil desejada ou geneticamente manipulado para expressar ou distribuir uma carga útil desejada, que pode ser distribuída para uma célula, tecido, órgão, ou organismo alvo.

[0014] Os parvovírus e outros membros da família Parvoviridae estão descritos de modo geral em Kenneth I. Berns, "Parvoviridae: The Viruses and Their Replication," Chapter 69 in FIELDS VIROLOGY (3d Ed. 1996), cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[0015] A família Parvoviridae compreende o gênero Dependovirus que inclui vírus adenoassociados (AAV) capazes de replicação em hospedeiros vertebradoss incluindo, porém sem limitação, as espécies humana, primata, bovina, canina, equina, e ovina.

[0016] O genoma vetorial é uma molécula de DNA de cordão simples linear DNA (ssDNA) de aproximadamente 5.000 nucleotídeos (nt) de comprimento. O genoma viral do AAV pode compreender uma região de carga útil e pelo menos uma região terminal invertida (ITR) ou região ITR. As ITRs tradicionalmente flanqueiam sequências de nucleotídeos codificadoras para as proteínas não estruturais (codificadas por genes Rep) e para as proteínas estruturais (cdificadas por genes capsulares ou genes Cap). Apesar de não desejarmos nos ater à teoria, um genoma viral de AAV tipicamente compreende duas sequências de ITR. O genoma vetorial compreende uma estrutura de grampo de cabelo em forma de T característica definida pelos 145 nt terminais autocomplementares das extremidades 5' e 3' do ssDNA que formam uma região de cordão duplo energeticamente estável. As estruturas de de grampo de cabelo de cordão duplo compreendem

múltiplas funções incluindo, porém sem limitação, agir como uma origem para replicação de DNA funcionando como iniciadores para o complexo DNA polimerase endógeno da célula de replicação viral do hospedeiro.

[0017] Além da carga útil heteróloga codificada, as partículas de AAV podem compreender o genoma viral, inteiro ou em parte, de qualquer sequência de nucleotídeos de sorotipo de AAV de ocorrência natural e/ou recombinante ou variante. As variantes de AAV podem ter sequências de homologia significativa no nível de ácido nucleico (genoma ou capsídeo) e no nível de aminoácido (capsídeo), para produzir construtos que geralmente são equivalentes físicos e funcionais, replicam por mecanismos similares, e se juntam por mecanismos similares. Chiorini et al., J. Vir. 71: 6823-33(1997); Srivastava et al., J. Vir. 45:555-64 (1983); Chiorini et al., J. Vir. 73:1309-1319 (1999); Rutledge et al., J. Vir. 72:309-319 (1998); e Wu et al., J. Vir. 74: 8635-47 (2000), a íntegra de cada um deles estando aqui incorporada a título de referência.

[0018] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção são partículas de AAV recombinantes que são de replicação defeituosa, carecendo de sequências codificando as proteínas funcionais Rep e Cap em seu genoma viral. Estas partículas de AAV defeituosas podem carecer da maioria ou de todas sequências codificadoras parentais e são essencialmente portadores de apenas uma ou duas sequências de ITR de AAV e do ácido nucleico de interesse para distribuição para uma célula, um tecidod, um órgão ou um organismo.

[0019] Em uma modalidade, o genoma viral das partículas de AAV da presente invenção compreende pelo menos um elemento de controle que proporciona a replicação, transcrição e translação de uma sequência codificadora codificada no mesmo. Nem todos os elementos

de controle precisam estar sempre presentes contanto que a sequência codificadora seja capaz de ser replicada, transcrita e/ou transladada em uma célula hospedeira apropriada. Exemplos não limitativos de elementos de controle de expressão incluem sequências para início e/ou término de transcrição, sequências promotoras e/ou de reforço, sinais de processamento de RNA eficientes tais como sinais de emenda e de poliadenilação, sequências que estabilizam o mRNA citoplasmático, sequências que melhoram a eficiência da translação (por exemplo, sequência de consenso Kozak), sequências que melhoram a estabilidade da proteína, e/ou sequências que melhoram o processamento e/ou a secreção da proteína.

[0020] De acordo com a presente invenção, as partículas de AAV para uso em terapia e/ou diagnóstico compreendem um vírus que fora destilado ou reduzido para os componentes mínimos snecessários para transdução de uma carga útil de ácido nucleico ou carga de interesse. Desta maneira, as partículas de AAV são construídas como veículos para distribuição específica sem apresentar as características de replicação e/ou integração nocivas encontradas nos vírus do tipo selvagem.

[0021] As partículas de AAV da presente invenção podem ser produzidas de forma recombinante podem ser baseadas em sequências parentais ou de referência do vírus adenoassociado (AAV). Conforme usado neste pedido, um "vetor" é qualquer molécula ou porção que transporta, tranduz ou de alguma forma age como um carreador de uma molécula heteróloga tal como os ácidos nucleicos descritos neste pedido.

[0022] Além das partículas de AAV de cordão simples (por exemplo, ssAAVs), a presente invenção também apresenta partículas de AAV autocomplementares (scAAVs). As partículas scAAV contêm cordões de DNA que se combinam para formar fna de cordão duplo.

Ao se esquivarem da síntese do segundo cordão, as scAAVs possibilitam a expressão rápida na célula.

[0023] Em uma modalidade, a partícula de AAV da presente invenção é um scAAV.

[0024] Em uma modalidade, a partícula de AAV da presente invenção é um ssAAV.

[0025] Métodos para a produção e/ou modificação de partículas de AAV já estão revelados na técnica tais como partículas de AAV pseudotificadas (Publicação de Patente PCT N°s WO200028004; WO200123001; WO2004112727; WO 2005005610 e WO 2005072364, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência).

[0026] As partículas de AAV podem ser modificadas para melhorar a eficiência de distribuição. Tais partículas de AAV modificadas podem ser embaladas de forma eficiente e ser usadas para infectar com sucesso as células-alvo em alta frequência e com toxicidade mínima. Em algumas modalidades os capsídeos das partículas de AAV são construídos de acordo com os métodos descritos na Publicação US Número US 20130195801, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[0027] Em uma modalidade, as partículas de AAV compreendendo uma região de carga útil codificando os polipeptídios da invenção podem ser introduzidas em células de mamíferos.

Sorotipo de AAV

[0028] As partículas de AAV da presente invenção podem compreender ou ser derivadas de qualquer sorotipo de AAV natural ou recombinante. De acordo com a presente invenção, as partículas de AAV podem utilizar ou ser baseadas em um sorotipo selecionado dentre qualquer um dos seguintes sorotipos PHP.B, PHP.A, AAV1, AAV2, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4,

AAV5, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2, AAV8, AAV9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2- 4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3-11/rh.53, AAV4-8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58, AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV- DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5, AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R,

AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37, AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t 19, AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2, AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74, AAVrh8R, AAVrh8R A586R mutante, AAVrh8R R533A mutante, AAAV, BAAV, AAV caprino, AAV bovino, AAV ovino, AAVhE1.1, AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV- LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101 AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2 AAV Shuffle 100-1 AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8 AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11,

AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, AAV do tipo verdadeiro (ttAAV), UPENN AAV 10, sorotipos 10 de AAV japonês, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr-E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr- E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd- B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv- 13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv- K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8,

AAV CSp-8.9, AAV CSp-9, AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.B (AAV-PHP.B), PHP.A (AAV.PHP.A), G2B-26, G2B-13, TH1.1-32, TH1.1-35, AAVPHP.B2, AAVPHP.B3, AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B-GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B-DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B-SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN, AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B-PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4, e/ou AAVG2B5, e variantes dos mesmos.

[0029] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma modificação tal como descrito na Publicação Norte-Americana N° US 20160361439, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F, e Y720F of the wild-type AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, e híbridos dos mesmos.

[0030] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, a mutação tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9546112, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, pelo menos duas, mas não todas, das mutações F129L, D418E, K531E, L584F, V598A e H642N na sequência de AAV6 (SEQ ID Nº:4 do documento US 9546112), AAV1

(SEQ ID Nº:6 do documento US 9546112), AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, AAV9, AAV10 ou AAV11 ou derivados das mesmas. Em ainda uma outra modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência de AAV6 compreendendo a mutação K531E (SEQ ID Nº:5 do documento US 9546112).

[0031] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV1, tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 20130224836, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, pelo menos um dos resíduos tirosina expostos na superfície, de preferência, nas posições 252, 273, 445, 701, 705 e 731 de AAV1 (SEQ ID Nº: 2 do documento US 20130224836) substituído por um outro aminoácido, preferivelmente por um resíduo fenilalanina. Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV9, tal como, porém sem limitação, pelo menos um dos resíduos tirosina expostos na superfície, de preferência, nas posições 252, 272, 444, 500, 700, 704 e 730 de AAV2 (SEQ ID Nº: 4 do documento US 20130224836) substituído por um outro aminoácido, preferivelmente por um resíduo fenilalanina. Em uma modalidade, o resíduo tirosina na posição 446 de AAV9 (SEQ ID Nº: 6 US 20130224836) é substituído por um resíduo fenilalanina.

[0032] Em algumas modalidades, o sorotipo pode ser AAV2 ou uma variante do mesmo, tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2016130589, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. A sequência de aminoácidos de AAV2 pode compreender mutações N587A, E548A, ou N708A. Em uma modalidade, a sequência de aminoácidos de qualquer AAV pode compreender uma mutação V708K.

[0033] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Norte-Americana

N° US20030138772, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV1 (SEQ ID Nº: 6 e 64 do documento US20030138772), AAV2 (SEQ ID Nº: 7 e 70 do documento US20030138772), AAV3 (SEQ ID Nº: 8 e 71 do documento US20030138772), AAV4 (SEQ ID Nº: 63 do documento US20030138772), AAV5 (SEQ ID Nº: 114 do documento US20030138772), AAV6 (SEQ ID Nº: 65 do documento US20030138772), AAV7 (SEQ ID Nº: 1-3 do documento US20030138772), AAV8 (SEQ ID Nº: 4 e 95 do documento US20030138772), AAV9 (SEQ ID Nº: 5 e 100 do documento US20030138772), AAV10 (SEQ ID Nº: 117 do documento US20030138772), AAV11 (SEQ ID Nº: 118 do documento US20030138772), AAV12 (SEQ ID Nº: 119 do documento US20030138772), AAVrh10 (aminoácidos 1 to 738 of SEQ ID Nº: 81 do documento US20030138772), AAV16.3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 10), AAV29.3/bb.1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 11), AAV29.4 (US20030138772 SEQ ID Nº: 12), AAV29.5/bb.2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 13), AAV1.3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 14), AAV13.3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 15), AAV24.1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 16), AAV27.3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 17), AAV7.2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 18), AAVC1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 19), AAVC3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 20), AAVC5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 21), AAVF1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 22), AAVF3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 23), AAVF5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 24), AAVH6 (US20030138772 SEQ ID Nº: 25), AAVH2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 26), AAV42-8 (US20030138772 SEQ ID Nº: 27), AAV42-15 (US20030138772 SEQ ID Nº: 28), AAV42-5b (US20030138772 SEQ ID Nº: 29), AAV42-1b (US20030138772 SEQ ID Nº: 30), AAV42-13 (US20030138772 SEQ ID Nº: 31), AAV42-3a (US20030138772 SEQ ID Nº: 32), AAV42-4

(US20030138772 SEQ ID Nº: 33), AAV42-5a (US20030138772 SEQ ID Nº: 34), AAV42-10 (US20030138772 SEQ ID Nº: 35), AAV42-3b (US20030138772 SEQ ID Nº: 36), AAV42-11 (US20030138772 SEQ ID Nº: 37), AAV42-6b (US20030138772 SEQ ID Nº: 38), AAV43-1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 39), AAV43-5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 40), AAV43-12 (US20030138772 SEQ ID Nº: 41), AAV43-20 (US20030138772 SEQ ID Nº: 42), AAV43-21 (US20030138772 SEQ ID Nº: 43), AAV43-23 (US20030138772 SEQ ID Nº: 44), AAV43-25 (US20030138772 SEQ ID Nº: 45), AAV44.1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 46), AAV44.5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 47), AAV223.1 (US20030138772 SEQ ID Nº: 48), AAV223.2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 49), AAV223.4 (US20030138772 SEQ ID Nº: 50), AAV223.5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 51), AAV223.6 (US20030138772 SEQ ID Nº: 52), AAV223.7 (US20030138772 SEQ ID Nº: 53), AAVA3.4 (US20030138772 SEQ ID Nº: 54), AAVA3.5 (US20030138772 SEQ ID Nº: 55), AAVA3.7 (US20030138772 SEQ ID Nº: 56), AAVA3.3 (US20030138772 SEQ ID Nº: 57), AAV42.12 (US20030138772 SEQ ID Nº: 58), AAV44.2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 59), AAV42-2 (US20030138772 SEQ ID Nº: 9), ou variantes das mesmas.

[0034] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Norte-Americana N° US20150159173, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV2 (SEQ ID Nº: 7 e 23 do documento US20150159173), rh20 (SEQ ID Nº: 1 do documento US20150159173), rh32/33 (SEQ ID Nº: 2 do documento US20150159173), rh39 (SEQ ID Nº: 3, 20 e 36 do documento US20150159173), rh46 (SEQ ID Nº: 4 e 22 do documento US20150159173), rh73 (SEQ ID Nº: 5 do documento US20150159173), rh74 (SEQ ID Nº: 6 do documento US20150159173), AAV6.1 (SEQ ID Nº: 29 do documento

US20150159173), rh.8 (SEQ ID Nº: 41 do documento US20150159173), rh.48.1 (SEQ ID Nº: 44 do documento US20150159173), hu.44 (SEQ ID Nº: 45 do documento US20150159173), hu.29 (SEQ ID Nº: 42 do documento US20150159173), hu.48 (SEQ ID Nº: 38 do documento US20150159173), rh54 (SEQ ID Nº: 49 do documento US20150159173), AAV2 (SEQ ID Nº: 7 do documento US20150159173), cy.5 (SEQ ID Nº: 8 e 24 do documento US20150159173), rh.10 (SEQ ID Nº: 9 e 25 do documento US20150159173), rh.13 (SEQ ID Nº: 10 e 26 do documento US20150159173), AAV1 (SEQ ID Nº: 11 e 27 do documento US20150159173), AAV3 (SEQ ID Nº: 12 e 28 do documento US20150159173), AAV6 (SEQ ID Nº: 13 e 29 do documento US20150159173), AAV7 (SEQ ID Nº: 14 e 30 do documento US20150159173), AAV8 (SEQ ID Nº: 15 e 31 do documento US20150159173), hu.13 (SEQ ID Nº: 16 e 32 do documento US20150159173), hu.26 (SEQ ID Nº: 17 e 33 do documento US20150159173), hu.37 (SEQ ID Nº: 18 e 34 do documento US20150159173), hu.53 (SEQ ID Nº: 19 e 35 do documento US20150159173), rh.43 (SEQ ID Nº: 21 e 37 do documento US20150159173), rh2 (SEQ ID Nº: 39 do documento US20150159173), rh.37 (SEQ ID Nº: 40 do documento US20150159173), rh.64 (SEQ ID Nº: 43 do documento US20150159173), rh.48 (SEQ ID Nº: 44 do documento US20150159173), ch.5 (SEQ ID NO 46 do documento US20150159173), rh.67 (SEQ ID Nº: 47 do documento US20150159173), rh.58 (SEQ ID Nº: 48 do documento US20150159173), ou variantes das mesmas incluindo, porém sem limitação, Cy5R1, Cy5R2, Cy5R3, Cy5R4, rh.13R, rh.37R2, rh.2R, rh.8R, rh.48.1, rh.48.2, rh.48.1.2, hu.44R1, hu.44R2, hu.44R3, hu.29R,

ch.5R1, rh64R1, rh64R2, AAV6.2, AAV6.1, AAV6.12, hu.48R1, hu.48R2, e hu.48R3.

[0035] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 7198951, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV9 (SEQ ID Nº: 1-3 do documento US 7198951), AAV2 (SEQ ID Nº: 4 do documento US 7198951), AAV1 (SEQ ID Nº: 5 do documento US 7198951), AAV3 (SEQ ID Nº: 6 do documento US 7198951), e AAV8 (SEQ ID Nº: 7 do documento US7198951).

[0036] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV9 tal como descrito por N Pulicherla et al. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência), tal como, porém sem limitação, AAV9.9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84.

[0037] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 6156303, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV3B (SEQ ID Nº: 1 e 10 do documento US 6156303), AAV6 (SEQ ID Nº: 2, 7 e 11 do documento US 6156303), AAV2 (SEQ ID Nº: 3 e 8 do documento US 6156303), AAV3A (SEQ ID Nº: 4 e 9, do documento US 6156303), ou derivados das mesmas.

[0038] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Norte-Americana N° US20140359799, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV8 (SEQ ID Nº: 1 do documento US20140359799), AAVDJ (SEQ ID Nº: 2 e 3 do documento US20140359799), ou variantes das mesmas.

[0039] Em algumas modalidades, o sorotipo pode ser AAVDJ ou

uma variante do mesmo, tal como AAVDJ8 (ou AAV-DJ8), tal como descrito por Grimm et al. (Journal of Virology 82(12): 5887-5911 (2008), cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência). A sequência de aminoácidos de AAVDJ8 pode compreender duas ou mais mutações para remover o domínio de ligação de heparina (HBD). Como um exemplo não limitativo, a sequência de AAV-DJ descrita como SEQ ID Nº: 1 na Patente US N° 7,588,772, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, pode compreender duas mutações: (1) R587Q onde a arginina (R; Arg) no aminoácido 587 é trocada por glutamina (Q; Gln) e (2) R590T onde a arginina (R; Arg) no aminoácido 590 é trocada por treonina (T; Thr). Como um outro exemplo não limitativo, pode compreender três mutações: (1) K406R onde a lisina (K; Lys) no aminoácido 406 é trocada por arginina (R; Arg), (2) R587Q onde a arginina (R; Arg) no aminoácido 587 é trocada por glutamina (Q; Gln) e (3) R590T onde a arginina (R; Arg) no aminoácido 590 é trocada por treonina (T; Thr).

[0040] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência de AAV4 tal como descrito na Publicação Internacional N° WO1998011244, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação AAV4 (SEQ ID Nº: 1-20 do documento WO1998011244).

[0041] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV2 para gerar AAV2G9 tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2014144229 e cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[0042] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2005033321, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação AAV3-3 (SEQ ID Nº: 217 do documento WO2005033321), AAV1 (SEQ ID Nº: 219 e 202 do

documento WO2005033321), AAV106.1/hu.37 (SEQ ID Nº: 10 do documento WO2005033321), AAV114.3/hu.40 (SEQ ID Nº: 11 do documento WO2005033321), AAV127.2/hu.41 (SEQ ID Nº:6 e 8 do documento WO2005033321), AAV128.3/hu.44 (SEQ ID Nº: 81 do documento WO2005033321), AAV130.4/hu.48 (SEQ ID Nº: 78 do documento WO2005033321), AAV145.1/hu.53 (SEQ ID Nº: 176 e 177 do documento WO2005033321), AAV145.6/hu.56 (SEQ ID Nº: 168 e 192 do documento WO2005033321), AAV16.12/hu.11 (SEQ ID Nº:: 153 e 57 do documento WO2005033321), AAV16.8/hu.10 (SEQ ID Nº:: 156 e 56 do documento WO2005033321), AAV161.10/hu.60 (SEQ ID Nº: 170 do documento WO2005033321), AAV161.6/hu.61 (SEQ ID Nº: 174 do documento WO2005033321), AAV1-7/rh.48 (SEQ ID Nº: 32 do documento WO2005033321), AAV1-8/rh.49 (SEQ ID NOs: 103 e 25 do documento WO2005033321), AAV2 (SEQ ID Nº: 211 e 221 do documento WO2005033321), AAV2-15/rh.62 (SEQ ID Nº: 33 e 114 do documento WO2005033321), AAV2-3/rh.61 (SEQ ID Nº: 21 do documento WO2005033321), AAV2- 4/rh.50 (SEQ ID Nº: 23 e 108 do documento WO2005033321), AAV2-5/rh.51 (SEQ ID Nº: 104 e 22 do documento WO2005033321), AAV3.1/hu.6 (SEQ ID Nº: 5 e 84 do documento WO2005033321), AAV3.1/hu.9 (SEQ ID Nº: 155 e 58 do documento WO2005033321), AAV3-11/rh.53 (SEQ ID Nº: 186 e 176 do documento WO2005033321), AAV3-3 (SEQ ID Nº: 200 do documento WO2005033321), AAV33.12/hu.17 (SEQ ID Nº:4 do documento WO2005033321), AAV33.4/hu.15 (SEQ ID Nº: 50 do documento WO2005033321), AAV33.8/hu.16 (SEQ ID Nº: 51 do documento WO2005033321), AAV3-9/rh.52 (SEQ ID Nº: 96 e 18 do documento WO2005033321), AAV4-19/rh.55 (SEQ ID Nº: 117 do documento WO2005033321), AAV4-4 (SEQ ID Nº: 201 e 218 do documento WO2005033321), AAV4-9/rh.54 (SEQ ID Nº: 116 do documento WO2005033321), AAV5 (SEQ ID Nº: 199 e 216 do

documento WO2005033321), AAV52.1/hu.20 (SEQ ID Nº: 63 do documento WO2005033321), AAV52/hu.19 (SEQ ID Nº: 133 do documento WO2005033321), AAV5-22/rh.58 (SEQ ID Nº: 27 do documento WO2005033321), AAV5-3/rh.57 (SEQ ID Nº: 105 do documento WO2005033321), AAV5-3/rh.57 (SEQ ID Nº: 26 do documento WO2005033321), AAV58.2/hu.25 (SEQ ID Nº: 49 do documento WO2005033321), AAV6 (SEQ ID Nº: 203 e 220 do documento WO2005033321), AAV7 (SEQ ID Nº: 222 e 213 do documento WO2005033321), AAV7.3/hu.7 (SEQ ID Nº: 55 do documento WO2005033321), AAV8 (SEQ ID Nº: 223 e 214 do documento WO2005033321), AAVH-1/hu.1 (SEQ ID Nº: 46 do documento WO2005033321), AAVH-5/hu.3 (SEQ ID Nº: 44 do documento WO2005033321), AAVhu.1 (SEQ ID Nº: 144 do documento WO2005033321), AAVhu.10 (SEQ ID Nº: 156 do documento WO2005033321), AAVhu.11 (SEQ ID Nº: 153 do documento WO2005033321), AAVhu.12 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 59), AAVhu.13 (SEQ ID Nº: 129 do documento WO2005033321), AAVhu.14/AAV9 (SEQ ID Nº: 123 e 3 do documento WO2005033321), AAVhu.15 (SEQ ID Nº: 147 do documento WO2005033321), AAVhu.16 (SEQ ID Nº: 148 do documento WO2005033321), AAVhu.17 (SEQ ID Nº: 83 do documento WO2005033321), AAVhu.18 (SEQ ID Nº: 149 do documento WO2005033321), AAVhu.19 (SEQ ID Nº: 133 do documento WO2005033321), AAVhu.2 (SEQ ID Nº: 143 do documento WO2005033321), AAVhu.20 (SEQ ID Nº: 134 do documento WO2005033321), AAVhu.21 (SEQ ID Nº: 135 do documento WO2005033321), AAVhu.22 (SEQ ID Nº: 138 do documento WO2005033321), AAVhu.23.2 (SEQ ID Nº: 137 do documento WO2005033321), AAVhu.24 (SEQ ID Nº: 136 do documento WO2005033321), AAVhu.25 (SEQ ID Nº: 146 do documento WO2005033321), AAVhu.27 (SEQ ID Nº: 140 do

documento WO2005033321), AAVhu.29 (SEQ ID Nº: 132 do documento WO2005033321), AAVhu.3 (SEQ ID Nº: 145 do documento WO2005033321), AAVhu.31 (SEQ ID Nº: 121 do documento WO2005033321), AAVhu.32 (SEQ ID Nº: 122 do documento WO2005033321), AAVhu.34 (SEQ ID Nº: 125 do documento WO2005033321), AAVhu.35 (SEQ ID Nº: 164 do documento WO2005033321), AAVhu.37 (SEQ ID Nº: 88 do documento WO2005033321), AAVhu.39 (SEQ ID Nº: 102 do documento WO2005033321), AAVhu.4 (SEQ ID Nº: 141 do documento WO2005033321), AAVhu.40 (SEQ ID Nº: 87 do documento WO2005033321), AAVhu.41 (SEQ ID Nº: 91 do documento WO2005033321), AAVhu.42 (SEQ ID Nº: 85 do documento WO2005033321), AAVhu.43 (SEQ ID Nº: 160 do documento WO2005033321), AAVhu.44 (SEQ ID Nº: 144 do documento WO2005033321), AAVhu.45 (SEQ ID Nº: 127 do documento WO2005033321), AAVhu.46 (SEQ ID Nº: 159 do documento WO2005033321), AAVhu.47 (SEQ ID Nº: 128 do documento WO2005033321), AAVhu.48 (SEQ ID Nº: 157 do documento WO2005033321), AAVhu.49 (SEQ ID Nº: 189 do documento WO2005033321), AAVhu.51 (SEQ ID Nº: 190 do documento WO2005033321), AAVhu.52 (SEQ ID Nº: 191 do documento WO2005033321), AAVhu.53 (SEQ ID Nº: 186 do documento WO2005033321), AAVhu.54 (SEQ ID Nº: 188 do documento WO2005033321), AAVhu.55 (SEQ ID Nº: 187 do documento WO2005033321), AAVhu.56 (SEQ ID Nº: 192 do documento WO2005033321), AAVhu.57 (SEQ ID Nº: 193 do documento WO2005033321), AAVhu.58 (SEQ ID Nº: 194 do documento WO2005033321), AAVhu.6 (SEQ ID Nº: 84 do documento WO2005033321), AAVhu.60 (SEQ ID Nº: 184 do documento WO2005033321), AAVhu.61 (SEQ ID Nº: 185 do documento

WO2005033321), AAVhu.63 (SEQ ID Nº: 195 do documento WO2005033321), AAVhu.64 (SEQ ID Nº: 196 do documento WO2005033321), AAVhu.66 (SEQ ID Nº: 197 do documento WO2005033321), AAVhu.67 (SEQ ID Nº: 198 do documento WO2005033321), AAVhu.7 (SEQ ID Nº: 150 do documento WO2005033321), AAVhu.8 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 12), AAVhu.9 (SEQ ID Nº: 155 do documento WO2005033321), AAVLG-10/rh.40 (SEQ ID Nº: 14 do documento WO2005033321), AAVLG-4/rh.38 (SEQ ID Nº: 86 do documento WO2005033321), AAVLG-4/rh.38 (SEQ ID Nº: 7 do documento WO2005033321), AAVN721-8/rh.43 (SEQ ID Nº: 163 do documento WO2005033321), AAVN721-8/rh.43 (SEQ ID Nº: 43 do documento WO2005033321), AAVpi.1 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 28), AAVpi.2 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 30), AAVpi.3 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 29), AAVrh.38 (SEQ ID Nº: 86 do documento WO2005033321), AAVrh.40 (SEQ ID Nº: 92 do documento WO2005033321), AAVrh.43 (SEQ ID Nº: 163 do documento WO2005033321), AAVrh.44 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 34), AAVrh.45 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 41), AAVrh.47 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 38), AAVrh.48 (SEQ ID Nº: 115 do documento WO2005033321), AAVrh.49 (SEQ ID Nº: 103 do documento WO2005033321), AAVrh.50 (SEQ ID Nº: 108 do documento WO2005033321), AAVrh.51 (SEQ ID Nº: 104 do documento WO2005033321), AAVrh.52 (SEQ ID Nº: 96 do documento WO2005033321), AAVrh.53 (SEQ ID Nº: 97 do documento WO2005033321), AAVrh.55 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 37), AAVrh.56 (SEQ ID Nº: 152 do documento WO2005033321), AAVrh.57 (SEQ ID Nº: 105 do documento WO2005033321), AAVrh.58 (SEQ ID Nº: 106 do documento WO2005033321), AAVrh.59 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 42), AAVrh.60 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 31), AAVrh.61 (SEQ ID Nº: 107 do documento WO2005033321), AAVrh.62 (SEQ ID

Nº: 114 do documento WO2005033321), AAVrh.64 (SEQ ID Nº: 99 do documento WO2005033321), AAVrh.65 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 35), AAVrh.68 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 16), AAVrh.69 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 39), AAVrh.70 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 20), AAVrh.72 (WO2005033321 SEQ ID Nº: 9), ou variantes thereof incluindo, porém sem limitação, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVcy.6, AAVrh.12, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.25/42 15, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh14. Non limiting examples of variantes include SEQ ID Nº: 13, 15, 17, 19, 24, 36, 40, 45, 47, 48, 51-54, 60-62, 64-77, 79, 80, 82, 89, 90, 93-95, 98, 100, 101, 109-113, 118-120, 124, 126, 131, 139, 142, 151,154, 158, 161, 162, 165-183, 202, 204-212, 215, 219, 224-236, do documento WO2005033321, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[0043] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2015168666, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAVrh8R (SEQ ID Nº: 9 do documento WO2015168666), AAVrh8R A586R mutante (SEQ ID Nº: 10 do documento WO2015168666), AAVrh8R R533A mutante (SEQ ID Nº: 11 do documento WO2015168666), ou variantes das mesmas.

[0044] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US9233131, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAVhE1.1 (SEQ ID Nº:44 do documento US9233131), AAVhEr1.5 (SEQ ID Nº:45 do documento US9233131), AAVhER1.14 (SEQ ID Nº:46 do documento US9233131), AAVhEr1.8 (SEQ ID Nº:47 do documento US9233131), AAVhEr1.16 (SEQ ID Nº:48 do documento US9233131), AAVhEr1.18 (SEQ ID

Nº:49 do documento US9233131), AAVhEr1.35 (SEQ ID Nº:50 do documento US9233131), AAVhEr1.7 (SEQ ID Nº:51 do documento US9233131), AAVhEr1.36 (SEQ ID Nº:52 do documento US9233131), AAVhEr2.29 (SEQ ID Nº:53 do documento US9233131), AAVhEr2.4 (SEQ ID Nº:54 do documento US9233131), AAVhEr2.16 (SEQ ID Nº:55 do documento US9233131), AAVhEr2.30 (SEQ ID Nº:56 do documento US9233131), AAVhEr2.31 (SEQ ID Nº:58 do documento US9233131), AAVhEr2.36 (SEQ ID Nº:57 do documento US9233131), AAVhER1.23 (SEQ ID Nº:53 do documento US9233131), AAVhEr3.1 (SEQ ID Nº:59 do documento US9233131), AAV2.5T (SEQ ID Nº:42 do documento US9233131), ou variantes das mesmas.

[0045] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20150376607, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV-PAEC (SEQ ID Nº:1 do documento US20150376607), AAV-LK01 (SEQ ID Nº:2 do documento US20150376607), AAV-LK02 (SEQ ID Nº:3 do documento US20150376607), AAV-LK03 (SEQ ID Nº:4 do documento US20150376607), AAV-LK04 (SEQ ID Nº:5 do documento US20150376607), AAV-LK05 (SEQ ID Nº:6 do documento US20150376607), AAV-LK06 (SEQ ID Nº:7 do documento US20150376607), AAV-LK07 (SEQ ID Nº:8 do documento US20150376607), AAV-LK08 (SEQ ID Nº:9 do documento US20150376607), AAV-LK09 (SEQ ID Nº:10 do documento US20150376607), AAV-LK10 (SEQ ID Nº:11 do documento US20150376607), AAV-LK11 (SEQ ID Nº:12 do documento US20150376607), AAV-LK12 (SEQ ID Nº:13 do documento US20150376607), AAV-LK13 (SEQ ID Nº:14 do documento US20150376607), AAV-LK14 (SEQ ID Nº:15 do documento US20150376607), AAV-LK15 (SEQ ID Nº:16 do documento

US20150376607), AAV-LK16 (SEQ ID Nº:17 do documento US20150376607), AAV-LK17 (SEQ ID Nº:18 do documento US20150376607), AAV- LK18 (SEQ ID Nº:19 do documento US20150376607), AAV-LK19 (SEQ ID Nº:20 do documento US20150376607), AAV-PAEC2 (SEQ ID Nº:21 do documento US20150376607), AAV-PAEC4 (SEQ ID Nº:22 do documento US20150376607), AAV-PAEC6 (SEQ ID Nº:23 do documento US20150376607), AAV-PAEC7 (SEQ ID Nº:24 do documento US20150376607), AAV-PAEC8 (SEQ ID Nº:25 do documento US20150376607), AAV-PAEC11 (SEQ ID Nº:26 do documento US20150376607), AAV-PAEC12 (SEQ ID Nº:27, do documento US20150376607), ou variantes das mesmas.

[0046] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US9163261, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV-2-pre-miRNA-101 (SEQ ID Nº: 1 US9163261), ou variantes das mesmas.

[0047] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20150376240, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV-8h (SEQ ID Nº: 6 do documento US20150376240), AAV-8b (SEQ ID Nº: 5 do documento US20150376240), AAV-h (SEQ ID Nº: 2 do documento US20150376240), AAV-b (SEQ ID Nº: 1 do documento US20150376240), ou variantes das mesmas.

[0048] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20160017295, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV SM 10-2 (SEQ ID Nº: 22 do documento US20160017295), AAV Shuffle 100-1

(SEQ ID Nº: 23 do documento US20160017295), AAV Shuffle 100-3 (SEQ ID Nº: 24 do documento US20160017295), AAV Shuffle 100-7 (SEQ ID Nº: 25 do documento US20160017295), AAV Shuffle 10-2 (SEQ ID Nº: 34 do documento US20160017295), AAV Shuffle 10-6 (SEQ ID Nº: 35 do documento US20160017295), AAV Shuffle 10-8 (SEQ ID Nº: 36 do documento US20160017295), AAV Shuffle 100-2 (SEQ ID Nº: 37 do documento US20160017295), AAV SM 10-1 (SEQ ID Nº: 38 do documento US20160017295), AAV SM 10-8 (SEQ ID Nº: 39 do documento US20160017295), AAV SM 100-3 (SEQ ID Nº: 40 do documento US20160017295), AAV SM 100-10 (SEQ ID Nº: 41 do documento US20160017295), ou variantes das mesmas.

[0049] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20150238550, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, BNP61 AAV (SEQ ID Nº: 1 do documento US20150238550), BNP62 AAV (SEQ ID Nº: 3 do documento US20150238550), BNP63 AAV (SEQ ID Nº: 4 do documento US20150238550), ou variantes das mesmas.

[0050] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV may be ou may have uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20150315612, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAVrh.50 (SEQ ID Nº: 108 do documento US20150315612), AAVrh.43 (SEQ ID Nº: 163 do documento US20150315612), AAVrh.62 (SEQ ID Nº: 114 do documento US20150315612), AAVrh.48 (SEQ ID Nº: 115 do documento US20150315612), AAVhu.19 (SEQ ID Nº: 133 do documento US20150315612), AAVhu.11 (SEQ ID Nº: 153 do documento US20150315612), AAVhu.53 (SEQ ID Nº: 186 do documento US20150315612), AAV4-8/rh.64 (SEQ ID Nº: 15 do documento US20150315612), AAVLG-9/hu.39 (SEQ ID Nº: 24 do

documento US20150315612), AAV54.5/hu.23 (SEQ ID Nº: 60 do documento US20150315612), AAV54.2/hu.22 (SEQ ID Nº: 67 do documento US20150315612), AAV54.7/hu.24 (SEQ ID Nº: 66 do documento US20150315612), AAV54.1/hu.21 (SEQ ID Nº: 65 do documento US20150315612), AAV54.4R/hu.27 (SEQ ID Nº: 64 do documento US20150315612), AAV46.2/hu.28 (SEQ ID Nº: 68 do documento US20150315612), AAV46.6/hu.29 (SEQ ID Nº: 69 do documento US20150315612), AAV128.1/hu.43 (SEQ ID Nº: 80 do documento US20150315612), ou variantes das mesmas.

[0051] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2015121501, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV do tipo verdadeiro (ttAAV) (SEQ ID Nº: 2 do documento WO2015121501), "UPenn AAV10" (SEQ ID Nº: 8 do documento WO2015121501), "Japanese AAV10" (SEQ ID Nº: 9 do documento WO2015121501), ou variantes das mesmas.

[0052] De acordo com a presente invenção, a seleção ou o uso do sorotipo capsular de AAV pode ser dentre uma variedade de espécies. Em uma modalidade, o AAV pode ser um AAV aviário (AAAV). O sorotipo de AAAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9238800, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAAV (SEQ ID Nº: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, e 14 do documento US 9,238,800), ou variantes dos mesmos.

[0053] Em uma modalidade, o AAV pode ser um AAV bovino (BAAV). O sorotipo de BAAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9,193,769, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, BAAV (SEQ ID Nº: 1 e 6 do documento US 9193769), ou

variantes dos mesmos. O sorotipo de BAAV pode ser ou ter uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US7427396, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, BAAV (SEQ ID Nº: 5 e 6 do documento US7427396), ou variantes dos mesmos.

[0054] Em uma modalidade, o AAV pode ser um AAV caprino. O sorotipo de AAV caprino pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US7427396, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV caprino (SEQ ID Nº: 3 do documento US7427396), ou variantes dos mesms.

[0055] Em outras modalidades o AAV pode ser construído como um AAV híbrido a partir de dois ou mais sorotipos parentais. Em uma modalidade, o AAV pode ser AAV2G9 que compreende sequências de AAV2 e AAV9. O sorotipo de AAV AAV2G9 pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Norte-Americana N° US20160017005, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[0056] Em uma modalidade, o AAV pode ser um sorotipo gerado pela biblioteca de capsídeos de e AAV9 com mutações nos aminoácidos 390-627 (numeração VP1) tal como descrito por Pulicherla et al. (Molecular Therapy 19(6):1070-1078 (2011), cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. O sorotipo e as substituições de nucleotídeos e aminoácidos correspondentes podem ser, porém sem limitação, AAV9.1 (G1594C; D532H), AAV6.2 (T1418A e T1436X; V473D e I479K), AAV9.3 (T1238A; F413Y), AAV9.4 (T1250C e A1617T; F417S), AAV9.5 (A1235G, A1314T, A1642G, C1760T; Q412R, T548A, A587V), AAV9.6 (T1231A; F411I), AAV9.9 (G1203A, G1785T; W595C), AAV9.10 (A1500G, T1676C; M559T), AAV9.11 (A1425T, A1702C, A1769T; T568P, Q590L), AAV9.13

(A1369C, A1720T; N457H, T574S), AAV9.14 (T1340A, T1362C, T1560C, G1713A; L447H), AAV9.16 (A1775T; Q592L), AAV9.24 (T1507C, T1521G; W503R), AAV9.26 (A1337G, A1769C; Y446C, Q590P), AAV9.33 (A1667C; D556A), AAV9.34 (A1534G, C1794T; N512D), AAV9.35 (A1289T, T1450A, C1494T, A1515T, C1794A, G1816A; Q430L, Y484N, N98K, V606I), AAV9.40 (A1694T, E565V), AAV9.41 (A1348T, T1362C; T450S), AAV9.44 (A1684C, A1701T, A1737G; N562H, K567N), AAV9.45 (A1492T, C1804T; N498Y, L602F), AAV9.46 (G1441C, T1525C, T1549G; G481R, W509R, L517V), 9.47 (G1241A, G1358A, A1669G, C1745T; S414N, G453D, K557E, T582I), AAV9.48 (C1445T, A1736T; P482L, Q579L), AAV9.50 (A1638T, C1683T, T1805A; Q546H, L602H), AAV9.53 (G1301A, A1405C, C1664T, G1811T; R134Q, S469R, A555V, G604V), AAV9.54 (C1531A, T1609A; L511I, L537M), AAV9.55 (T1605A; F535L), AAV9.58 (C1475T, C1579A; T492I, H527N), AAV.59 (T1336C; Y446H), AAV9.61 (A1493T; N498I), AAV9.64 (C1531A, A1617T; L511I), AAV9.65 (C1335T, T1530C, C1568A; A523D), AAV9.68 (C1510A; P504T), AAV9.80 (G1441A,;G481R), AAV9.83 (C1402A, A1500T; P468T, E500D), AAV9.87 (T1464C, T1468C; S490P), AAV9.90 (A1196T; Y399F), AAV9.91 (T1316G, A1583T, C1782G, T1806C; L439R, K528I), AAV9.93 (A1273G, A1421G, A1638C, C1712T, G1732A, A1744T, A1832T; S425G, Q474R, Q546H, P571L, G578R, T582S, D611V), AAV9.94 (A1675T; M559L) e AAV9.95 (T1605A; F535L).

[0057] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2016049230, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação AAVF1/HSC1 (SEQ ID Nº: 2 e 20 do documento WO2016049230), AAVF2/HSC2 (SEQ ID Nº: 3 e 21 do documento WO2016049230), AAVF3/HSC3 (SEQ ID Nº: 5 e 22

do documento WO2016049230), AAVF4/HSC4 (SEQ ID Nº: 6 e 23 do documento WO2016049230), AAVF5/HSC5 (SEQ ID Nº: 11 e 25 do documento WO2016049230), AAVF6/HSC6 (SEQ ID Nº: 7 e 24 do documento WO2016049230), AAVF7/HSC7 (SEQ ID Nº: 8 e 27 do documento WO2016049230), AAVF8/HSC8 (SEQ ID Nº: 9 e 28 do documento WO2016049230), AAVF9/HSC9 (SEQ ID Nº: 10 e 29 do documento WO2016049230), AAVF11/HSC11 (SEQ ID Nº: 4 e 26 do documento WO2016049230), AAVF12/HSC12 (SEQ ID Nº: 12 e 30 do documento WO2016049230), AAVF13/HSC13 (SEQ ID Nº: 14 e 31 do documento WO2016049230), AAVF14/HSC14 (SEQ ID Nº: 15 e 32 do documento WO2016049230), AAVF15/HSC15 (SEQ ID Nº: 16 e 33 do documento WO2016049230), AAVF16/HSC16 (SEQ ID Nº: 17 e 34 do documento WO2016049230), AAVF17/HSC17 (SEQ ID Nº: 13 e 35 do documento WO2016049230), ou variantes ou derivados das mesmas.

[0058] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 8734809, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV CBr-E1 (SEQ ID Nº: 13 e 87 do documento US8734809), AAV CBr-E2 (SEQ ID Nº: 14 e 88 do documento US8734809), AAV CBr-E3 (SEQ ID Nº: 15 e 89 do documento US8734809), AAV CBr-E4 (SEQ ID Nº: 16 e 90 do documento US8734809), AAV CBr-E5 (SEQ ID Nº: 17 e 91 do documento US8734809), AAV CBr-e5 (SEQ ID Nº: 18 e 92 do documento US8734809), AAV CBr-E6 (SEQ ID Nº: 19 e 93 do documento US8734809), AAV CBr-E7 (SEQ ID Nº: 20 e 94 do documento US8734809), AAV CBr-E8 (SEQ ID Nº: 21 e 95 do documento US8734809), AAV CLv-D1 (SEQ ID Nº: 22 e 96 do documento US8734809), AAV CLv-D2 (SEQ ID Nº: 23 e 97 do documento US8734809), AAV CLv-D3 (SEQ ID Nº: 24 e 98 do documento US8734809), AAV CLv-D4 (SEQ ID Nº: 25 e 99 do

documento US8734809), AAV CLv-D5 (SEQ ID Nº: 26 e 100 do documento US8734809), AAV CLv-D6 (SEQ ID Nº: 27 e 101 do documento US8734809), AAV CLv-D7 (SEQ ID Nº: 28 e 102 do documento US8734809), AAV CLv-D8 (SEQ ID Nº: 29 e 103 do documento US8734809), AAV CLv-E1 (SEQ ID Nº: 13 e 87 do documento US8734809), AAV CLv-R1 (SEQ ID Nº: 30 e 104 do documento US8734809), AAV CLv-R2 (SEQ ID Nº: 31 e 105 do documento US8734809), AAV CLv-R3 (SEQ ID Nº: 32 e 106 do documento US8734809), AAV CLv-R4 (SEQ ID Nº: 33 e 107 do documento US8734809), AAV CLv-R5 (SEQ ID Nº: 34 e 108 do documento US8734809), AAV CLv-R6 (SEQ ID Nº: 35 e 109 do documento US8734809), AAV CLv-R7 (SEQ ID Nº: 36 e 110 do documento US8734809), AAV CLv-R8 (SEQ ID Nº: X e X do documento US8734809), AAV CLv-R9 (SEQ ID Nº: X e X do documento US8734809), AAV CLg-F1 (SEQ ID Nº: 39 e 113 do documento US8734809), AAV CLg-F2 (SEQ ID Nº: 40 e 114 do documento US8734809), AAV CLg-F3 (SEQ ID Nº: 41 e 115 do documento US8734809), AAV CLg-F4 (SEQ ID Nº: 42 e 116 do documento US8734809), AAV CLg-F5 (SEQ ID Nº: 43 e 117 do documento US8734809), AAV CLg-F6 (SEQ ID Nº: 43 e 117 do documento US8734809), AAV CLg-F7 (SEQ ID Nº: 44 e 118 do documento US8734809), AAV CLg-F8 (SEQ ID Nº: 43 e 117 do documento US8734809), AAV CSp-1 (SEQ ID Nº: 45 e 119 do documento US8734809), AAV CSp-10 (SEQ ID Nº: 46 e 120 do documento US8734809), AAV CSp-11 (SEQ ID Nº: 47 e 121 do documento US8734809), AAV CSp-2 (SEQ ID Nº: 48 e 122 do documento US8734809), AAV CSp-3 (SEQ ID Nº: 49 e 123 do documento US8734809), AAV CSp-4 (SEQ ID Nº: 50 e 124 do documento US8734809), AAV CSp-6 (SEQ ID Nº: 51 e 125 do documento US8734809), AAV CSp-7 (SEQ ID Nº: 52 e 126 do

documento US8734809), AAV CSp-8 (SEQ ID Nº: 53 e 127 do documento US8734809), AAV CSp-9 (SEQ ID Nº: 54 e 128 do documento US8734809), AAV CHt-2 (SEQ ID Nº: 55 e 129 do documento US8734809), AAV CHt-3 (SEQ ID Nº: 56 e 130 do documento US8734809), AAV CKd-1 (SEQ ID Nº: 57 e 131 do documento US8734809), AAV CKd-10 (SEQ ID Nº: 58 e 132 do documento US8734809), AAV CKd-2 (SEQ ID Nº: 59 e 133 do documento US8734809), AAV CKd-3 (SEQ ID Nº: 60 e 134 do documento US8734809), AAV CKd-4 (SEQ ID Nº: 61 e 135 do documento US8734809), AAV CKd-6 (SEQ ID Nº: 62 e 136 do documento US8734809), AAV CKd-7 (SEQ ID Nº: 63 e 137 do documento US8734809), AAV CKd-8 (SEQ ID Nº: 64 e 138 do documento US8734809), AAV CLv-1 (SEQ ID Nº: 35 e 139 do documento US8734809), AAV CLv-12 (SEQ ID Nº: 66 e 140 do documento US8734809), AAV CLv-13 (SEQ ID Nº: 67 e 141 do documento US8734809), AAV CLv-2 (SEQ ID Nº: 68 e 142 do documento US8734809), AAV CLv-3 (SEQ ID Nº: 69 e 143 do documento US8734809), AAV CLv-4 (SEQ ID Nº: 70 e 144 do documento US8734809), AAV CLv-6 (SEQ ID Nº: 71 e 145 do documento US8734809), AAV CLv-8 (SEQ ID Nº: 72 e 146 do documento US8734809), AAV CKd-B1 (SEQ ID Nº: 73 e 147 do documento US8734809), AAV CKd-B2 (SEQ ID Nº: 74 e 148 do documento US8734809), AAV CKd-B3 (SEQ ID Nº: 75 e 149 do documento US8734809), AAV CKd-B4 (SEQ ID Nº: 76 e 150 do documento US8734809), AAV CKd- B5 (SEQ ID Nº: 77 e 151 do documento US8734809), AAV CKd-B6 (SEQ ID Nº: 78 e 152 do documento US8734809), AAV CKd-B7 (SEQ ID Nº: 79 e 153 do documento US8734809), AAV CKd-B8 (SEQ ID Nº: 80 e 154 do documento US8734809), AAV CKd-H1 (SEQ ID Nº: 81 e 155 do documento US8734809), AAV CKd- H2 (SEQ ID Nº: 82 e 156 do

documento US8734809), AAV CKd-H3 (SEQ ID Nº: 83 e 157 do documento US8734809), AAV CKd-H4 (SEQ ID Nº: 84 e 158 do documento US8734809), AAV CKd-H5 (SEQ ID Nº: 85 e 159 do documento US8734809), AAV CKd-H6 (SEQ ID Nº: 77 e 151 do documento US8734809), AAV CHt-1 (SEQ ID Nº: 86 e 160 do documento US8734809), AAV CLv1-1 (SEQ ID Nº: 171 do documento US8734809), AAV CLv1-2 (SEQ ID Nº: 172 do documento US8734809), AAV CLv1-3 (SEQ ID Nº: 173 do documento US8734809), AAV CLv1-4 (SEQ ID Nº: 174 do documento US8734809), AAV Clv1-7 (SEQ ID Nº: 175 do documento US8734809), AAV Clv1-8 (SEQ ID Nº: 176 do documento US8734809), AAV Clv1-9 (SEQ ID Nº: 177 do documento US8734809), AAV Clv1-10 (SEQ ID Nº: 178 do documento US8734809), AAV.VR-355 (SEQ ID Nº: 181 do documento US8734809), AAV.hu.48R3 (SEQ ID Nº: 183 do documento US8734809), ou variantes ou derivados das mesmas.

[0059] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2016065001, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação AAV CHt-P2 (SEQ ID Nº: 1 e 51 do documento WO2016065001), AAV CHt-P5 (SEQ ID Nº: 2 e 52 do documento WO2016065001), AAV CHt-P9 (SEQ ID Nº: 3 e 53 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.1 (SEQ ID Nº: 4 e 54 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.2 (SEQ ID Nº: 5 e 55 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.3 (SEQ ID Nº: 6 e 56 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.4 (SEQ ID Nº: 7 e 57 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.5 (SEQ ID Nº: 8 e 58 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.7 (SEQ ID Nº: 9 e 59 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.8 (SEQ ID Nº: 10 e 60 do documento WO2016065001), AAV CBr-7.10 (SEQ ID Nº: 11 e 61 do

documento WO2016065001), AAV CKd-N3 (SEQ ID Nº: 12 e 62 do documento WO2016065001), AAV CKd-N4 (SEQ ID Nº: 13 e 63 do documento WO2016065001), AAV CKd-N9 (SEQ ID Nº: 14 e 64 do documento WO2016065001), AAV CLv-L4 (SEQ ID Nº: 15 e 65 do documento WO2016065001), AAV CLv-L5 (SEQ ID Nº: 16 e 66 do documento WO2016065001), AAV CLv-L6 (SEQ ID Nº: 17 e 67 do documento WO2016065001), AAV CLv-K1 (SEQ ID Nº: 18 e 68 do documento WO2016065001), AAV CLv-K3 (SEQ ID Nº: 19 e 69 do documento WO2016065001), AAV CLv-K6 (SEQ ID Nº: 20 e 70 do documento WO2016065001), AAV CLv-M1 (SEQ ID Nº: 21 e 71 do documento WO2016065001), AAV CLv-M11 (SEQ ID Nº: 22 e 72 do documento WO2016065001), AAV CLv-M2 (SEQ ID Nº: 23 e 73 do documento WO2016065001), AAV CLv-M5 (SEQ ID Nº: 24 e 74 do documento WO2016065001), AAV CLv-M6 (SEQ ID Nº: 25 e 75 do documento WO2016065001), AAV CLv-M7 (SEQ ID Nº: 26 e 76 do documento WO2016065001), AAV CLv-M8 (SEQ ID Nº: 27 e 77 do documento WO2016065001), AAV CLv-M9 (SEQ ID Nº: 28 e 78 do documento WO2016065001), AAV CHt-P1 (SEQ ID Nº: 29 e 79 do documento WO2016065001), AAV CHt-P6 (SEQ ID Nº: 30 e 80 do documento WO2016065001), AAV CHt-P8 (SEQ ID Nº: 31 e 81 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.1 (SEQ ID Nº: 32 e 82 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.10 (SEQ ID Nº: 33 e 83 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.5 (SEQ ID Nº: 34 e 84 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.6 (SEQ ID Nº: 35 e 85 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.7 (SEQ ID Nº: 36 e 86 do documento WO2016065001), AAV CHt-6.8 (SEQ ID Nº: 37 e 87 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.10 (SEQ ID Nº: 38 e 88 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.2 (SEQ ID Nº: 39 e 89 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.4 (SEQ ID Nº: 40 e 90 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.5 (SEQ ID Nº: 41 e 91 do

documento WO2016065001), AAV CSp-8.6 (SEQ ID Nº: 42 e 92 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.7 (SEQ ID Nº: 43 e 93 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.8 (SEQ ID Nº: 44 e 94 do documento WO2016065001), AAV CSp-8.9 (SEQ ID Nº: 45 e 95 do documento WO2016065001), AAV CBr-B7.3 (SEQ ID Nº: 46 e 96 do documento WO2016065001), AAV CBr-B7.4 (SEQ ID Nº: 47 e 97 do documento WO2016065001), AAV3B (SEQ ID Nº: 48 e 98 do documento WO2016065001), AAV4 (SEQ ID Nº: 49 e 99 do documento WO2016065001), AAV5 (SEQ ID Nº: 50 e 100 do documento WO2016065001), ou variantes ou derivados das mesmas.

[0060] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma modificação tal como descrito na Publicação Norte-Americana N° US 20160361439, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F, e Y720F do AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12 do tipo selvagem, e híbridos dos mesmos.

[0061] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9546112, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, pelo menos duas, porém não todas das mutações F129L, D418E, K531E, L584F, V598A e H642N na sequência de AAV6 (SEQ ID Nº:4 do documento US 9546112), AAV1 (SEQ ID Nº:6 do documento US 9546112), AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV7, AAV9, AAV10 ou AAV11 ou derivados das mesmas. Em ainda uma outra modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma sequência de AAV6 compreendendo a mutação K531E (SEQ ID Nº:5 do documento US 9546112).

[0062] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV1, tal como descrito na Patente

Norte-Americana N° US 20130224836, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, pelo menos um dos resíduos tirosina expostos na superfície, preferivelmente, nas posições 252, 273, 445, 701, 705 e 731 de AAV1 (SEQ ID Nº: 2 do documento US 20130224836) substituído por um outro aminoácido, de preferência por um resíduo fenilalanina. Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou ter, uma mutação na sequência de AAV9, tal como, porém sem limitação, pelo menos um dos resíduos tirosina expostos na superfície, preferivelmente, nas posições 252, 272, 444, 500, 700, 704 e 730 de AAV2 (SEQ ID Nº: 4 do documento US 20130224836) substituído por um outro aminoácido, de preferência por um resíduo fenilalanina. Em uma modalidade, o resíduo tirosina na posição 446 de AAV9 (SEQ ID Nº: 6 US 20130224836) é substituído por um resíduo fenilalanina.

[0063] Em algumas modalidades, o sorotipo pode ser AAV2 ou uma variante do mesmo, tal como descrito na Publicação Internacional N° WO2016130589, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. A sequência de aminoácidos de AAV2 pode compreender as mutações N587A, E548A, ou N708A. Em uma modalidade, a sequência de aminoácidos de aminoácido AAV pode compreender uma mutação V708K.

[0064] Em uma modalidade, o AAV pode ser um serotype selected from any of those found in Tabela 1.

[0065] Em uma modalidade, o AAV pode compreender uma sequência, fragmento ou variante da mesma, dentre as sequências da Tabela 1.

[0066] Em uma modalidade, o AAV pode ser codificado por uma sequência, fragmento ou variante descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Sorotipos de AAV

Serotipo	SEQ ID Nº	Informações de Referência
AAVPHP.B ou G2B-26	1	WO2015038958 SEQ ID Nº: 8 e 13
AAVPHP.B	2	WO2015038958 SEQ ID Nº: 9
AAVG2B-13	3	WO2015038958 SEQ ID Nº: 12
AAVTH1.1-32	4	WO2015038958 SEQ ID Nº: 14
AAVTH1.1-35	5	WO2015038958 SEQ ID Nº: 15
AAV1	6	US20150159173 SEQ ID Nº: 11, US20150315612 SEQ ID Nº: 202
AAV1	7	US20160017295 SEQ ID Nº: 1US20030138772 SEQ ID Nº: 64, US20150159173 SEQ ID Nº: 27, US20150315612 SEQ ID Nº: 219, US7198951 SEQ ID Nº: 5
AAV1	8	US20030138772 SEQ ID Nº: 6
AAV1.3	9	US20030138772 SEQ ID Nº: 14
AAV10	10	US20030138772 SEQ ID Nº: 117
AAV10	11	WO2015121501 SEQ ID Nº: 9
AAV10	12	WO2015121501 SEQ ID Nº: 8
AAV11	13	US20030138772 SEQ ID Nº: 118
AAV12	14	US20030138772 SEQ ID Nº: 119
AAV2	15	US20150159173 SEQ ID Nº: 7, US20150315612 SEQ ID Nº: 211
AAV2	16	US20030138772 SEQ ID Nº: 70, US20150159173 SEQ ID Nº: 23, US20150315612 SEQ ID Nº: 221, US20160017295 SEQ ID Nº: 2, US6156303 SEQ ID Nº: 4, US7198951 SEQ ID Nº: 4, WO2015121501 SEQ ID Nº: 1
AAV2	17	US6156303 SEQ ID Nº: 8
AAV2	18	US20030138772 SEQ ID Nº: 7
AAV2	19	US6156303 SEQ ID Nº: 3
AAV2.5T	20	US9233131 SEQ ID Nº: 42
AAV223.10	21	US20030138772 SEQ ID Nº: 75

AAV223.2	22	US20030138772 SEQ ID Nº: 49
AAV223.2	23	US20030138772 SEQ ID Nº: 76
AAV223.4	24	US20030138772 SEQ ID Nº: 50
AAV223.4	25	US20030138772 SEQ ID Nº: 73
AAV223.5	26	US20030138772 SEQ ID Nº: 51
AAV223.5	27	US20030138772 SEQ ID Nº: 74
AAV223.6	28	US20030138772 SEQ ID Nº: 52
AAV223.6	29	US20030138772 SEQ ID Nº: 78
AAV223.7	30	US20030138772 SEQ ID Nº: 53
AAV223.7	31	US20030138772 SEQ ID Nº: 77
AAV29.3	32	US20030138772 SEQ ID Nº: 82
AAV29.4	33	US20030138772 SEQ ID Nº: 12
AAV29.5	34	US20030138772 SEQ ID Nº: 83
AAV29.5 (AAVbb.2)	35	US20030138772 SEQ ID Nº: 13
AAV3	36	US20150159173 SEQ ID Nº: 12
AAV3	37	US20030138772 SEQ ID Nº: 71, US20150159173 SEQ ID Nº: 28, US20160017295 SEQ ID Nº: 3, US7198951 SEQ ID Nº: 6
AAV3	38	US20030138772 SEQ ID Nº: 8
AAV3.3b	39	US20030138772 SEQ ID Nº: 72
AAV3-3	40	US20150315612 SEQ ID Nº: 200
AAV3-3	41	US20150315612 SEQ ID Nº: 217
AAV3a	42	US6156303 SEQ ID Nº: 5
AAV3a	43	US6156303 SEQ ID Nº: 9
AAV3b	44	US6156303 SEQ ID Nº: 6
AAV3b	45	US6156303 SEQ ID Nº: 10
AAV3b	46	US6156303 SEQ ID Nº: 1
AAV4	47	US20140348794 SEQ ID Nº: 17
AAV4	48	US20140348794 SEQ ID Nº: 5
AAV4	49	US20140348794 SEQ ID Nº: 3

AAV4	50	US20140348794 SEQ ID Nº: 14
AAV4	51	US20140348794 SEQ ID Nº: 15
AAV4	52	US20140348794 SEQ ID Nº: 19
AAV4	53	US20140348794 SEQ ID Nº: 12
AAV4	54	US20140348794 SEQ ID Nº: 13
AAV4	55	US20140348794 SEQ ID Nº: 7
AAV4	56	US20140348794 SEQ ID Nº: 8
AAV4	57	US20140348794 SEQ ID Nº: 9
AAV4	58	US20140348794 SEQ ID Nº: 2
AAV4	59	US20140348794 SEQ ID Nº: 10
AAV4	60	US20140348794 SEQ ID Nº: 11
AAV4	61	US20140348794 SEQ ID Nº: 18
AAV4	62	US20030138772 SEQ ID Nº: 63, US20160017295 SEQ ID Nº: 4, US20140348794 SEQ ID Nº: 4
AAV4	63	US20140348794 SEQ ID Nº: 16
AAV4	64	US20140348794 SEQ ID Nº: 20
AAV4	65	US20140348794 SEQ ID Nº: 6
AAV4	66	US20140348794 SEQ ID Nº: 1
AAV42.2	67	US20030138772 SEQ ID Nº: 9
AAV42.2	68	US20030138772 SEQ ID Nº: 102
AAV42.3b	69	US20030138772 SEQ ID Nº: 36
AAV42.3B	70	US20030138772 SEQ ID Nº: 107
AAV42.4	71	US20030138772 SEQ ID Nº: 33
AAV42.4	72	US20030138772 SEQ ID Nº: 88
AAV42.8	73	US20030138772 SEQ ID Nº: 27
AAV42.8	74	US20030138772 SEQ ID Nº: 85
AAV43.1	75	US20030138772 SEQ ID Nº: 39
AAV43.1	76	US20030138772 SEQ ID Nº: 92
AAV43.12	77	US20030138772 SEQ ID Nº: 41

AAV43.12	78	US20030138772 SEQ ID Nº: 93
AAV43.20	79	US20030138772 SEQ ID Nº: 42
AAV43.20	80	US20030138772 SEQ ID Nº: 99
AAV43.21	81	US20030138772 SEQ ID Nº: 43
AAV43.21	82	US20030138772 SEQ ID Nº: 96
AAV43.23	83	US20030138772 SEQ ID Nº: 44
AAV43.23	84	US20030138772 SEQ ID Nº: 98
AAV43.25	85	US20030138772 SEQ ID Nº: 45
AAV43.25	86	US20030138772 SEQ ID Nº: 97
AAV43.5	87	US20030138772 SEQ ID Nº: 40
AAV43.5	88	US20030138772 SEQ ID Nº: 94
AAV4-4	89	US20150315612 SEQ ID Nº: 201
AAV4-4	90	US20150315612 SEQ ID Nº: 218
AAV44.1	91	US20030138772 SEQ ID Nº: 46
AAV44.1	92	US20030138772 SEQ ID Nº: 79
AAV44.5	93	US20030138772 SEQ ID Nº: 47
AAV44.5	94	US20030138772 SEQ ID Nº: 80
AAV4407	95	US20150315612 SEQ ID Nº: 90
AAV5	96	US7427396 SEQ ID Nº: 1
AAV5	97	US20030138772 SEQ ID Nº: 114
AAV5	98	US20160017295 SEQ ID Nº: 5, US7427396 SEQ ID Nº: 2, US20150315612 SEQ ID Nº: 216
AAV5	99	US20150315612 SEQ ID Nº: 199
AAV6	100	US20150159173 SEQ ID Nº: 13
AAV6	101	US20030138772 SEQ ID Nº: 65, US20150159173 SEQ ID Nº: 29, US20160017295 SEQ ID Nº: 6, US6156303 SEQ ID Nº: 7
AAV6	102	US6156303 SEQ ID Nº: 11
AAV6	103	US6156303 SEQ ID Nº: 2

AAV6	104	US20150315612 SEQ ID Nº: 203
AAV6	105	US20150315612 SEQ ID Nº: 220
AAV6.1	106	US20150159173
AAV6.12	107	US20150159173
AAV6.2	108	US20150159173
AAV7	109	US20150159173 SEQ ID Nº: 14
AAV7	110	US20150315612 SEQ ID Nº: 183
AAV7	111	US20030138772 SEQ ID Nº: 2, US20150159173 SEQ ID Nº: 30, US20150315612 SEQ ID Nº: 181, US20160017295 SEQ ID Nº: 7
AAV7	112	US20030138772 SEQ ID Nº: 3
AAV7	113	US20030138772 SEQ ID Nº: 1, US20150315612 SEQ ID Nº: 180
AAV7	114	US20150315612 SEQ ID Nº: 213
AAV7	115	US20150315612 SEQ ID Nº: 222
AAV8	116	US20150159173 SEQ ID Nº: 15
AAV8	117	US20150376240 SEQ ID Nº: 7
AAV8	118	US20030138772 SEQ ID Nº: 4, US20150315612 SEQ ID Nº: 182
AAV8	119	US20030138772 SEQ ID Nº: 95, US20140359799 SEQ ID Nº: 1, US20150159173 SEQ ID Nº: 31, US20160017295 SEQ ID Nº: 8, US7198951 SEQ ID Nº: 7, US20150315612 SEQ ID Nº: 223
AAV8	120	US20150376240 SEQ ID Nº: 8
AAV8	121	US20150315612 SEQ ID Nº: 214
AAV-8b	122	US20150376240 SEQ ID Nº: 5
AAV-8b	123	US20150376240 SEQ ID Nº: 3
AAV-8h	124	US20150376240 SEQ ID Nº: 6
AAV-8h	125	US20150376240 SEQ ID Nº: 4
AAV9	126	US20030138772 SEQ ID Nº: 5
AAV9	127	US7198951 SEQ ID Nº: 1

AAV9	128	US20160017295 SEQ ID Nº: 9
AAV9	129	US20030138772 SEQ ID Nº: 100, US7198951 SEQ ID Nº: 2
AAV9	130	US7198951 SEQ ID Nº: 3
AAV9 (AAVhu.14)	131	US7906111 SEQ ID Nº: 3; WO2015038958 SEQ ID Nº: 11
AAV9 (AAVhu.14)	132	US7906111 SEQ ID Nº: 123; WO2015038958 SEQ ID Nº: 2
AAVA3.1	133	US20030138772 SEQ ID Nº: 120
AAVA3.3	134	US20030138772 SEQ ID Nº: 57
AAVA3.3	135	US20030138772 SEQ ID Nº: 66
AAVA3.4	136	US20030138772 SEQ ID Nº: 54
AAVA3.4	137	US20030138772 SEQ ID Nº: 68
AAVA3.5	138	US20030138772 SEQ ID Nº: 55
AAVA3.5	139	US20030138772 SEQ ID Nº: 69
AAVA3.7	140	US20030138772 SEQ ID Nº: 56
AAVA3.7	141	US20030138772 SEQ ID Nº: 67
AAV29.3 (AAVbb.1)	142	US20030138772 SEQ ID Nº: 11
AAVC2	143	US20030138772 SEQ ID Nº: 61
AAVCh.5	144	US20150159173 SEQ ID Nº: 46, US20150315612 SEQID Nº: 234
AAVcy.2 (AAV13.3)	145	US20030138772 SEQ ID Nº: 15
AAV24.1	146	US20030138772 SEQ ID Nº: 101
AAVcy.3 (AAV24.1)	147	US20030138772 SEQ ID Nº: 16
AAV27.3	148	US20030138772 SEQ ID Nº: 104
AAVcy.4 (AAV27.3)	149	US20030138772 SEQ ID Nº: 17
AAVcy.5	150	US20150315612 SEQ ID Nº: 227
AAV7.2	151	US20030138772 SEQ ID Nº: 103
AAVcy.5 (AAV7.2)	152	US20030138772 SEQ ID Nº: 18
AAV16.3	153	US20030138772 SEQ ID Nº: 105
AAVcy.6 (AAV16.3)	154	US20030138772 SEQ ID Nº: 10
AAVcy.5	155	US20150159173 SEQ ID Nº: 8
AAVcy.5	156	US20150159173 SEQ ID Nº: 24
AAVCy.5R1	157	US20150159173
AAVCy.5R2	158	US20150159173

AAVCy.5R3	159	US20150159173
AAVCy.5R4	160	US20150159173
AAVDJ	161	US20140359799 SEQ ID Nº: 3, US7588772 SEQ ID Nº: 2
AAVDJ	162	US20140359799 SEQ ID Nº: 2, US7588772 SEQ ID Nº: 1
AAVDJ-8	163	US7588772; Grimm et al 2008
AAVDJ-8	164	US7588772; Grimm et al 2008
AAVF5	165	US20030138772 SEQ ID Nº: 110
AAVH2	166	US20030138772 SEQ ID Nº: 26
AAVH6	167	US20030138772 SEQ ID Nº: 25
AAVhE1.1	168	US9233131 SEQ ID Nº: 44
AAVhEr1.14	169	US9233131 SEQ ID Nº: 46
AAVhEr1.16	170	US9233131 SEQ ID Nº: 48
AAVhEr1.18	171	US9233131 SEQ ID Nº: 49
AAVhEr1.23 (AAVhEr2.29)	172	US9233131 SEQ ID Nº: 53
AAVhEr1.35	173	US9233131 SEQ ID Nº: 50
AAVhEr1.36	174	US9233131 SEQ ID Nº: 52
AAVhEr1.5	175	US9233131 SEQ ID Nº: 45
AAVhEr1.7	176	US9233131 SEQ ID Nº: 51
AAVhEr1.8	177	US9233131 SEQ ID Nº: 47
AAVhEr2.16	178	US9233131 SEQ ID Nº: 55
AAVhEr2.30	179	US9233131 SEQ ID Nº: 56
AAVhEr2.31	180	US9233131 SEQ ID Nº: 58
AAVhEr2.36	181	US9233131 SEQ ID Nº: 57
AAVhEr2.4	182	US9233131 SEQ ID Nº: 54
AAVhEr3.1	183	US9233131 SEQ ID Nº: 59
AAVhu.1	184	US20150315612 SEQ ID Nº: 46
AAVhu.1	185	US20150315612 SEQ ID Nº: 144
AAVhu.10 (AAV16.8)	186	US20150315612 SEQ ID Nº: 56
AAVhu.10 (AAV16.8)	187	US20150315612 SEQ ID Nº: 156
AAVhu.11 (AAV16.12)	188	US20150315612 SEQ ID Nº: 57
AAVhu.11 (AAV16.12)	189	US20150315612 SEQ ID Nº: 153

AAVhu.12	190	US20150315612 SEQ ID Nº: 59
AAVhu.12	191	US20150315612 SEQ ID Nº: 154
AAVhu.13	192	US20150159173 SEQ ID Nº: 16, US20150315612 SEQ ID Nº: 71
AAVhu.13	193	US20150159173 SEQ ID Nº: 32, US20150315612 SEQ ID Nº: 129
AAVhu.136.1	194	US20150315612 SEQ ID Nº: 165
AAVhu.140.1	195	US20150315612 SEQ ID Nº: 166
AAVhu.140.2	196	US20150315612 SEQ ID Nº: 167
AAVhu.145.6	197	US20150315612 SEQ ID Nº: 178
AAVhu.15	198	US20150315612 SEQ ID Nº: 147
AAVhu.15 (AAV33.4)	199	US20150315612 SEQ ID Nº: 50
AAVhu.156.1	200	US20150315612 SEQ ID Nº: 179
AAVhu.16	201	US20150315612 SEQ ID Nº: 148
AAVhu.16 (AAV33.8)	202	US20150315612 SEQ ID Nº: 51
AAVhu.17	203	US20150315612 SEQ ID Nº: 83
AAVhu.17 (AAV33.12)	204	US20150315612 SEQ ID Nº: 4
AAVhu.172.1	205	US20150315612 SEQ ID Nº: 171
AAVhu.172.2	206	US20150315612 SEQ ID Nº: 172
AAVhu.173.4	207	US20150315612 SEQ ID Nº: 173
AAVhu.173.8	208	US20150315612 SEQ ID Nº: 175
AAVhu.18	209	US20150315612 SEQ ID Nº: 52
AAVhu.18	210	US20150315612 SEQ ID Nº: 149
AAVhu.19	211	US20150315612 SEQ ID Nº: 62
AAVhu.19	212	US20150315612 SEQ ID Nº: 133
AAVhu.2	213	US20150315612 SEQ ID Nº: 48
AAVhu.2	214	US20150315612 SEQ ID Nº: 143
AAVhu.20	215	US20150315612 SEQ ID Nº: 63
AAVhu.20	216	US20150315612 SEQ ID Nº: 134
AAVhu.21	217	US20150315612 SEQ ID Nº: 65
AAVhu.21	218	US20150315612 SEQ ID Nº: 135

AAVhu.22	219	US20150315612 SEQ ID Nº: 67
AAVhu.22	220	US20150315612 SEQ ID Nº: 138
AAVhu.23	221	US20150315612 SEQ ID Nº: 60
AAVhu.23.2	222	US20150315612 SEQ ID Nº: 137
AAVhu.24	223	US20150315612 SEQ ID Nº: 66
AAVhu.24	224	US20150315612 SEQ ID Nº: 136
AAVhu.25	225	US20150315612 SEQ ID Nº: 49
AAVhu.25	226	US20150315612 SEQ ID Nº: 146
AAVhu.26	227	US20150159173 SEQ ID Nº: 17, US20150315612 SEQ ID Nº: 61
AAVhu.26	228	US20150159173 SEQ ID Nº: 33, US20150315612 SEQ ID Nº: 139
AAVhu.27	229	US20150315612 SEQ ID Nº: 64
AAVhu.27	230	US20150315612 SEQ ID Nº: 140
AAVhu.28	231	US20150315612 SEQ ID Nº: 68
AAVhu.28	232	US20150315612 SEQ ID Nº: 130
AAVhu.29	233	US20150315612 SEQ ID Nº: 69
AAVhu.29	234	US20150159173 SEQ ID Nº: 42, US20150315612 SEQ ID Nº: 132
AAVhu.29	235	US20150315612 SEQ ID Nº: 225
AAVhu.29R	236	US20150159173
AAVhu.3	237	US20150315612 SEQ ID Nº: 44
AAVhu.3	238	US20150315612 SEQ ID Nº: 145
AAVhu.30	239	US20150315612 SEQ ID Nº: 70
AAVhu.30	240	US20150315612 SEQ ID Nº: 131
AAVhu.31	241	US20150315612 SEQ ID Nº: 1
AAVhu.31	242	US20150315612 SEQ ID Nº: 121
AAVhu.32	243	US20150315612 SEQ ID Nº: 2
AAVhu.32	244	US20150315612 SEQ ID Nº: 122
AAVhu.33	245	US20150315612 SEQ ID Nº: 75
AAVhu.33	246	US20150315612 SEQ ID Nº: 124

AAVhu.34	247	US20150315612 SEQ ID Nº: 72
AAVhu.34	248	US20150315612 SEQ ID Nº: 125
AAVhu.35	249	US20150315612 SEQ ID Nº: 73
AAVhu.35	250	US20150315612 SEQ ID Nº: 164
AAVhu.36	251	US20150315612 SEQ ID Nº: 74
AAVhu.36	252	US20150315612 SEQ ID Nº: 126
AAVhu.37	253	US20150159173 SEQ ID Nº: 34, US20150315612 SEQ ID Nº: 88
AAVhu.37 (AAV106.1)	254	US20150315612 SEQ ID Nº: 10, US20150159173 SEQ ID Nº: 18
AAVhu.38	255	US20150315612 SEQ ID Nº: 161
AAVhu.39	256	US20150315612 SEQ ID Nº: 102
AAVhu.39 (AAVLG-9)	257	US20150315612 SEQ ID Nº: 24
AAVhu.4	258	US20150315612 SEQ ID Nº: 47
AAVhu.4	259	US20150315612 SEQ ID Nº: 141
AAVhu.40	260	US20150315612 SEQ ID Nº: 87
AAVhu.40 (AAV114.3)	261	US20150315612 SEQ ID Nº: 11
AAVhu.41	262	US20150315612 SEQ ID Nº: 91
AAVhu.41 (AAV127.2)	263	US20150315612 SEQ ID Nº: 6
AAVhu.42	264	US20150315612 SEQ ID Nº: 85
AAVhu.42 (AAV127.5)	265	US20150315612 SEQ ID Nº: 8
AAVhu.43	266	US20150315612 SEQ ID Nº: 160
AAVhu.43	267	US20150315612 SEQ ID Nº: 236
AAVhu.43 (AAV128.1)	268	US20150315612 SEQ ID Nº: 80
AAVhu.44	269	US20150159173 SEQ ID Nº: 45, US20150315612 SEQ ID Nº: 158
AAVhu.44 (AAV128.3)	270	US20150315612 SEQ ID Nº: 81
AAVhu.44R1	271	US20150159173
AAVhu.44R2	272	US20150159173
AAVhu.44R3	273	US20150159173
AAVhu.45	274	US20150315612 SEQ ID Nº: 76

AAVhu.45	275	US20150315612 SEQ ID Nº: 127
AAVhu.46	276	US20150315612 SEQ ID Nº: 82
AAVhu.46	277	US20150315612 SEQ ID Nº: 159
AAVhu.46	278	US20150315612 SEQ ID Nº: 224
AAVhu.47	279	US20150315612 SEQ ID Nº: 77
AAVhu.47	280	US20150315612 SEQ ID Nº: 128
AAVhu.48	281	US20150159173 SEQ ID Nº: 38
AAVhu.48	282	US20150315612 SEQ ID Nº: 157
AAVhu.48 (AAV130.4)	283	US20150315612 SEQ ID Nº: 78
AAVhu.48R1	284	US20150159173
AAVhu.48R2	285	US20150159173
AAVhu.48R3	286	US20150159173
AAVhu.49	287	US20150315612 SEQ ID Nº: 209
AAVhu.49	288	US20150315612 SEQ ID Nº: 189
AAVhu.5	289	US20150315612 SEQ ID Nº: 45
AAVhu.5	290	US20150315612 SEQ ID Nº: 142
AAVhu.51	291	US20150315612 SEQ ID Nº: 208
AAVhu.51	292	US20150315612 SEQ ID Nº: 190
AAVhu.52	293	US20150315612 SEQ ID Nº: 210
AAVhu.52	294	US20150315612 SEQ ID Nº: 191
AAVhu.53	295	US20150159173 SEQ ID Nº: 19
AAVhu.53	296	US20150159173 SEQ ID Nº: 35
AAVhu.53 (AAV145.1)	297	US20150315612 SEQ ID Nº: 176
AAVhu.54	298	US20150315612 SEQ ID Nº: 188
AAVhu.54 (AAV145.5)	299	US20150315612 SEQ ID Nº: 177
AAVhu.55	300	US20150315612 SEQ ID Nº: 187
AAVhu.56	301	US20150315612 SEQ ID Nº: 205
AAVhu.56 (AAV145.6)	302	US20150315612 SEQ ID Nº: 168
AAVhu.56 (AAV145.6)	303	US20150315612 SEQ ID Nº: 192
AAVhu.57	304	US20150315612 SEQ ID Nº: 206

AAVhu.57	305	US20150315612 SEQ ID Nº: 169
AAVhu.57	306	US20150315612 SEQ ID Nº: 193
AAVhu.58	307	US20150315612 SEQ ID Nº: 207
AAVhu.58	308	US20150315612 SEQ ID Nº: 194
AAVhu.6 (AAV3.1)	309	US20150315612 SEQ ID Nº: 5
AAVhu.6 (AAV3.1)	310	US20150315612 SEQ ID Nº: 84
AAVhu.60	311	US20150315612 SEQ ID Nº: 184
AAVhu.60 (AAV161.10)	312	US20150315612 SEQ ID Nº: 170
AAVhu.61	313	US20150315612 SEQ ID Nº: 185
AAVhu.61 (AAV161.6)	314	US20150315612 SEQ ID Nº: 174
AAVhu.63	315	US20150315612 SEQ ID Nº: 204
AAVhu.63	316	US20150315612 SEQ ID Nº: 195
AAVhu.64	317	US20150315612 SEQ ID Nº: 212
AAVhu.64	318	US20150315612 SEQ ID Nº: 196
AAVhu.66	319	US20150315612 SEQ ID Nº: 197
AAVhu.67	320	US20150315612 SEQ ID Nº: 215
AAVhu.67	321	US20150315612 SEQ ID Nº: 198
AAVhu.7	322	US20150315612 SEQ ID Nº: 226
AAVhu.7	323	US20150315612 SEQ ID Nº: 150
AAVhu.7 (AAV7.3)	324	US20150315612 SEQ ID Nº: 55
AAVhu.71	325	US20150315612 SEQ ID Nº: 79
AAVhu.8	326	US20150315612 SEQ ID Nº: 53
AAVhu.8	327	US20150315612 SEQ ID Nº: 12
AAVhu.8	328	US20150315612 SEQ ID Nº: 151
AAVhu.9 (AAV3.1)	329	US20150315612 SEQ ID Nº: 58
AAVhu.9 (AAV3.1)	330	US20150315612 SEQ ID Nº: 155
AAV-LK01	331	US20150376607 SEQ ID Nº: 2
AAV-LK01	332	US20150376607 SEQ ID Nº: 29
AAV-LK02	333	US20150376607 SEQ ID Nº: 3
AAV-LK02	334	US20150376607 SEQ ID Nº: 30

AAV-LK03	335	US20150376607 SEQ ID Nº: 4
AAV-LK03	336	WO2015121501 SEQ ID Nº: 12, US20150376607 SEQ ID Nº: 31
AAV-LK04	337	US20150376607 SEQ ID Nº: 5
AAV-LK04	338	US20150376607 SEQ ID Nº: 32
AAV-LK05	339	US20150376607 SEQ ID Nº: 6
AAV-LK05	340	US20150376607 SEQ ID Nº: 33
AAV-LK06	341	US20150376607 SEQ ID Nº: 7
AAV-LK06	342	US20150376607 SEQ ID Nº: 34
AAV-LK07	343	US20150376607 SEQ ID Nº: 8
AAV-LK07	344	US20150376607 SEQ ID Nº: 35
AAV-LK08	345	US20150376607 SEQ ID Nº: 9
AAV-LK08	346	US20150376607 SEQ ID Nº: 36
AAV-LK09	347	US20150376607 SEQ ID Nº: 10
AAV-LK09	348	US20150376607 SEQ ID Nº: 37
AAV-LK10	349	US20150376607 SEQ ID Nº: 11
AAV-LK10	350	US20150376607 SEQ ID Nº: 38
AAV-LK11	351	US20150376607 SEQ ID Nº: 12
AAV-LK11	352	US20150376607 SEQ ID Nº: 39
AAV-LK12	353	US20150376607 SEQ ID Nº: 13
AAV-LK12	354	US20150376607 SEQ ID Nº: 40
AAV-LK13	355	US20150376607 SEQ ID Nº: 14
AAV-LK13	356	US20150376607 SEQ ID Nº: 41
AAV-LK14	357	US20150376607 SEQ ID Nº: 15
AAV-LK14	358	US20150376607 SEQ ID Nº: 42
AAV-LK15	359	US20150376607 SEQ ID Nº: 16
AAV-LK15	360	US20150376607 SEQ ID Nº: 43
AAV-LK16	361	US20150376607 SEQ ID Nº: 17
AAV-LK16	362	US20150376607 SEQ ID Nº: 44
AAV-LK17	363	US20150376607 SEQ ID Nº: 18
AAV-LK17	364	US20150376607 SEQ ID Nº: 45

AAV-LK18	365	US20150376607 SEQ ID Nº: 19
AAV-LK18	366	US20150376607 SEQ ID Nº: 46
AAV-LK19	367	US20150376607 SEQ ID Nº: 20
AAV-LK19	368	US20150376607 SEQ ID Nº: 47
AAV-PAEC	369	US20150376607 SEQ ID Nº: 1
AAV-PAEC	370	US20150376607 SEQ ID Nº: 48
AAV-PAEC11	371	US20150376607 SEQ ID Nº: 26
AAV-PAEC11	372	US20150376607 SEQ ID Nº: 54
AAV-PAEC12	373	US20150376607 SEQ ID Nº: 27
AAV-PAEC12	374	US20150376607 SEQ ID Nº: 51
AAV-PAEC13	375	US20150376607 SEQ ID Nº: 28
AAV-PAEC13	376	US20150376607 SEQ ID Nº: 49
AAV-PAEC2	377	US20150376607 SEQ ID Nº: 21
AAV-PAEC2	378	US20150376607 SEQ ID Nº: 56
AAV-PAEC4	379	US20150376607 SEQ ID Nº: 22
AAV-PAEC4	380	US20150376607 SEQ ID Nº: 55
AAV-PAEC6	381	US20150376607 SEQ ID Nº: 23
AAV-PAEC6	382	US20150376607 SEQ ID Nº: 52
AAV-PAEC7	383	US20150376607 SEQ ID Nº: 24
AAV-PAEC7	384	US20150376607 SEQ ID Nº: 53
AAV-PAEC8	385	US20150376607 SEQ ID Nº: 25
AAV-PAEC8	386	US20150376607 SEQ ID Nº: 50
AAVpi.1	387	US20150315612 SEQ ID Nº: 28
AAVpi.1	388	US20150315612 SEQ ID Nº: 93
AAVpi.2	389	US20150315612 SEQ ID Nº: 30
AAVpi.2	390	US20150315612 SEQ ID Nº: 95
AAVpi.3	391	US20150315612 SEQ ID Nº: 29
AAVpi.3	392	US20150315612 SEQ ID Nº: 94
AAVrh.10	393	US20150159173 SEQ ID Nº: 9
AAVrh.10	394	US20150159173 SEQ ID Nº: 25

AAV44.2	395	US20030138772 SEQ ID Nº: 59
AAVrh.10 (AAV44.2)	396	US20030138772 SEQ ID Nº: 81
AAV42.1B	397	US20030138772 SEQ ID Nº: 90
AAVrh.12 (AAV42.1b)	398	US20030138772 SEQ ID Nº: 30
AAVrh.13	399	US20150159173 SEQ ID Nº: 10
AAVrh.13	400	US20150159173 SEQ ID Nº: 26
AAVrh.13	401	US20150315612 SEQ ID Nº: 228
AAVrh.13R	402	US20150159173
AAV42.3A	403	US20030138772 SEQ ID Nº: 87
AAVrh.14 (AAV42.3a)	404	US20030138772 SEQ ID Nº: 32
AAV42.5A	405	US20030138772 SEQ ID Nº: 89
AAVrh.17 (AAV42.5a)	406	US20030138772 SEQ ID Nº: 34
AAV42.5B	407	US20030138772 SEQ ID Nº: 91
AAVrh.18 (AAV42.5b)	408	US20030138772 SEQ ID Nº: 29
AAV42.6B	409	US20030138772 SEQ ID Nº: 112
AAVrh.19 (AAV42.6b)	410	US20030138772 SEQ ID Nº: 38
AAVrh.2	411	US20150159173 SEQ ID Nº: 39
AAVrh.2	412	US20150315612 SEQ ID Nº: 231
AAVrh.20	413	US20150159173 SEQ ID Nº: 1
AAV42.10	414	US20030138772 SEQ ID Nº: 106
AAVrh.21 (AAV42.10)	415	US20030138772 SEQ ID Nº: 35
AAV42.11	416	US20030138772 SEQ ID Nº: 108
AAVrh.22 (AAV42.11)	417	US20030138772 SEQ ID Nº: 37
AAV42.12	418	US20030138772 SEQ ID Nº: 113
AAVrh.23 (AAV42.12)	419	US20030138772 SEQ ID Nº: 58
AAV42.13	420	US20030138772 SEQ ID Nº: 86
AAVrh.24 (AAV42.13)	421	US20030138772 SEQ ID Nº: 31
AAV42.15	422	US20030138772 SEQ ID Nº: 84
AAVrh.25 (AAV42.15)	423	US20030138772 SEQ ID Nº: 28
AAVrh.2R	424	US20150159173

AAVrh.31 (AAV223.1)	425	US20030138772 SEQ ID Nº: 48
AAVC1	426	US20030138772 SEQ ID Nº: 60
AAVrh.32 (AAVC1)	427	US20030138772 SEQ ID Nº: 19
AAVrh.32/33	428	US20150159173 SEQ ID Nº: 2
AAVrh.33 (AAVC3)	429	US20030138772 SEQ ID Nº: 20
AAVC5	430	US20030138772 SEQ ID Nº: 62
AAVrh.34 (AAVC5)	431	US20030138772 SEQ ID Nº: 21
AAVF1	432	US20030138772 SEQ ID Nº: 109
AAVrh.35 (AAVF1)	433	US20030138772 SEQ ID Nº: 22
AAVF3	434	US20030138772 SEQ ID Nº: 111
AAVrh.36 (AAVF3)	435	US20030138772 SEQ ID Nº: 23
AAVrh.37	436	US20030138772 SEQ ID Nº: 24
AAVrh.37	437	US20150159173 SEQ ID Nº: 40
AAVrh.37	438	US20150315612 SEQ ID Nº: 229
AAVrh.37R2	439	US20150159173
AAVrh.38 (AAVLG-4)	440	US20150315612 SEQ ID Nº: 7
AAVrh.38 (AAVLG-4)	441	US20150315612 SEQ ID Nº: 86
AAVrh.39	442	US20150159173 SEQ ID Nº: 20, US20150315612 SEQ ID Nº: 13
AAVrh.39	443	US20150159173 SEQ ID Nº: 3, US20150159173 SEQ ID Nº: 36, US20150315612 SEQ ID Nº: 89
AAVrh.40	444	US20150315612 SEQ ID Nº: 92
AAVrh.40 (AAVLG-10)	445	US20150315612 SEQ ID Nº: 14
AAVrh.43 (AAVN721-8)	446	US20150315612 SEQ ID Nº: 43, US20150159173 SEQ ID Nº: 21
AAVrh.43 (AAVN721-8)	447	US20150315612 SEQ ID Nº: 163, US20150159173 SEQ ID Nº: 37
AAVrh.44	448	US20150315612 SEQ ID Nº: 34
AAVrh.44	449	US20150315612 SEQ ID Nº: 111
AAVrh.45	450	US20150315612 SEQ ID Nº: 41
AAVrh.45	451	US20150315612 SEQ ID Nº: 109

AAVrh.46	452	US20150159173 SEQ ID Nº: 22, US20150315612 SEQ ID Nº: 19
AAVrh.46	453	US20150159173 SEQ ID Nº: 4, US20150315612 SEQ ID Nº: 101
AAVrh.47	454	US20150315612 SEQ ID Nº: 38
AAVrh.47	455	US20150315612 SEQ ID Nº: 118
AAVrh.48	456	US20150159173 SEQ ID Nº: 44, US20150315612 SEQ ID Nº: 115
AAVrh.48.1	457	US20150159173
AAVrh.48.1.2	458	US20150159173
AAVrh.48.2	459	US20150159173
AAVrh.48 (AAV1-7)	460	US20150315612 SEQ ID Nº: 32
AAVrh.49 (AAV1-8)	461	US20150315612 SEQ ID Nº: 25
AAVrh.49 (AAV1-8)	462	US20150315612 SEQ ID Nº: 103
AAVrh.50 (AAV2-4)	463	US20150315612 SEQ ID Nº: 23
AAVrh.50 (AAV2-4)	464	US20150315612 SEQ ID Nº: 108
AAVrh.51 (AAV2-5)	465	US20150315612 SEQ ID Nº: 22
AAVrh.51 (AAV2-5)	466	US20150315612 SEQ ID Nº: 104
AAVrh.52 (AAV3-9)	467	US20150315612 SEQ ID Nº: 18
AAVrh.52 (AAV3-9)	468	US20150315612 SEQ ID Nº: 96
AAVrh.53	469	US20150315612 SEQ ID Nº: 97
AAVrh.53 (AAV3-11)	470	US20150315612 SEQ ID Nº: 17
AAVrh.53 (AAV3-11)	471	US20150315612 SEQ ID Nº: 186
AAVrh.54	472	US20150315612 SEQ ID Nº: 40
AAVrh.54	473	US20150159173 SEQ ID Nº: 49, US20150315612 SEQ ID Nº: 116
AAVrh.55	474	US20150315612 SEQ ID Nº: 37
AAVrh.55 (AAV4-19)	475	US20150315612 SEQ ID Nº: 117
AAVrh.56	476	US20150315612 SEQ ID Nº: 54

AAVrh.56	477	US20150315612 SEQ ID Nº: 152
AAVrh.57	478	US20150315612 SEQ ID Nº: 26
AAVrh.57	479	US20150315612 SEQ ID Nº: 105
AAVrh.58	480	US20150315612 SEQ ID Nº: 27
AAVrh.58	481	US20150159173 SEQ ID Nº: 48, US20150315612 SEQ ID Nº: 106
AAVrh.58	482	US20150315612 SEQ ID Nº: 232
AAVrh.59	483	US20150315612 SEQ ID Nº: 42
AAVrh.59	484	US20150315612 SEQ ID Nº: 110
AAVrh.60	485	US20150315612 SEQ ID Nº: 31
AAVrh.60	486	US20150315612 SEQ ID Nº: 120
AAVrh.61	487	US20150315612 SEQ ID Nº: 107
AAVrh.61 (AAV2-3)	488	US20150315612 SEQ ID Nº: 21
AAVrh.62 (AAV2-15)	489	US20150315612 SEQ ID Nº: 33
AAVrh.62 (AAV2-15)	490	US20150315612 SEQ ID Nº: 114
AAVrh.64	491	US20150315612 SEQ ID Nº: 15
AAVrh.64	492	US20150159173 SEQ ID Nº: 43, US20150315612 SEQ ID Nº: 99
AAVrh.64	493	US20150315612 SEQ ID Nº: 233
AAVRh.64R1	494	US20150159173
AAVRh.64R2	495	US20150159173
AAVrh.65	496	US20150315612 SEQ ID Nº: 35
AAVrh.65	497	US20150315612 SEQ ID Nº: 112
AAVrh.67	498	US20150315612 SEQ ID Nº: 36
AAVrh.67	499	US20150315612 SEQ ID Nº: 230
AAVrh.67	500	US20150159173 SEQ ID Nº: 47, US20150315612 SEQ ID Nº: 113
AAVrh.68	501	US20150315612 SEQ ID Nº: 16
AAVrh.68	502	US20150315612 SEQ ID Nº: 100

AAVrh.69	503	US20150315612 SEQ ID Nº: 39
AAVrh.69	504	US20150315612 SEQ ID Nº: 119
AAVrh.70	505	US20150315612 SEQ ID Nº: 20
AAVrh.70	506	US20150315612 SEQ ID Nº: 98
AAVrh.71	507	US20150315612 SEQ ID Nº: 162
AAVrh.72	508	US20150315612 SEQ ID Nº: 9
AAVrh.73	509	US20150159173 SEQ ID Nº: 5
AAVrh.74	510	US20150159173 SEQ ID Nº: 6
AAVrh.8	511	US20150159173 SEQ ID Nº: 41
AAVrh.8	512	US20150315612 SEQ ID Nº: 235
AAVrh.8R	513	US20150159173, WO2015168666 SEQ ID Nº: 9
AAVrh.8R A586R mutante	514	WO2015168666 SEQ ID Nº: 10
AAVrh.8R R533A mutante	515	WO2015168666 SEQ ID Nº: 11
BAAV (AAV bovino)	516	US9193769 SEQ ID Nº: 8
BAAV (AAV bovino)	517	US9193769 SEQ ID Nº: 10
BAAV (AAV bovino)	518	US9193769 SEQ ID Nº: 4
BAAV (AAV bovino)	519	US9193769 SEQ ID Nº: 2
BAAV (AAV bovino)	520	US9193769 SEQ ID Nº: 6
BAAV (AAV bovino)	521	US9193769 SEQ ID Nº: 1
BAAV (AAV bovino)	522	US9193769 SEQ ID Nº: 5
BAAV (AAV bovino)	523	US9193769 SEQ ID Nº: 3
BAAV (AAV bovino)	524	US9193769 SEQ ID Nº: 11
BAAV (AAV bovino)	525	US7427396 SEQ ID Nº: 5
BAAV (AAV bovino)	526	US7427396 SEQ ID Nº: 6
BAAV (AAV bovino)	527	US9193769 SEQ ID Nº: 7
BAAV (AAV bovino)	528	US9193769 SEQ ID Nº: 9
BNP61 AAV	529	US20150238550 SEQ ID Nº: 1
BNP61 AAV	530	US20150238550 SEQ ID Nº: 2

BNP62 AAV	531	US20150238550 SEQ ID Nº: 3
BNP63 AAV	532	US20150238550 SEQ ID Nº: 4
AAV caprino	533	US7427396 SEQ ID Nº: 3
AAV caprino	534	US7427396 SEQ ID Nº: 4
AAV do tipo verdadeiro (ttAAV)	535	WO2015121501 SEQ ID Nº: 2
AAAV (Avian AAV)	536	US9238800 SEQ ID Nº: 12
AAAV (AAV aviário)	537	US9238800 SEQ ID Nº: 2
AAAV (AAV aviário)	538	US9238800 SEQ ID Nº: 6
AAAV (AAV aviário)	539	US9238800 SEQ ID Nº: 4
AAAV (AAV aviário)	540	US9238800 SEQ ID Nº: 8
AAAV (AAV aviário)	541	US9238800 SEQ ID Nº: 14
AAAV (AAV aviário)	542	US9238800 SEQ ID Nº: 10
AAAV (AAV aviário)	543	US9238800 SEQ ID Nº: 15
AAAV (AAV aviário)	544	US9238800 SEQ ID Nº: 5
AAAV (AAV aviário)	545	US9238800 SEQ ID Nº: 9
AAAV (AAV aviário)	546	US9238800 SEQ ID Nº: 3
AAAV (AAV aviário)	547	US9238800 SEQ ID Nº: 7
AAAV (AAV aviário)	548	US9238800 SEQ ID Nº: 11
AAAV (AAV aviário)	549	US9238800 SEQ ID Nº: 13
AAAV (AAV aviário)	550	US9238800 SEQ ID Nº: 1
AAV Shuffle 100-1	551	US20160017295 SEQ ID Nº: 23
AAV Shuffle 100-1	552	US20160017295 SEQ ID Nº: 11
AAV Shuffle 100-2	553	US20160017295 SEQ ID Nº: 37
AAV Shuffle 100-2	554	US20160017295 SEQ ID Nº: 29
AAV Shuffle 100-3	555	US20160017295 SEQ ID Nº: 24
AAV Shuffle 100-3	556	US20160017295 SEQ ID Nº: 12
AAV Shuffle 100-7	557	US20160017295 SEQ ID Nº: 25
AAV Shuffle 100-7	558	US20160017295 SEQ ID Nº: 13
AAV Shuffle 10-2	559	US20160017295 SEQ ID Nº: 34

AAV Shuffle 10-2	560	US20160017295 SEQ ID Nº: 26
AAV Shuffle 10-6	561	US20160017295 SEQ ID Nº: 35
AAV Shuffle 10-6	562	US20160017295 SEQ ID Nº: 27
AAV Shuffle 10-8	563	US20160017295 SEQ ID Nº: 36
AAV Shuffle 10-8	564	US20160017295 SEQ ID Nº: 28
AAV SM 100-10	565	US20160017295 SEQ ID Nº: 41
AAV SM 100-10	566	US20160017295 SEQ ID Nº: 33
AAV SM 100-3	567	US20160017295 SEQ ID Nº: 40
AAV SM 100-3	568	US20160017295 SEQ ID Nº: 32
AAV SM 10-1	569	US20160017295 SEQ ID Nº: 38
AAV SM 10-1	570	US20160017295 SEQ ID Nº: 30
AAV SM 10-2	571	US20160017295 SEQ ID Nº: 10
AAV SM 10-2	572	US20160017295 SEQ ID Nº: 22
AAV SM 10-8	573	US20160017295 SEQ ID Nº: 39
AAV SM 10-8	574	US20160017295 SEQ ID Nº: 31
AAVF1/HSC1	575	WO2016049230 SEQ ID Nº: 20
AAVF2/HSC2	576	WO2016049230 SEQ ID Nº: 21
AAVF3/HSC3	577	WO2016049230 SEQ ID Nº: 22
AAVF4/HSC4	578	WO2016049230 SEQ ID Nº: 23
AAVF5/HSC5	579	WO2016049230 SEQ ID Nº: 25
AAVF6/HSC6	580	WO2016049230 SEQ ID Nº: 24
AAVF7/HSC7	581	WO2016049230 SEQ ID Nº: 27
AAVF8/HSC8	582	WO2016049230 SEQ ID Nº: 28
AAVF9/HSC9	583	WO2016049230 SEQ ID Nº: 29
AAVF11/HSC11	584	WO2016049230 SEQ ID Nº: 26
AAVF12/HSC12	585	WO2016049230 SEQ ID Nº: 30
AAVF13/HSC13	586	WO2016049230 SEQ ID Nº: 31
AAVF14/HSC14	587	WO2016049230 SEQ ID Nº: 32
AAVF15/HSC15	588	WO2016049230 SEQ ID Nº: 33
AAVF16/HSC16	589	WO2016049230 SEQ ID Nº: 34
AAVF17/HSC17	590	WO2016049230 SEQ ID Nº: 35
AAVF1/HSC1	591	WO2016049230 SEQ ID Nº: 2
AAVF2/HSC2	592	WO2016049230 SEQ ID Nº: 3
AAVF3/HSC3	593	WO2016049230 SEQ ID Nº: 5
AAVF4/HSC4	594	WO2016049230 SEQ ID Nº: 6
AAVF5/HSC5	595	WO2016049230 SEQ ID Nº: 11

AAVF6/HSC6	596	WO2016049230 SEQ ID Nº: 7
AAVF7/HSC7	597	WO2016049230 SEQ ID Nº: 8
AAVF8/HSC8	598	WO2016049230 SEQ ID Nº: 9
AAVF9/HSC9	599	WO2016049230 SEQ ID Nº: 10
AAVF11/HSC11	600	WO2016049230 SEQ ID Nº: 4
AAVF12/HSC12	601	WO2016049230 SEQ ID Nº: 12
AAVF13/HSC13	602	WO2016049230 SEQ ID Nº: 14
AAVF14/HSC14	603	WO2016049230 SEQ ID Nº: 15
AAVF15/HSC15	604	WO2016049230 SEQ ID Nº: 16
AAVF16/HSC16	605	WO2016049230 SEQ ID Nº: 17
AAVF17/HSC17	606	WO2016049230 SEQ ID Nº: 13
AAV CBr-E1	607	US8734809 SEQ ID Nº: 13
AAV CBr-E2	608	US8734809 SEQ ID Nº: 14
AAV CBr-E3	609	US8734809 SEQ ID Nº: 15
AAV CBr-E4	610	US8734809 SEQ ID Nº: 16
AAV CBr-E5	611	US8734809 SEQ ID Nº: 17
AAV CBr-e5	612	US8734809 SEQ ID Nº: 18
AAV CBr-E6	613	US8734809 SEQ ID Nº: 19
AAV CBr-E7	614	US8734809 SEQ ID Nº: 20
AAV CBr-E8	615	US8734809 SEQ ID Nº: 21
AAV CLv-D1	616	US8734809 SEQ ID Nº: 22
AAV CLv-D2	617	US8734809 SEQ ID Nº: 23
AAV CLv-D3	618	US8734809 SEQ ID Nº: 24
AAV CLv-D4	619	US8734809 SEQ ID Nº: 25
AAV CLv-D5	620	US8734809 SEQ ID Nº: 26
AAV CLv-D6	621	US8734809 SEQ ID Nº: 27
AAV CLv-D7	622	US8734809 SEQ ID Nº: 28
AAV CLv-D8	623	US8734809 SEQ ID Nº: 29
AAV CLv-E1	624	US8734809 SEQ ID Nº: 13
AAV CLv-R1	625	US8734809 SEQ ID Nº: 30
AAV CLv-R2	626	US8734809 SEQ ID Nº: 31
AAV CLv-R3	627	US8734809 SEQ ID Nº: 32
AAV CLv-R4	628	US8734809 SEQ ID Nº: 33
AAV CLv-R5	629	US8734809 SEQ ID Nº: 34
AAV CLv-R6	630	US8734809 SEQ ID Nº: 35
AAV CLv-R7	631	US8734809 SEQ ID Nº: 36
AAV CLv-R8	632	US8734809 SEQ ID Nº: 37
AAV CLv-R9	633	US8734809 SEQ ID Nº: 38
AAV CLg-F1	634	US8734809 SEQ ID Nº: 39
AAV CLg-F2	635	US8734809 SEQ ID Nº: 40
AAV CLg-F3	636	US8734809 SEQ ID Nº: 41
AAV CLg-F4	637	US8734809 SEQ ID Nº: 42
AAV CLg-F5	638	US8734809 SEQ ID Nº: 43
AAV CLg-F6	639	US8734809 SEQ ID Nº: 43

AAV CLg-F7	640	US8734809 SEQ ID Nº: 44
AAV CLg-F8	641	US8734809 SEQ ID Nº: 43
AAV CSp-1	642	US8734809 SEQ ID Nº: 45
AAV CSp-10	643	US8734809 SEQ ID Nº: 46
AAV CSp-11	644	US8734809 SEQ ID Nº: 47
AAV CSp-2	645	US8734809 SEQ ID Nº: 48
AAV CSp-3	646	US8734809 SEQ ID Nº: 49
AAV CSp-4	647	US8734809 SEQ ID Nº: 50
AAV CSp-6	648	US8734809 SEQ ID Nº: 51
AAV CSp-7	649	US8734809 SEQ ID Nº: 52
AAV CSp-8	650	US8734809 SEQ ID Nº: 53
AAV CSp-9	651	US8734809 SEQ ID Nº: 54
AAV CHt-2	652	US8734809 SEQ ID Nº: 55
AAV CHt-3	653	US8734809 SEQ ID Nº: 56
AAV CKd-1	654	US8734809 SEQ ID Nº: 57
AAV CKd-10	655	US8734809 SEQ ID Nº: 58
AAV CKd-2	656	US8734809 SEQ ID Nº: 59
AAV CKd-3	657	US8734809 SEQ ID Nº: 60
AAV CKd-4	658	US8734809 SEQ ID Nº: 61
AAV CKd-6	659	US8734809 SEQ ID Nº: 62
AAV CKd-7	660	US8734809 SEQ ID Nº: 63
AAV CKd-8	661	US8734809 SEQ ID Nº: 64
AAV CLv-1	662	US8734809 SEQ ID Nº: 65
AAV CLv-12	663	US8734809 SEQ ID Nº: 66
AAV CLv-13	664	US8734809 SEQ ID Nº: 67
AAV CLv-2	665	US8734809 SEQ ID Nº: 68
AAV CLv-3	666	US8734809 SEQ ID Nº: 69
AAV CLv-4	667	US8734809 SEQ ID Nº: 70
AAV CLv-6	668	US8734809 SEQ ID Nº: 71
AAV CLv-8	669	US8734809 SEQ ID Nº: 72
AAV CKd-B1	670	US8734809 SEQ ID Nº: 73
AAV CKd-B2	671	US8734809 SEQ ID Nº: 74
AAV CKd-B3	672	US8734809 SEQ ID Nº: 75
AAV CKd-B4	673	US8734809 SEQ ID Nº: 76
AAV CKd-B5	674	US8734809 SEQ ID Nº: 77
AAV CKd-B6	675	US8734809 SEQ ID Nº: 78
AAV CKd-B7	676	US8734809 SEQ ID Nº: 79
AAV CKd-B8	677	US8734809 SEQ ID Nº: 80
AAV CKd-H1	678	US8734809 SEQ ID Nº: 81
AAV CKd-H2	679	US8734809 SEQ ID Nº: 82
AAV CKd-H3	680	US8734809 SEQ ID Nº: 83
AAV CKd-H4	681	US8734809 SEQ ID Nº: 84
AAV CKd-H5	682	US8734809 SEQ ID Nº: 85
AAV CKd-H6	683	US8734809 SEQ ID Nº: 77

AAV CHt-1	684	US8734809 SEQ ID Nº: 86
AAV CLv1-1	685	US8734809 SEQ ID Nº: 171
AAV CLv1-2	686	US8734809 SEQ ID Nº: 172
AAV CLv1-3	687	US8734809 SEQ ID Nº: 173
AAV CLv1-4	688	US8734809 SEQ ID Nº: 174
AAV Clv1-7	689	US8734809 SEQ ID Nº: 175
AAV Clv1-8	690	US8734809 SEQ ID Nº: 176
AAV Clv1-9	691	US8734809 SEQ ID Nº: 177
AAV Clv1-10	692	US8734809 SEQ ID Nº: 178
AAV.VR-355	693	US8734809 SEQ ID Nº: 181
AAV.hu.48R3	694	US8734809 SEQ ID Nº: 183
AAV CBr-E1	695	US8734809 SEQ ID Nº: 87
AAV CBr-E2	696	US8734809 SEQ ID Nº: 88
AAV CBr-E3	697	US8734809 SEQ ID Nº: 89
AAV CBr-E4	698	US8734809 SEQ ID Nº: 90
AAV CBr-E5	699	US8734809 SEQ ID Nº: 91
AAV CBr-e5	700	US8734809 SEQ ID Nº: 92
AAV CBr-E6	701	US8734809 SEQ ID Nº: 93
AAV CBr-E7	702	US8734809 SEQ ID Nº: 94
AAV CBr-E8	703	US8734809 SEQ ID Nº: 95
AAV CLv-D1	704	US8734809 SEQ ID Nº: 96
AAV CLv-D2	705	US8734809 SEQ ID Nº: 97
AAV CLv-D3	706	US8734809 SEQ ID Nº: 98
AAV CLv-D4	707	US8734809 SEQ ID Nº: 99
AAV CLv-D5	708	US8734809 SEQ ID Nº: 100
AAV CLv-D6	709	US8734809 SEQ ID Nº: 101
AAV CLv-D7	710	US8734809 SEQ ID Nº: 102
AAV CLv-D8	711	US8734809 SEQ ID Nº: 103
AAV CLv-E1	712	US8734809 SEQ ID Nº: 87
AAV CLv-R1	713	US8734809 SEQ ID Nº: 104
AAV CLv-R2	714	US8734809 SEQ ID Nº: 105
AAV CLv-R3	715	US8734809 SEQ ID Nº: 106
AAV CLv-R4	716	US8734809 SEQ ID Nº: 107
AAV CLv-R5	717	US8734809 SEQ ID Nº: 108
AAV CLv-R6	718	US8734809 SEQ ID Nº: 109
AAV CLv-R7	719	US8734809 SEQ ID Nº: 110
AAV CLv-R8	720	US8734809 SEQ ID Nº: 111
AAV CLv-R9	721	US8734809 SEQ ID Nº: 112
AAV CLg-F1	722	US8734809 SEQ ID Nº: 113
AAV CLg-F2	723	US8734809 SEQ ID Nº: 114
AAV CLg-F3	724	US8734809 SEQ ID Nº: 115
AAV CLg-F4	725	US8734809 SEQ ID Nº: 116
AAV CLg-F5	726	US8734809 SEQ ID Nº: 117
AAV CLg-F6	727	US8734809 SEQ ID Nº: 117

AAV CLg-F7	728	US8734809 SEQ ID Nº: 118
AAV CLg-F8	729	US8734809 SEQ ID Nº: 117
AAV CSp-1	730	US8734809 SEQ ID Nº: 119
AAV CSp-10	731	US8734809 SEQ ID Nº: 120
AAV CSp-11	732	US8734809 SEQ ID Nº: 121
AAV CSp-2	733	US8734809 SEQ ID Nº: 122
AAV CSp-3	734	US8734809 SEQ ID Nº: 123
AAV CSp-4	735	US8734809 SEQ ID Nº: 124
AAV CSp-6	736	US8734809 SEQ ID Nº: 125
AAV CSp-7	737	US8734809 SEQ ID Nº: 126
AAV CSp-8	738	US8734809 SEQ ID Nº: 127
AAV CSp-9	739	US8734809 SEQ ID Nº: 128
AAV CHt-2	740	US8734809 SEQ ID Nº: 129
AAV CHt-3	741	US8734809 SEQ ID Nº: 130
AAV CKd-1	742	US8734809 SEQ ID Nº: 131
AAV CKd-10	743	US8734809 SEQ ID Nº: 132
AAV CKd-2	744	US8734809 SEQ ID Nº: 133
AAV CKd-3	745	US8734809 SEQ ID Nº: 134
AAV CKd-4	746	US8734809 SEQ ID Nº: 135
AAV CKd-6	747	US8734809 SEQ ID Nº: 136
AAV CKd-7	748	US8734809 SEQ ID Nº: 137
AAV CKd-8	749	US8734809 SEQ ID Nº: 138
AAV CLv-1	750	US8734809 SEQ ID Nº: 139
AAV CLv-12	751	US8734809 SEQ ID Nº: 140
AAV CLv-13	752	US8734809 SEQ ID Nº: 141
AAV CLv-2	753	US8734809 SEQ ID Nº: 142
AAV CLv-3	754	US8734809 SEQ ID Nº: 143
AAV CLv-4	755	US8734809 SEQ ID Nº: 144
AAV CLv-6	756	US8734809 SEQ ID Nº: 145
AAV CLv-8	757	US8734809 SEQ ID Nº: 146
AAV CKd-B1	758	US8734809 SEQ ID Nº: 147
AAV CKd-B2	759	US8734809 SEQ ID Nº: 148
AAV CKd-B3	760	US8734809 SEQ ID Nº: 149
AAV CKd-B4	761	US8734809 SEQ ID Nº: 150
AAV CKd-B5	762	US8734809 SEQ ID Nº: 151
AAV CKd-B6	763	US8734809 SEQ ID Nº: 152
AAV CKd-B7	764	US8734809 SEQ ID Nº: 153
AAV CKd-B8	765	US8734809 SEQ ID Nº: 154
AAV CKd-H1	766	US8734809 SEQ ID Nº: 155
AAV CKd-H2	767	US8734809 SEQ ID Nº: 156
AAV CKd-H3	768	US8734809 SEQ ID Nº: 157
AAV CKd-H4	769	US8734809 SEQ ID Nº: 158
AAV CKd-H5	770	US8734809 SEQ ID Nº: 159
AAV CKd-H6	771	US8734809 SEQ ID Nº: 151

AAV CHt-1	772	US8734809 SEQ ID Nº: 160
AAV CHt-P2	773	WO2016065001 SEQ ID Nº: 1
AAV CHt-P5	774	WO2016065001 SEQ ID Nº: 2
AAV CHt-P9	775	WO2016065001 SEQ ID Nº: 3
AAV CBr-7.1	776	WO2016065001 SEQ ID Nº: 4
AAV CBr-7.2	777	WO2016065001 SEQ ID Nº: 5
AAV CBr-7.3	778	WO2016065001 SEQ ID Nº: 6
AAV CBr-7.4	779	WO2016065001 SEQ ID Nº: 7
AAV CBr-7.5	780	WO2016065001 SEQ ID Nº: 8
AAV CBr-7.7	781	WO2016065001 SEQ ID Nº: 9
AAV CBr-7.8	782	WO2016065001 SEQ ID Nº: 10
AAV CBr-7.10	783	WO2016065001 SEQ ID Nº: 11

AAV CKd-N3	784	WO2016065001 SEQ ID Nº: 12
AAV CKd-N4	785	WO2016065001 SEQ ID Nº: 13
AAV CKd-N9	786	WO2016065001 SEQ ID Nº: 14
AAV CLv-L4	787	WO2016065001 SEQ ID Nº: 15
AAV CLv-L5	788	WO2016065001 SEQ ID Nº: 16
AAV CLv-L6	789	WO2016065001 SEQ ID Nº: 17
AAV CLv-K1	790	WO2016065001 SEQ ID Nº: 18
AAV CLv-K3	791	WO2016065001 SEQ ID Nº: 19
AAV CLv-K6	792	WO2016065001 SEQ ID Nº: 20
AAV CLv-M1	793	WO2016065001 SEQ ID Nº: 21
AAV CLv-M11	794	WO2016065001 SEQ ID Nº: 22
AAV CLv-M2	795	WO2016065001 SEQ ID Nº: 23
AAV CLv-M5	796	WO2016065001 SEQ ID Nº: 24
AAV CLv-M6	797	WO2016065001 SEQ ID Nº: 25
AAV CLv-M7	798	WO2016065001 SEQ ID Nº: 26
AAV CLv-M8	799	WO2016065001 SEQ ID Nº: 27
AAV CLv-M9	800	WO2016065001 SEQ ID Nº: 28
AAV CHt-P1	801	WO2016065001 SEQ ID Nº: 29
AAV CHt-P6	802	WO2016065001 SEQ ID Nº: 30
AAV CHt-P8	803	WO2016065001 SEQ ID Nº: 31
AAV CHt-6.1	804	WO2016065001 SEQ ID Nº: 32
AAV CHt-6.10	805	WO2016065001 SEQ ID Nº: 33
AAV CHt-6.5	806	WO2016065001 SEQ ID Nº: 34
AAV CHt-6.6	807	WO2016065001 SEQ ID Nº: 35
AAV CHt-6.7	808	WO2016065001 SEQ ID Nº: 36
AAV CHt-6.8	809	WO2016065001 SEQ ID Nº: 37
AAV CSp-8.10	810	WO2016065001 SEQ ID Nº: 38
AAV CSp-8.2	811	WO2016065001 SEQ ID Nº: 39
AAV CSp-8.4	812	WO2016065001 SEQ ID Nº: 40
AAV CSp-8.5	813	WO2016065001 SEQ ID Nº: 41

AAV CSp-8.6	814	WO2016065001 SEQ ID Nº: 42
AAV CSp-8.7	815	WO2016065001 SEQ ID Nº: 43
AAV CSp-8.8	816	WO2016065001 SEQ ID Nº: 44
AAV CSp-8.9	817	WO2016065001 SEQ ID Nº: 45
AAV CBr-B7.3	818	WO2016065001 SEQ ID Nº: 46
AAV CBr-B7.4	819	WO2016065001 SEQ ID Nº: 47
AAV3B	820	WO2016065001 SEQ ID Nº: 48
AAV4	821	WO2016065001 SEQ ID Nº: 49
AAV5	822	WO2016065001 SEQ ID Nº: 50
AAV CHt-P2	823	WO2016065001 SEQ ID Nº: 51

AAV CHt-P5	824	WO2016065001 SEQ ID Nº: 52
AAV CHt-P9	825	WO2016065001 SEQ ID Nº: 53
AAV CBr-7.1	826	WO2016065001 SEQ ID Nº: 54
AAV CBr-7.2	827	WO2016065001 SEQ ID Nº: 55
AAV CBr-7.3	828	WO2016065001 SEQ ID Nº: 56
AAV CBr-7.4	829	WO2016065001 SEQ ID Nº: 57
AAV CBr-7.5	830	WO2016065001 SEQ ID Nº: 58
AAV CBr-7.7	831	WO2016065001 SEQ ID Nº: 59
AAV CBr-7.8	832	WO2016065001 SEQ ID Nº: 60
AAV CBr-7.10	833	WO2016065001 SEQ ID Nº: 61
AAV CKd-N3	834	WO2016065001 SEQ ID Nº: 62
AAV CKd-N4	835	WO2016065001 SEQ ID Nº: 63
AAV CKd-N9	836	WO2016065001 SEQ ID Nº: 64
AAV CLv-L4	837	WO2016065001 SEQ ID Nº: 65
AAV CLv-L5	838	WO2016065001 SEQ ID Nº: 66
AAV CLv-L6	839	WO2016065001 SEQ ID Nº: 67
AAV CLv-K1	840	WO2016065001 SEQ ID Nº: 68
AAV CLv-K3	841	WO2016065001 SEQ ID Nº: 69
AAV CLv-K6	842	WO2016065001 SEQ ID Nº: 70
AAV CLv-M1	843	WO2016065001 SEQ ID Nº: 71
AAV CLv-M11	844	WO2016065001 SEQ ID Nº: 72
AAV CLv-M2	845	WO2016065001 SEQ ID Nº: 73
AAV CLv-M5	846	WO2016065001 SEQ ID Nº: 74
AAV CLv-M6	847	WO2016065001 SEQ ID Nº: 75
AAV CLv-M7	848	WO2016065001 SEQ ID Nº: 76
AAV CLv-M8	849	WO2016065001 SEQ ID Nº: 77
AAV CLv-M9	850	WO2016065001 SEQ ID Nº: 78
AAV CHt-P1	851	WO2016065001 SEQ ID Nº: 79
AAV CHt-P6	852	WO2016065001 SEQ ID Nº: 80

AAV CHt-P8	853	WO2016065001 SEQ ID Nº: 81
AAV CHt-6.1	854	WO2016065001 SEQ ID Nº: 82
AAV CHt-6.10	855	WO2016065001 SEQ ID Nº: 83
AAV CHt-6.5	856	WO2016065001 SEQ ID Nº: 84
AAV CHt-6.6	857	WO2016065001 SEQ ID Nº: 85
AAV CHt-6.7	858	WO2016065001 SEQ ID Nº: 86
AAV CHt-6.8	859	WO2016065001 SEQ ID Nº: 87
AAV CSp-8.10	860	WO2016065001 SEQ ID Nº: 88
AAV CSp-8.2	861	WO2016065001 SEQ ID Nº: 89
AAV CSp-8.4	862	WO2016065001 SEQ ID Nº: 90
AAV CSp-8.5	863	WO2016065001 SEQ ID Nº: 91
AAV CSp-8.6	864	WO2016065001 SEQ ID Nº: 92
AAV CSp-8.7	865	WO2016065001 SEQ ID Nº: 93
AAV CSp-8.8	866	WO2016065001 SEQ ID Nº: 94
AAV CSp-8.9	867	WO2016065001 SEQ ID Nº: 95
AAV CBr-B7.3	868	WO2016065001 SEQ ID Nº: 96
AAV CBr-B7.4	869	WO2016065001 SEQ ID Nº: 97
AAV3B	870	WO2016065001 SEQ ID Nº: 98
AAV4	871	WO2016065001 SEQ ID Nº: 99
AAV5	872	WO2016065001 SEQ ID Nº: 100
PHP.N/PHP.B-DGT	873	WO2017100671 SEQ ID Nº: 46
PHP.S/G2A12	874	WO2017100671 SEQ ID Nº: 47
AAV9/hu.14 K449R	875	WO2017100671 SEQ ID Nº: 45
GPV	992	US9624274B2 SEQ ID Nº: 192
B19	993	US9624274B2 SEQ ID Nº: 193
MVM	994	US9624274B2 SEQ ID Nº: 194
FPV	995	US9624274B2 SEQ ID Nº: 195
CPV	996	US9624274B2 SEQ ID Nº: 196
AAV6	997	US9546112B2 SEQ ID Nº: 5
AAV6	998	US9457103B2 SEQ ID Nº: 1
AAV2	999	US9457103B2 SEQ ID Nº: 2
ShH10	1000	US9457103B2 SEQ ID Nº: 3
ShH13	1001	US9457103B2 SEQ ID Nº: 4
ShH10	1002	US9457103B2 SEQ ID Nº: 5
ShH10	1003	US9457103B2 SEQ ID Nº: 6
ShH10	1004	US9457103B2 SEQ ID Nº: 7
ShH10	1005	US9457103B2 SEQ ID Nº: 8
ShH10	1006	US9457103B2 SEQ ID Nº: 9
rh74	1007	US9434928B2 SEQ ID Nº: 1, US2015023924A1 SEQ ID Nº: 2

rh74	1008	US9434928B2 SEQ ID Nº: 2, US2015023924A1 SEQ ID Nº: 1
AAV8	1009	US9434928B2 SEQ ID Nº: 4
rh74	1010	US9434928B2 SEQ ID Nº: 5
rh74 (RHM4-1)	1011	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 5, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 4
rh74 (RHM15-1)	1012	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 6, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 5
rh74 (RHM15-2)	1013	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 7, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 6
rh74 (RHM15-/RHM15-5)	1014	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 8, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 7
rh74 (RHM15-4)	1015	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 9, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 8
rh74 (RHM15-6)	1016	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 10, US20160375110A1 SEQ ID Nº: 9
rh74 (RHM4-1)	1017	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 11
rh74 (RHM15-1)	1018	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 12
rh74 (RHM15-2)	1019	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 13
rh74 (RHM15-3/RHM15-5)	1020	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 14
rh74 (RHM15-4)	1021	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 15
rh74 (RHM15-6)	1022	US2015023924A1 SEQ ID Nº: 16
AAV2 (compreendendo polipeptídio específico para pulmão)	1023	US20160175389A1 SEQ ID Nº: 9
AAV2 (compreendendo polipeptídio específico para pulmão)	1024	US20160175389A1 SEQ ID Nº: 10
Anc80	1025	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 1
Anc80	1026	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 2
Anc81	1027	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 3
Anc80	1028	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 4
Anc82	1029	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 5
Anc82	1030	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 6
Anc83	1031	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 7
Anc83	1032	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 8
Anc84	1033	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 9
Anc84	1034	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 10
Anc94	1035	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 11
Anc94	1036	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 12
Anc113	1037	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 13
Anc113	1038	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 14
Anc126	1039	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 15

Anc126	1040	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 16
Anc127	1041	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 17
Anc127	1042	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 18
Anc80L27	1043	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 19
Anc80L59	1044	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 20
Anc80L60	1045	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 21
Anc80L62	1046	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 22
Anc80L65	1047	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 23
Anc80L33	1048	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 24
Anc80L36	1049	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 25
Anc80L44	1050	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 26
Anc80L1	1051	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 35
Anc80L1	1052	US20170051257A1 SEQ ID Nº: 36
AAV-X1	1053	US8283151B2 SEQ ID Nº: 11
AAV-X1b	1054	US8283151B2 SEQ ID Nº: 12
AAV-X5	1055	US8283151B2 SEQ ID Nº: 13
AAV-X19	1056	US8283151B2 SEQ ID Nº: 14
AAV-X21	1057	US8283151B2 SEQ ID Nº: 15
AAV-X22	1058	US8283151B2 SEQ ID Nº: 16
AAV-X23	1059	US8283151B2 SEQ ID Nº: 17
AAV-X24	1060	US8283151B2 SEQ ID Nº: 18
AAV-X25	1061	US8283151B2 SEQ ID Nº: 19
AAV-X26	1062	US8283151B2 SEQ ID Nº: 20
AAV-X1	1063	US8283151B2 SEQ ID Nº: 21
AAV-X1b	1064	US8283151B2 SEQ ID Nº: 22
AAV-X5	1065	US8283151B2 SEQ ID Nº: 23
AAV-X19	1066	US8283151B2 SEQ ID Nº: 24
AAV-X21	1067	US8283151B2 SEQ ID Nº: 25
AAV-X22	1068	US8283151B2 SEQ ID Nº: 26
AAV-X23	1069	US8283151B2 SEQ ID Nº: 27
AAV-X24	1070	US8283151B2 SEQ ID Nº: 28
AAV-X25	1071	US8283151B2 SEQ ID Nº: 29
AAV-X26	1072	US8283151B2 SEQ ID Nº: 30
AAVrh8	1073	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 8
AAVrh8VP2FC5	1074	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 9
AAVrh8VP2FC44	1075	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 10
AAVrh8VP2ApoB100	1076	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 11
AAVrh8VP2RVG	1077	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 12
AAVrh8VP2Angiopep-2 VP2	1078	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 13

AAV9.47VP1.3	1079	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 14
AAV9.47VP2ICAMg3	1080	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 15
AAV9.47VP2RVG	1081	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 16
AAV9.47VP2Angiopep-2	1082	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 17
AAV9.47VP2A-string	1083	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 18
AAVrh8VP2FC5 VP2	1084	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 19
AAVrh8VP2FC44 VP2	1085	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 20
AAVrh8VP2ApoB100 VP2	1086	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 21
AAVrh8VP2RVG VP2	1087	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 22
AAVrh8VP2Angiopep-2 VP2	1088	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 23
AAV9.47VP2ICAMg3 VP2	1089	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 24
AAV9.47VP2RVG VP2	1090	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 25
AAV9.47VP2Angiopep-2 VP2	1091	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 26
AAV9.47VP2A-string VP2	1092	WO2016054554A1 SEQ ID Nº: 27
rAAV-B1	1093	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 1
rAAV-B2	1094	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 2
rAAV-B3	1095	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 3
rAAV-B4	1096	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 4
rAAV-B1	1097	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 5
rAAV-B2	1098	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 6
rAAV-B3	1099	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 7
rAAV-B4	1100	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 8
rAAV-L1	1101	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 9
rAAV-L2	1102	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 10
rAAV-L3	1103	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 11
rAAV-L4	1104	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 12
rAAV-L1	1105	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 13
rAAV-L2	1106	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 14
rAAV-L3	1107	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 15
rAAV-L4	1108	WO2016054557A1 SEQ ID Nº: 16
AAV9	1109	WO2016073739A1 SEQ ID Nº: 3
rAAV	1110	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 1
rAAV	1111	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 2
rAAV	1112	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 3
rAAV	1113	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 4
rAAV	1114	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 5
rAAV	1115	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 6
rAAV	1116	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 7

rAAV	1117	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 8
rAAV	1118	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 9
rAAV	1119	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 10
rAAV	1120	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 11
rAAV	1121	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 12
rAAV	1122	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 13
rAAV	1123	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 14
rAAV	1124	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 15
rAAV	1125	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 16
rAAV	1126	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 17
rAAV	1127	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 18
rAAV	1128	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 19
rAAV	1129	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 20
rAAV	1130	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 21
rAAV	1131	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 22
rAAV	1132	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 23
rAAV	1133	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 24
rAAV	1134	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 25
rAAV	1135	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 26
rAAV	1136	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 27
rAAV	1137	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 28
rAAV	1138	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 29
rAAV	1139	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 30
rAAV	1140	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 31
rAAV	1141	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 32
rAAV	1142	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 33
rAAV	1143	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 34
rAAV	1144	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 35
rAAV	1145	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 36
rAAV	1146	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 37
rAAV	1147	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 38
rAAV	1148	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 39
rAAV	1149	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 40
rAAV	1150	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 41
rAAV	1151	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 42
rAAV	1152	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 43
rAAV	1153	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 44
rAAV	1154	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 45
rAAV	1155	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 46
rAAV	1156	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 47

rAAV	1157	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 48
rAAV	1158	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 49
rAAV	1159	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 50
rAAV	1160	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 51
rAAV	1161	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 52
rAAV	1162	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 53
rAAV	1163	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 54
rAAV	1164	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 55
rAAV	1165	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 56
rAAV	1166	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 57
rAAV	1167	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 58
rAAV	1168	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 59
rAAV	1169	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 60
rAAV	1170	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 61
rAAV	1171	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 62
rAAV	1172	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 63
rAAV	1173	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 64
rAAV	1174	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 65
rAAV	1175	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 66
rAAV	1176	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 67
rAAV	1177	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 68
rAAV	1178	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 69
rAAV	1179	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 70
rAAV	1180	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 71
rAAV	1181	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 72
rAAV	1182	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 73
rAAV	1183	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 74
rAAV	1184	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 75
rAAV	1185	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 76
rAAV	1186	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 77
rAAV	1187	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 78
rAAV	1188	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 79
rAAV	1189	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 80
rAAV	1190	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 81
rAAV	1191	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 82
rAAV	1192	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 83
rAAV	1193	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 84
rAAV	1194	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 85
rAAV	1195	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 86
rAAV	1196	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 87

rAAV	1197	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 88
rAAV	1198	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 89
rAAV	1199	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 90
rAAV	1200	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 91
rAAV	1201	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 92
rAAV	1202	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 93
rAAV	1203	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 94
rAAV	1204	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 95
rAAV	1205	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 96
rAAV	1206	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 97
rAAV	1207	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 98
rAAV	1208	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 99
rAAV	1209	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 100
rAAV	1210	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 101
rAAV	1211	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 102
rAAV	1212	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 103
rAAV	1213	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 104
rAAV	1214	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 105
rAAV	1215	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 106
rAAV	1216	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 107
rAAV	1217	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 108
rAAV	1218	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 109
rAAV	1219	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 110
rAAV	1220	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 111
rAAV	1221	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 112
rAAV	1222	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 113
rAAV	1223	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 114
rAAV	1224	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 115
rAAV	1225	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 116
rAAV	1226	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 117
rAAV	1227	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 118
rAAV	1228	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 119
rAAV	1229	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 120
rAAV	1230	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 121
rAAV	1231	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 122
rAAV	1232	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 123
rAAV	1233	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 124
rAAV	1234	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 125
rAAV	1235	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 126
rAAV	1236	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 127

rAAV	1237	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 128
AAV8 E532K	1238	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 133
AAV8 E532K	1239	WO2016081811A1 SEQ ID Nº: 134
rAAV4	1240	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 2
rAAV4	1241	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 3
rAAV4	1242	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 4
rAAV4	1243	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 5
rAAV4	1244	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 6
rAAV4	1245	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 7
rAAV4	1246	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 8
rAAV4	1247	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 9
rAAV4	1248	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 10
rAAV4	1249	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 11
rAAV4	1250	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 12
rAAV4	1251	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 13
rAAV4	1252	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 14
rAAV4	1253	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 15
rAAV4	1254	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 16
rAAV4	1255	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 17
rAAV4	1256	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 18
rAAV4	1257	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 19
rAAV4	1258	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 20
rAAV4	1259	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 21
AAV11	1260	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 22
AAV12	1261	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 23
rh32	1262	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 25
rh33	1263	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 26
rh34	1264	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 27
rAAV4	1265	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 28
rAAV4	1266	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 29
rAAV4	1267	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 30
rAAV4	1268	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 31
rAAV4	1269	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 32
rAAV4	1270	WO2016115382A1 SEQ ID Nº: 33
AAV2/8	1271	WO2016131981A1 SEQ ID Nº: 47
AAV2/8	1272	WO2016131981A1 SEQ ID Nº: 48
AAV ancestral	1273	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 7
AAV ancestral variante C4	1274	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 13
AAV ancestral variante C7	1275	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 14
AAV ancestral variante G4	1276	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 15

sequência de aminoácidos de consenso de AAV ancestral variantes, C4, C7 e G4	1277	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 16
sequência de aminoácidos de consenso de AAV ancestral, variantes C4 e C7	1278	WO2016154344A1 SEQ ID Nº: 17
AAV8 (com um domínio fosfolipase de AAV)	1279	WO2016150403A1 SEQ ID Nº: 13
AAV VR-942n	1280	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 10
AAV5-A (M569V)	1281	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 13
AAV5-A (M569V)	1282	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 14
AAV5-A (Y585V)	1283	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 16
AAV5-A (Y585V)	1284	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 17
AAV5-A (L587T)	1285	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 19
AAV5-A (L587T)	1286	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 20
AAV5-A (Y585V/L587T)	1287	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 22
AAV5-A (Y585V/L587T)	1288	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 23
AAV5-B (D652A)	1289	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 25
AAV5-B (D652A)	1290	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 26
AAV5-B (T362M)	1291	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 28
AAV5-B (T362M)	1292	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 29
AAV5-B (Q359D)	1293	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 31
AAV5-B (Q359D)	1294	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 32
AAV5-B (E350Q)	1295	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 34
AAV5-B (E350Q)	1296	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 35
AAV5-B (P533S)	1297	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 37
AAV5-B (P533S)	1298	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 38
AAV5-B (P533G)	1299	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 40
AAV5-B (P533G)	1300	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 41
Mutação AAV5 na alça VII	1301	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 43
Mutação AAV5 na alça VII	1302	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 44
AAV8	1303	US20160289275A1 SEQ ID Nº: 47
Mut A (LK03/AAV8)	1304	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 1
Mut B (LK03/AAV5)	1305	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 2
Mut C (AAV8/AAV3B)	1306	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 3
Mut D (AAV5/AAV3B)	1307	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 4
Mut E (AAV8/AAV3B)	1308	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 5
Mut F (AAV3B/AAV8)	1309	WO2016181123A1 SEQ ID Nº: 6
AAV44.9	1310	WO2016183297A1 SEQ ID Nº: 4
AAV44.9	1311	WO2016183297A1 SEQ ID Nº: 5

AAVrh8	1312	WO2016183297A1 SEQ ID Nº: 6
AAV44.9 (S470N)	1313	WO2016183297A1 SEQ ID Nº: 9
rh74 VP1	1314	US20160375110A1 SEQ ID Nº: 1
AAV-LK03 (L125I)	1315	WO2017015102A1 SEQ ID Nº: 5
AAV3B (S663V+T492V)	1316	WO2017015102A1 SEQ ID Nº: 6
Anc80	1317	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 1
Anc80	1318	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 2
Anc81	1319	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 3
Anc81	1320	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 4
Anc82	1321	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 5
Anc82	1322	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 6
Anc83	1323	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 7
Anc83	1324	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 8
Anc84	1325	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 9
Anc84	1326	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 10
Anc94	1327	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 11
Anc94	1328	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 12
Anc113	1329	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 13
Anc113	1330	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 14
Anc126	1331	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 15
Anc126	1332	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 16
Anc127	1333	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 17
Anc127	1334	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 18
Anc80L27	1335	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 19
Anc80L59	1336	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 20
Anc80L60	1337	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 21
Anc80L62	1338	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 22
Anc80L65	1339	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 23
Anc80L33	1340	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 24
Anc80L36	1341	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 25
Anc80L44	1342	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 26
Anc80L1	1343	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 35
Anc80L1	1344	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 36
AAVrh10	1345	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 41
Anc110	1346	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 42
Anc110	1347	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 43
AAVrh32.33	1348	WO2017019994A2 SEQ ID Nº: 45
AAVrh74	1349	WO2017049031A1 SEQ ID Nº: 1
AAV2	1350	WO2017053629A2 SEQ ID Nº: 49
AAV2	1351	WO2017053629A2 SEQ ID Nº: 50

AAV2	1352	WO2017053629A2 SEQ ID Nº: 82
Vírus semelhante ao parvovírus	1353	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 1
Vírus semelhante ao parvovírus	1354	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 2
Vírus semelhante ao parvovírus	1355	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 3
Vírus semelhante ao parvovírus	1356	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 4
Vírus semelhante ao parvovírus	1357	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 5
Vírus semelhante ao parvovírus	1358	WO2017070476A2 SEQ ID Nº: 6
AAVrh.10	1359	WO2017070516A1 SEQ ID Nº: 7
AAVrh.10	1360	WO2017070516A1 SEQ ID Nº: 14
AAV2tYF	1361	WO2017070491A1 SEQ ID Nº: 1
AAV-SPK	1362	WO2017075619A1 SEQ ID Nº:28
AAV2.5	1363	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 13
AAV1.1	1364	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 15
AAV6.1	1365	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 17
AAV6.3.1	1366	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 18
AAV2i8	1367	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 28
AAV2i8	1368	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 29
ttAAV	1369	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 30
ttAAV-S312N	1370	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 32
ttAAV-S312N	1371	US20170128528A1 SEQ ID Nº: 33
AAV6 (Y705, Y731, e T492)	1372	WO2016134337A1 SEQ ID Nº: 24
AAV2	1373	WO2016134375A1 SEQ ID Nº: 9
AAV2	1374	WO2016134375A1 SEQ ID Nº: 10

Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Internacional WO2015038958, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV9 (SEQ ID Nº: 2 e 11 do documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 132 e 131, respectivamente neste pedido), PHP.B (SEQ ID Nº: 8 e 9 do documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 1 e 2 neste pedido), G2B-13 (SEQ ID Nº: 12 do documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 3 neste pedido), G2B-26 (SEQ ID Nº: 13 do documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 1 neste pedido), TH1.1-32 (SEQ ID Nº: 14 do

documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 4 neste pedido), TH1.1-35 (SEQ ID Nº: 15 do documento WO2015038958 ou SEQ ID Nº: 5 neste pedido) ou variantes das mesmas. Além disso, qualquer um dos peptítios vetorizantes ou insertos aminoacídicos descritos no documento WO2015038958, pode ser inserido em qualquer sorotipo do AAV parental, tal como, porém sem limitação, AAV9 (SEQ ID Nº: 131 para a sequência de DNA e SEQ ID Nº: 132 para a sequência de aminoácidos). Em uma modalidade, o inserto aminoacídico é inserido entre os aminoácidos 586-592 of the parent AAV (por exemplo, AAV9). Em uma outra modalidade, o inserto aminoacídico é inserido entre os aminoácidos 588-589 da sequência do AAV parental. O inserto aminoacídico pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das sequências de aminoácidos, TLAVPFK (SEQ ID Nº: 1 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 876), KFPVALT (SEQ ID Nº: 3 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 877), LAVPFK (SEQ ID Nº: 31 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 878), AVPFK (SEQ ID Nº: 32 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 879), VPFK (SEQ ID Nº: 33 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 880), TLAVPF (SEQ ID Nº: 34 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 881), TLAVP (SEQ ID Nº: 35 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 882), TLAV (SEQ ID Nº: 36 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 883), SVSKPFL (SEQ ID Nº: 28 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 884), FTLTTPK (SEQ ID Nº: 29 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 885), MNATKNV (SEQ ID Nº: 30 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 886), QSSQTPR (SEQ ID Nº: 54 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 887), ILGTGTS (SEQ ID Nº: 55 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 888), TRTNPEA (SEQ ID

Nº: 56 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 889), NGGTSSS (SEQ ID Nº: 58 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 890), ou YTLSQGW (SEQ ID Nº: 60 of WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 891). Exemplos não limitativos de sequências de nucleotídeos que codificam os insertos aminoacídicos incluem os seguintes, AAGTTTCCTGTGGCGTTGACT (for SEQ ID Nº: 3 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 892), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID Nº: 24 e 49 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID Nº: 25 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID Nº: 26 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 895), ATGAATGCTACGAAGAATGTG (SEQ ID Nº: 27 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 896), CAGTCGTCGCAGACGCCTAGG (SEQ ID Nº: 48 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 897), ATTCTGGGGACTGGTACTTCG (SEQ ID Nº: 50 e 52 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 898), ACGCGGACTAATCCTGAGGCT (SEQ ID Nº: 51 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 899), AATGGGGGGACTAGTAGTTCT (SEQ ID Nº: 53 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 900), ou TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ ID Nº: 59 do documento WO2015038958; neste pedido SEQ ID Nº: 901).

Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Internacional WO2017100671, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV9 (SEQ ID Nº: 45 do documento WO2017100671, neste pedido SEQ ID Nº: 875), PHP.N

(SEQ ID Nº: 46 do documento WO2017100671, neste pedido SEQ ID Nº: 873), PHP.S (SEQ ID Nº: 47 do documento WO2017100671, neste pedido SEQ ID Nº: 874), ou variantes das mesmas. Além disso, qualquer um dos peptítios vetorizantes ou insertos aminoacídicos descritos no documento WO2017100671 pode ser inserido em qualquer sorotipo do AAV parental, tal como, porém sem limitação, AAV9 (SEQ ID Nº: 127 ou SEQ ID Nº: 875). Em uma modalidade, o inserto aminoacídico é inserido entre os aminoácidos 586-592 do AAV parental (por exemplo, AAV9). Em uma outra modalidade, o inserto aminoacídico é inserido entre os aminoácidos 588-589 da sequência do AAV parental. O inserto aminoacídico pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das seguintes sequências aminoacídicas, AQTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 1 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 902), AQSVSKPFLAQ (SEQ ID Nº: 2 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 903), AQFTLTTPKAQ (SEQ ID Nº: 3 na listagem de sequências do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 904), DGTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 4 na listagem de sequências do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 905), ESTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 5 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 906), GGTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 6 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 907), AQTLATPFKAQ (SEQ ID Nº: 7 e 33 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 908), ATTLATPFKAQ (SEQ ID Nº: 8 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 909), DGTLATPFKAQ (SEQ ID Nº: 9 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 910), GGTLATPFKAQ (SEQ ID Nº: 10 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 911), SGSLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 11 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 912), AQTLAQPFKAQ (SEQ ID Nº: 12 do

documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 913), AQTLQQPFKAQ (SEQ ID Nº: 13 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 914), AQTLSNPFKAQ (SEQ ID Nº: 14 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 915), AQTLAVPFSNP (SEQ ID Nº: 15 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 916), QGTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 16 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 917), NQTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 17 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 918), EGSLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 18 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 919), SGNLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 19 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 920), EGTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 20 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 921), DSTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 21 na Tabela 1 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 922), AVTLAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 22 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 923), AQTLSTPFKAQ (SEQ ID Nº: 23 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 924), AQTLPQPFKAQ (SEQ ID Nº: 24 e 32 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 925), AQTLSQPFKAQ (SEQ ID Nº: 25 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 926), AQTLQLPFKAQ (SEQ ID Nº: 26 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 927), AQTLTMPFKAQ (SEQ ID Nº: 27, e 34 do documento WO2017100671 e SEQ ID Nº: 35 na listagem de sequências do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 928), AQTLTTPFKAQ (SEQ ID Nº: 28 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 929), AQYTLSQGWAQ (SEQ ID Nº: 29 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 930), AQMNATKNVAQ (SEQ ID Nº: 30 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 931), AQVSGGHHSAQ (SEQ ID Nº: 31 do

documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 932), AQTLTAPFKAQ (SEQ ID Nº: 35 in Table 1 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 933), AQTLSKPFKAQ (SEQ ID Nº: 36 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 934), QAVRTSL (SEQ ID Nº: 37 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 935), YTLSQGW (SEQ ID Nº: 38 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 891), LAKERLS (SEQ ID Nº: 39 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 936), TLAVPFK (SEQ ID Nº: 40 na listagem de sequências do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 876), SVSKPFL (SEQ ID Nº: 41 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 884), FTLTTPK (SEQ ID Nº: 42 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 885), MNSTKNV (SEQ ID Nº: 43 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 937), VSGGHHS (SEQ ID Nº: 44 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 938), SAQTLAVPFKAQAQ (SEQ ID Nº: 48 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 939), SXXXLAVPFKAQAQ (SEQ ID Nº: 49 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 940), SAQXXXVPFKAQAQ (SEQ ID Nº: 50 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 941), SAQTLXXXFKAQAQ (SEQ ID Nº: 51 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 942), SAQTLAVXXXAQAQ (SEQ ID Nº: 52 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 943), SAQTLAVPFXXXAQ (SEQ ID Nº: 53 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 944), TNHQSAQ (SEQ ID Nº: 65 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 945), AQAQTGW (SEQ ID Nº: 66 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 946), DGTLATPFK (SEQ ID

Nº: 67 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 947), DGTLATPFKXX (SEQ ID Nº: 68 do documento WO2017100671 onde X pode ser qualquer aminoácido; neste pedido SEQ ID Nº: 948), LAVPFKAQ (SEQ ID Nº: 80 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 949), VPFKAQ (SEQ ID Nº: 81 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 950), FKAQ (SEQ ID Nº: 82 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 951), AQTLAV (SEQ ID Nº: 83 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 952), AQTLAVPF (SEQ ID Nº: 84 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 953), QAVR (SEQ ID Nº: 85 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 954), AVRT (SEQ ID Nº: 86 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 955), VRTS (SEQ ID Nº: 87 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 956), RTSL (SEQ ID Nº: 88 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 957), QAVRT (SEQ ID Nº: 89 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 958), AVRTS (SEQ ID Nº: 90 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 959), VRTSL (SEQ ID Nº: 91 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 960), QAVRTS (SEQ ID Nº: 92 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 961), ou AVRTSL (SEQ ID Nº: 93 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 962).

[0067] Exemplos não limitativos de sequências de nucleotídeos que podem codificar os insertos aminoacídicos incluem os seguintes, GATGGGACTTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID Nº: 54 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 963), GATGGGACGTTGGCGGTGCCTTTTAAGGCACAG (SEQ ID Nº: 55 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 964), CAGGCGGTTAGGACGTCTTTG (SEQ ID Nº: 56 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 965),

CAGGTCTTCACGGACTCAGACTATCAG (SEQ ID Nº: 57 e 78 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 966), CAAGTAAAACCTCTACAAATGTGGTAAAATCG (SEQ ID Nº: 58 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 967), ACTCATCGACCAATACTTGTACTATCTCTCTAGAAC (SEQ ID Nº: 59 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 968), GGAAGTATTCCTTGGTTTTGAACCCA (SEQ ID Nº: 60 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 969), GGTCGCGGTTCTTGTTTGTGGAT (SEQ ID Nº: 61 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 970), CGACCTTGAAGCGCATGAACTCCT (SEQ ID Nº: 62 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 971), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNMNNMNNMNNMN NMNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTC (SEQ ID Nº: 63 do documento WO2017100671 wherein N may be A, C, T, ou G; neste pedido SEQ ID Nº: 972), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCMNNMNNMNNA AAAGGCACCGCCAA AGTTTG (SEQ ID Nº: 69 do documento WO2017100671 wherein N may be A, C, T, ou G; neste pedido SEQ ID Nº: 973), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCMNNMNNMNNCACCGCCAA

[0068] AGTTTGGGCACT (SEQ ID Nº: 70 do documento WO2017100671 wherein N may be A, C, T, ou G; neste pedido SEQ ID Nº: 974), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAA AMNNMNNMNNCAA AGTTTGGGCACTCTGGTGG (SEQ ID Nº: 71 do documento WO2017100671 wherein N may be A, C, T, ou G; neste pedido SEQ ID Nº: 975), GTATTCCTTGGTTTTGAACCCAACCGGTCTGCGCCTGTGCCTTAA

AAGGCACMNNMNN MNNTTGGGCACTCTGGTGGTTTGTG (SEQ ID Nº: 72 do documento WO2017100671 wherein N may be A, C, T, ou G; neste pedido SEQ ID Nº: 976), ACTTTGGCGGTGCCTTTTAAG (SEQ ID Nº: 74 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 893), AGTGTGAGTAAGCCTTTTTTG (SEQ ID Nº: 75 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 894), TTTACGTTGACGACGCCTAAG (SEQ ID Nº: 76 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 895), TATACTTTGTCGCAGGGTTGG (SEQ ID Nº: 77 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 901), ou CTTGCGAAGGAGCGGCTTTCG (SEQ ID Nº: 79 do documento WO2017100671; neste pedido SEQ ID Nº: 977).

[0069] Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9624274, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, AAV1 (SEQ ID Nº: 181 do documento US9624274), AAV6 (SEQ ID Nº: 182 do documento US9624274), AAV2 (SEQ ID Nº: 183 do documento US9624274), AAV3b (SEQ ID Nº: 184 do documento US9624274), AAV7 (SEQ ID Nº: 185 do documento US9624274), AAV8 (SEQ ID Nº: 186 do documento US9624274), AAV10 (SEQ ID Nº: 187 do documento US9624274), AAV4 (SEQ ID Nº: 188 do documento US9624274), AAV11 (SEQ ID Nº: 189 do documento US9624274), bAAV (SEQ ID Nº: 190 do documento US9624274), AAV5 (SEQ ID Nº: 191 do documento US9624274), GPV (SEQ ID Nº: 192 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 992), B19 (SEQ ID Nº: 193 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 993), MVM (SEQ ID Nº: 194 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 994), FPV (SEQ ID Nº: 195 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 995),

CPV (SEQ ID Nº: 196 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 996) ou variantes das mesmas. Além disso, qualquer um dos insertos proteicos estruturais descritos no documento US 9624274, pode ser inserido, porém sem limitação, no I-453 e I-587 de qualquer sorotipo do AAV parental, tal como, porém sem limitação, AAV2 (SEQ ID Nº: 183 do documento US9624274). O inserto aminoacídico pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das seguintes sequências de aminoácidos, VNLTWSRASG (SEQ ID Nº: 50 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1375), EFCINHRGYWVCGD (SEQ ID Nº:55 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1376), EDGQVMDVDLS (SEQ ID Nº: 85 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1377), EKQRNGTLT (SEQ ID Nº: 86 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1378), TYQCRVTHPHLPRALMR (SEQ ID Nº: 87 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1379), RHSTTQPRKTKGSG (SEQ ID Nº: 88 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1380), DSNPRGVSAYLSR (SEQ ID Nº: 89 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1381), TITCLWDLAPSK (SEQ ID Nº: 90 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1382), KTKGSGFFVF (SEQ ID Nº: 91 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1383), THPHLPRALMRS (SEQ ID Nº: 92 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1384), GETYQCRVTHPHLPRALMRSTTK (SEQ ID Nº: 93 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1385), LPRALMRS (SEQ ID Nº: 94 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1386), INHRGYWV (SEQ ID Nº: 95 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1387), CDAGSVRTNAPD (SEQ ID Nº: 60 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1388), AKAVSNLTESRSESLQS (SEQ ID Nº: 96 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1389), SLTGDEFKKVLET (SEQ ID Nº: 97 do documento US9624274;

neste pedido SEQ ID Nº: 1390), REAVAYRFEED (SEQ ID Nº: 98 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1391), INPEIITLDG (SEQ ID Nº: 99 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1392), DISVTGAPVITATYL (SEQ ID Nº: 100 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1393), DISVTGAPVITA (SEQ ID Nº: 101 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1394), PKTVSNLTESSSESVQS (SEQ ID Nº: 102 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1395), SLMGDEFKAVLET (SEQ ID Nº: 103 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1396), QHSVAYTFEED (SEQ ID Nº: 104 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1397), INPEIITRDG (SEQ ID Nº: 105 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1398), DISLTGDPVITASYL (SEQ ID Nº: 106 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1399), DISLTGDPVITA (SEQ ID Nº: 107 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1400), DQSIDFEIDSA (SEQ ID Nº: 108 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1401), KNVSEDLPLPTFSPTLLGDS (SEQ ID Nº: 109 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1402), KNVSEDLPLPT (SEQ ID Nº: 110 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1403), CDSGRVRTDAPD (SEQ ID Nº: 111 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1404), FPEHLLVDFLQSLS (SEQ ID Nº: 112 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1405), DAEFRHDSG (SEQ ID Nº: 65 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1406), HYAAAQWDFGNTMCQL (SEQ ID Nº: 113 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1407), YAAQWDFGNTMCQ (SEQ ID Nº: 114 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1408), RSQKEGLHYT (SEQ ID Nº: 115 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1409), SSRTPSDKPVAHWANPQAE (SEQ ID Nº: 116 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1410),

SRTPSDKPVAHWANP (SEQ ID Nº: 117 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1411), SSRTPSDKP (SEQ ID Nº: 118 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1412), NADGNVDYHMNSVP (SEQ ID Nº: 119 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1413), DGNVDYHMNSV (SEQ ID Nº: 120 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1414), RSFKEFLQSSLRALRQ (SEQ ID Nº: 121 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1415); FKEFLQSSLRA (SEQ ID Nº: 122 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1416), ou QMWAPQWGPD (SEQ ID Nº: 123 do documento US9624274; neste pedido SEQ ID Nº: 1417).

[0070] Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Patente Norte-Americana N° US 9475845, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, proteínas capsulares de AAV compreendendo a modificação de um ou mais aminoácidos nas posições aminoacíficas 585 a 590 da proteína capsular nativa do AAV2. Além disso, a modificação pode resultar, porém sem limitação, na sequência de aminoácidos RGNRQA (SEQ ID Nº: 3 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1418), SSSTDP (SEQ ID Nº: 4 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1419), SSNTAP (SEQ ID Nº: 5 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1420), SNSNLP (SEQ ID Nº: 6 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1421), SSTTAP (SEQ ID Nº: 7 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1422), AANTAA (SEQ ID Nº: 8 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1423), QQNTAP (SEQ ID Nº: 9 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1424), SAQAQA (SEQ ID Nº: 10 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1425), QANTGP (SEQ ID Nº: 11 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1426), NATTAP (SEQ ID Nº: 12

do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1427), SSTAGP (SEQ ID Nº: 13 e 20 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1428), QQNTAA (SEQ ID Nº: 14 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1429), PSTAGP (SEQ ID Nº: 15 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1430), NQNTAP (SEQ ID Nº: 16 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1431), QAANAP (SEQ ID Nº: 17 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1432), SIVGLP (SEQ ID Nº: 18 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1433), AASTAA (SEQ ID Nº: 19, e 27 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1434), SQNTTA (SEQ ID Nº: 21 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1435), QQDTAP (SEQ ID Nº: 22 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1436), QTNTGP (SEQ ID Nº: 23 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1437), QTNGAP (SEQ ID Nº: 24 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1438), QQNAAP (SEQ ID Nº: 25 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1439), ou AANTQA (SEQ ID Nº: 26 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1440). Em uma modalidade, a modificação aminoacídica é uma substituição nas posições aminoacídicas 262 a 265 na proteína capsular nativa do AAV2 ou na posição correspondente na proteína capsular de um outro AAV com uma sequência vetorizante. A sequência vetorizante pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das sequências de aminoácidos, NGRAHA (SEQ ID Nº: 38 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1441), QPEHSST (SEQ ID Nº: 39 e 50 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1442), VNTANST (SEQ ID Nº: 40 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1443), HGPMQKS (SEQ ID Nº: 41 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1444), PHKPPLA (SEQ ID Nº: 42 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1445), IKNNEMW (SEQ ID Nº: 43 do documento

US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1446), RNLDTPM (SEQ ID Nº: 44 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1447), VDSHRQS (SEQ ID Nº: 45 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1448), YDSKTKT (SEQ ID Nº: 46 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1449), SQLPHQK (SEQ ID Nº: 47 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1450), STMQQNT (SEQ ID Nº: 48 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1451), TERYMTQ (SEQ ID Nº: 49 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1452), DASLSTS (SEQ ID Nº: 51 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1453), DLPNKKT (SEQ ID Nº: 52 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1454), DLTAARL (SEQ ID Nº: 53 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1455), EPHQFNY (SEQ ID Nº: 54 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1456), EPQSNHT (SEQ ID Nº: 55 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1457), MSSWPSQ (SEQ ID Nº: 56 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1458), NPKHNAT (SEQ ID Nº: 57 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1459), PDGMRTT (SEQ ID Nº: 58 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1460), PNNNKTT (SEQ ID Nº: 59 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1461), QSTTHDS (SEQ ID Nº: 60 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1462), TGSKQKQ (SEQ ID Nº: 61 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1463), SLKHQAL (SEQ ID Nº: 62 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1464), SPIDGEQ (SEQ ID Nº: 63 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1465), WIFPWIQL (SEQ ID Nº: 64 e 112 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1466), CDCRGDCFC (SEQ ID Nº: 65 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1467), CNGRC (SEQ ID Nº: 66 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº:

1468), CPRECES (SEQ ID Nº: 67 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1469), CTTHWGFTLC (SEQ ID Nº: 68 e 123 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1470), CGRRAGGSC (SEQ ID Nº: 69 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1471), CKGGRAKDC (SEQ ID Nº: 70 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1472), CVPELGHEC (SEQ ID Nº: 71 e 115 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1473), CRRETAWAK (SEQ ID Nº: 72 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1474), VSWFSHRYSPFAVS (SEQ ID Nº: 73 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1475), GYRDGYAGPILYN (SEQ ID Nº: 74 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1476), XXXYXXX (SEQ ID Nº: 75 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1477), YXNW (SEQ ID Nº: 76 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1478), RPLPPLP (SEQ ID Nº: 77 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1479), APPLPPR (SEQ ID Nº: 78 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1480), DVFYPYPYASGS (SEQ ID Nº: 79 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1481), MYWYPY (SEQ ID Nº: 80 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1482), DITWDQLWDLMK (SEQ ID Nº: 81 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1483), CWDDXWLC (SEQ ID Nº: 82 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1484), EWCEYLGGYLRCYA (SEQ ID Nº: 83 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1485), YXCXXGPXTWXCXP (SEQ ID Nº: 84 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1486), IEGPTLRQWLAARA (SEQ ID Nº: 85 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1487), LWXXX (SEQ ID Nº: 86 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1488), XFXXYLW (SEQ ID Nº: 87 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1489), SSIISHFRWGLCD (SEQ ID Nº: 88 do

documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1490), MSRPACPPNDKYE (SEQ ID Nº: 89 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1491), CLRSGRGC (SEQ ID Nº: 90 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1492), CHWMFSPWC (SEQ ID Nº: 91 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1493), WXXF (SEQ ID Nº: 92 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1494), CSSRLDAC (SEQ ID Nº: 93 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1495), CLPVASC (SEQ ID Nº: 94 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1496), CGFECVRQCPERC (SEQ ID Nº: 95 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1497), CVALCREACGEGC (SEQ ID Nº: 96 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1498), SWCEPGWCR (SEQ ID Nº: 97 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1499), YSGKWGW (SEQ ID Nº: 98 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1500), GLSGGRS (SEQ ID Nº: 99 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1501), LMLPRAD (SEQ ID Nº: 100 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1502), CSCFRDVCC (SEQ ID Nº: 101 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1503), CRDVVSVIC (SEQ ID Nº: 102 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1504), MARSGL (SEQ ID Nº: 103 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1505), MARAKE (SEQ ID Nº: 104 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1506), MSRTMS (SEQ ID Nº: 105 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1507), KCCYSL (SEQ ID Nº: 106 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1508), MYWGDSHWLQYWYE (SEQ ID Nº: 107 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1509), MQLPLAT (SEQ ID Nº: 108 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1510), EWLS (SEQ ID Nº: 109 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1511), SNEW (SEQ ID Nº: 110 do documento

US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1512), TNYL (SEQ ID Nº: 111 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1513), WDLAWMFRLPVG (SEQ ID Nº: 113 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1514), CTVALPGGYVRVC (SEQ ID Nº: 114 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1515), CVAYCIEHHCWTC (SEQ ID Nº: 116 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1516), CVFAHNYDYLVC (SEQ ID Nº: 117 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1517), CVFTSNYAFC (SEQ ID Nº: 118 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1518), VHSPNKK (SEQ ID Nº: 119 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1519), CRGDGWC (SEQ ID Nº: 120 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1520), XRGCDX (SEQ ID Nº: 121 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1521), PXXX (SEQ ID Nº: 122 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1522), SGKGPRQITAL (SEQ ID Nº: 124 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1523), AAAAAAAAAXXXXX (SEQ ID Nº: 125 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1524), VYMSPF (SEQ ID Nº: 126 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1525), ATWLPPR (SEQ ID Nº: 127 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1526), HTMYYHHYQHHL (SEQ ID Nº: 128 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1527), SEVGCRAGPLQWLCEKYFG (SEQ ID Nº: 129 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1528), CGLLPVGRPDRNVWRWLC (SEQ ID Nº: 130 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1529), CKGQCDRFKGLPWEC (SEQ ID Nº: 131 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1530), SGRSA (SEQ ID Nº: 132 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1531), WGFP (SEQ ID Nº: 133 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1532), AEPMPHSLNFSQYLWYT (SEQ ID Nº: 134 do documento

US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1533), WAYXSP (SEQ ID Nº: 135 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1534), IELLQAR (SEQ ID Nº: 136 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1535), AYTKCSRQWRTCMTTH (SEQ ID Nº: 137 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1536), PQNSKIPGPTFLDPH (SEQ ID Nº: 138 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1537), SMEPALPDWWWKMFK (SEQ ID Nº: 139 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1538), ANTPCGPYTHDCPVKR (SEQ ID Nº: 140 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1539), TACHQHVRMVRP (SEQ ID Nº: 141 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1540), VPWMEPAYQRFL (SEQ ID Nº: 142 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1541), DPRATPGS (SEQ ID Nº: 143 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1542), FRPNRAQDYNTN (SEQ ID Nº: 144 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1543), CTKNSYLMC (SEQ ID Nº: 145 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1544), CXXTXXXGXGC (SEQ ID Nº: 146 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1545), CPIEDRPMC (SEQ ID Nº: 147 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1546), HEWSYLAPYPWF (SEQ ID Nº: 148 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1547), MCPKHPLGC (SEQ ID Nº: 149 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1548), RMWPSSTVNLSAGRR (SEQ ID Nº: 150 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1549), SAKTAVSQRVWLPSHRGGEP (SEQ ID Nº: 151 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1550), KSREHVNNSACPSKRITAAL (SEQ ID Nº: 152 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1551), EGFR (SEQ ID Nº: 153 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1552), AGLGVR (SEQ ID Nº: 154 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1553), GTRQGHTMRLGVSDG (SEQ ID Nº: 155 do documento

US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1554), IAGLATPGWSHWLAL (SEQ ID Nº: 156 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1555), SMSIARL (SEQ ID Nº: 157 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1556), HTFEPGV (SEQ ID Nº: 158 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1557), NTSLKRISNKRIRRK (SEQ ID Nº: 159 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1558), LRIKRKRRKRKKTRK (SEQ ID Nº: 160 do documento US9475845; neste pedido SEQ ID Nº: 1559), GGG, GFS, LWS, EGG, LLV, LSP, LBS, AGG, GRR, GGH e GTV.

[0071] Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Publicação Norte-Americana N° US 20160369298, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, proteína capsular mutada sítio-específica de AAV2 (SEQ ID Nº: 97 do documento US 20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1560) ou variantes da mesma, onde o sítio específico é pelo menos um sítio selecionado dentre os sítios R447, G453, S578, N587, N587+1, S662 de VP1 ou fragmentos dos mesmos.

[0072] Além disso, qualquer uma das sequências mutadas descritas no documento US 20160369298 pode ser ou pode ter, porém sem limitação, qualquer uma das seguintes sequências SDSGASN (SEQ ID Nº: 1 e SEQ ID Nº: 231 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1561), SPSGASN (SEQ ID Nº: 2 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1562), SHSGASN (SEQ ID Nº: 3 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1563), SRSGASN (SEQ ID Nº: 4 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1564), SKSGASN (SEQ ID Nº: 5 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1565), SNSGASN (SEQ ID Nº: 6 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1566), SGSGASN (SEQ ID Nº: 7 do documento

US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1567), SASGASN (SEQ ID Nº: 8, 175, e 221 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1568), SESGTSN (SEQ ID Nº: 9 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1569), STTGGSN (SEQ ID Nº: 10 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1570), SSAGSTN (SEQ ID Nº: 11 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1571), NNDSQA (SEQ ID Nº: 12 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1572), NNRNQA (SEQ ID Nº: 13 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1573), NNNKQA (SEQ ID Nº: 14 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1574), NAKRQA (SEQ ID Nº: 15 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1575), NDEHQA (SEQ ID Nº: 16 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1576), NTSQKA (SEQ ID Nº: 17 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1577), YYLSRTNTPSGTDTQSRLVFSQAGA (SEQ ID Nº: 18 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1578), YYLSRTNTDSGTETQSGLDFSQAGA (SEQ ID Nº: 19 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1579), YYLSRTNTESGTPTQSALEFSQAGA (SEQ ID Nº: 20 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1580), YYLSRTNTHSGTHTQSPLHFSQAGA (SEQ ID Nº: 21 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1581), YYLSRTNTSSGTITISHLIFSQAGA (SEQ ID Nº: 22 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1582), YYLSRTNTRSGIMTKSSLMFSQAGA (SEQ ID Nº: 23 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1583), YYLSRTNTKSGRKTLSNLSFSQAGA (SEQ ID Nº: 24 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1584), YYLSRTNDGSGPVTPSKLRFSQRGA (SEQ ID Nº: 25 do documento

US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1585), YYLSRTNAASGHATHSDLKFSQPGA (SEQ ID Nº: 26 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1586), YYLSRTNGQAGSLTMSELGFSQVGA (SEQ ID Nº: 27 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1587), YYLSRTNSTGGNQTTSQLLFSQLSA (SEQ ID Nº: 28 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1588), YFLSRTNNNTGLNTNSTLNFSQGRA (SEQ ID Nº: 29 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1589), SKTGADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 30 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1590), SKTDADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 31 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1591), SKTEADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 32 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1592), SKTPADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 33 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1593), SKTHADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 34 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1594), SKTQADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 35 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1595), SKTIADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 36 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1596), SKTMADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 37 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1597), SKTRADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 38 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1598), SKTNADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 39 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1599), SKTVGRNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 40 do documento

US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1600), SKTADRNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 41 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1601), SKKLSQNNNSKYSWQG (SEQ ID Nº: 42 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1602), SKPTTGNNNSDYSWPG (SEQ ID Nº: 43 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1603), STQKNENNNSNYSWPG (SEQ ID Nº: 44 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1604), HKDDEGKF (SEQ ID Nº: 45 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1605), HKDDNRKF (SEQ ID Nº: 46 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1606), HKDDTNKF (SEQ ID Nº: 47 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1607), HEDSDKNF (SEQ ID Nº: 48 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1608), HRDGADSF (SEQ ID Nº: 49 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1609), HGDNKSRF (SEQ ID Nº: 50 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1610), KQGSEKTNVDFEEV (SEQ ID Nº: 51 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1611), KQGSEKTNVDSEEV (SEQ ID Nº: 52 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1612), KQGSEKTNVDVEEV (SEQ ID Nº: 53 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1613), KQGSDKTNVDDAGV (SEQ ID Nº: 54 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1614), KQGSSKTNVDPREV (SEQ ID Nº: 55 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1615), KQGSRKTNVDHKQV (SEQ ID Nº: 56 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1616), KQGSKGGNVDTNRV (SEQ ID Nº: 57 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1617), KQGSGEANVDNGDV (SEQ ID Nº: 58 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1618),

KQDAAADNIDYDHV (SEQ ID Nº: 59 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1619), KQSGTRSNAAASSV (SEQ ID Nº: 60 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1620), KENTNTNDTELTNV (SEQ ID Nº: 61 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1621), QRGNNVAATADVNT (SEQ ID Nº: 62 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1622), QRGNNEAATADVNT (SEQ ID Nº: 63 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1623), QRGNNPAATADVNT (SEQ ID Nº: 64 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1624), QRGNNHAATADVNT (SEQ ID Nº: 65 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1625), QEENNIAATPGVNT (SEQ ID Nº: 66 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1626), QPPNNMAATHEVNT (SEQ ID Nº: 67 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1627), QHHNNSAATTIVNT (SEQ ID Nº: 68 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1628), QTTNNRAAFNMVET (SEQ ID Nº: 69 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1629), QKKNNNAASKKVAT (SEQ ID Nº: 70 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1630), QGGNNKAADDAVKT (SEQ ID Nº: 71 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1631), QAAKGGAADDAVKT (SEQ ID Nº: 72 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1632), QDDRAAAANESVDT (SEQ ID Nº: 73 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1633), QQQHDDAAYQRVHT (SEQ ID Nº: 74 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1634), QSSSSLAAVSTVQT (SEQ ID Nº: 75 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1635), QNNQTTAAIRNVTT (SEQ ID Nº: 76 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1636), NYNKKSDNVDFT (SEQ ID Nº: 77 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1637), NYNKKSENVDFT (SEQ ID Nº: 78 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1638),

NYNKKSLNVDFT (SEQ ID Nº: 79 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1639), NYNKKSPNVDFT (SEQ ID Nº: 80 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1640), NYSKKSHCVDFT (SEQ ID Nº: 81 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1641), NYRKTIYVDFT (SEQ ID Nº: 82 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1642), NYKEKKDVHFT (SEQ ID Nº: 83 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1643), NYGHRAIVQFT (SEQ ID Nº: 84 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1644), NYANHQFVVCT (SEQ ID Nº: 85 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1645), NYDDDPTGVLLT (SEQ ID Nº: 86 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1646), NYDDPTGVLLT (SEQ ID Nº: 87 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1647),

NFEQQNSVEWT (SEQ ID Nº: 88 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1648), SQSGASN (SEQ ID Nº: 89 e SEQ ID Nº: 241 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1649), NNGSQA (SEQ ID Nº: 90 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1650),

YYLSRTNTPSGTTTWSRLQFSQAGA (SEQ ID Nº: 91 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1651), SKTSADNNNSEYSWTG (SEQ ID Nº: 92 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1652), HKDDEEKF (SEQ ID Nº: 93, 209, 214, 219, 224, 234, 239, e 244 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1653), KQGSEKTNVDIEEV (SEQ ID Nº: 94 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1654), QRGNNQAATADVNT (SEQ ID Nº: 95 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1655), NYNKKSVNVDFT (SEQ ID Nº: 96 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1656), SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEYSWTGATKYH

(SEQ ID Nº: 106 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1657),
SASGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 107 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1658),
SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTDGENNNSDFSWTGATKYH
(SEQ ID Nº: 108 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1659),
SASGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID Nº: 109 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1660),
SQSGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH
(SEQ ID Nº: 110 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1661),
SASGASNYNTPSGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 111 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1662),
SQSGASNYNTPSGTTTQSRLQFSTSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 112 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1663),
SGAGASNFNSEGGSLTQSSLGFSTDGENNNSDFSWTGATKYH
(SEQ ID Nº: 113 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1664),
SGAGASN (SEQ ID Nº: 176 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1665),
NSEGGSLTQSSLGFS (SEQ ID Nº: 177, 185, 193 e 202 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1666),
TDGENNNSDFS (SEQ ID Nº: 178 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1667),
SEFSWPGATT (SEQ ID Nº: 179 do documento US20160369298;

neste pedido SEQ ID Nº: 1668),
TSADNNNSDFSWT (SEQ ID Nº: 180 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1669),
SQSGASNY (SEQ ID Nº: 181, 187, e 198 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1670),
NTPSGTTTQSRLQFS (SEQ ID Nº: 182, 188, 191, e 199 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1671),
TSADNNNSEYSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 183 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1672),
SASGASNF (SEQ ID Nº: 184 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1673),
TDGENNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 186, 189, 194, 197, e 203 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1674), SASGASNY (SEQ ID Nº: 190 e SEQ ID Nº: 195 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1675),
TSADNNNSEFSWPGATTYH (SEQ ID Nº: 192 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1676),
NTPSGSLTQSSLGFS (SEQ ID Nº: 196 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1677),
TSADNNNSDFSWTGATKYH (SEQ ID Nº: 200 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1678),
SGAGASNF (SEQ ID Nº: 201 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1679),
CTCCAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACACAA (SEQ ID Nº: 204 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1680),
CTCCAGAGAGGCAACAGACAAGCAGCTACCGCAGATGTCAACACACAA (SEQ ID Nº: 205 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1681), SAAGASN (SEQ ID Nº: 206 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1682),

YFLSRTNTESGSTTQSTLRFSQAG (SEQ ID Nº: 207 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1683), SKTSADNNNSDFS (SEQ ID Nº: 208, 228, e 253 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1684), KQGSEKTDVDIDKV (SEQ ID Nº: 210 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1685), STAGASN (SEQ ID Nº: 211 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1686), YFLSRTNTTSGIETQSTLRFSQAG (SEQ ID Nº: 212 e SEQ ID Nº: 247 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1687), SKTDGENNNSDFS (SEQ ID Nº: 213 e SEQ ID Nº: 248 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1688), KQGAAADDVEIDGV (SEQ ID Nº: 215 e SEQ ID Nº: 250 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1689), SEAGASN (SEQ ID Nº: 216 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1690), YYLSRTNTPSGTTTQSRLQFSQAG (SEQ ID Nº: 217, 232 e 242 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1691),

SKTSADNNNSEYS (SEQ ID Nº: 218, 233, 238, e 243 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1692), KQGSEKTNVDIEKV (SEQ ID Nº: 220, 225 e 245 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1693), YFLSRTNDASGSDTKSTLLFSQAG (SEQ ID Nº: 222 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1694), STTPSENNNSEYS (SEQ ID Nº: 223 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1695), SAAGATN (SEQ ID Nº: 226 e SEQ ID Nº: 251 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1696), YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQAG (SEQ ID Nº: 227 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1697), HGDDADRF (SEQ ID Nº: 229 e SEQ ID Nº: 254 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1698), KQGAEKSDVEVDRV (SEQ ID Nº: 230 e SEQ ID Nº: 255 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID

Nº: 1699), KQDSGGDNIDIDQV (SEQ ID Nº: 235 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1700), SDAGASN (SEQ ID Nº: 236 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1701), YFLSRTNTEGGHDTQSTLRFSQAG (SEQ ID Nº: 237 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1702), KEDGGGSDVAIDEV (SEQ ID Nº: 240 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1703), SNAGASN (SEQ ID Nº: 246 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1704), e YFLSRTNGEAGSATLSELRFSQPG (SEQ ID Nº: 252 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1705). Exemplos não limitativos de nucleotide sequences that may encode the amino acid mutated sites include the following,
AGCVVMDCAGGARSCASCAAC (SEQ ID Nº: 97 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1706), AACRACRRSMRSMAGGCA (SEQ ID Nº: 98 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1707), CACRRGGACRRCRMSRRSARSTTT (SEQ ID Nº: 99 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1708),
TATTTCTTGAGCAGAACAAACRVCVVSRSCGGAMNCVHSACGMHS TCAVVSCTTVDSTT TTCTCAGSBCRGSGCG (SEQ ID Nº: 100 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1709),
TCAAMAMMAVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCGTGGMMA GGA (SEQ ID Nº: 101 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1710),
AAGSAARRCRSCRVSRVARVCRATRYCGMSNHCRVMVRSGTC
(SEQ ID Nº: 102 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1711),
CAGVVSVVSMRSRVCVNSGCAGCTDHCVVSRNSGTCVMSACA,
(SEQ ID Nº: 103 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1712),

AACTWCRVSVASMVSVHSDDTGTGSWSTKSACT (SEQ ID Nº: 104 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1713), TTGTTGAACATCACCACGTGACGCACGTTC (SEQ ID Nº: 256 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1714), TCCCCGTGGTTCTACTACATAATGTGGCCG (SEQ ID Nº: 257 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1715), TTCCACACTCCGTTTTGGATAATGTTGAAC (SEQ ID Nº: 258 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1716), AGGGACATCCCCAGCTCCATGCTGTGGTCG (SEQ ID Nº: 259 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1717), AGGGACAACCCCTCCGACTCGCCCTAATCC (SEQ ID Nº: 260 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1718), TCCTAGTAGAAGACACCCTCTCACTGCCCG (SEQ ID Nº: 261 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1719), AGTACCATGTACACCCACTCTCCCAGTGCC (SEQ ID Nº: 262 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1720), ATATGGACGTTCATGCTGATCACCATACCG (SEQ ID Nº: 263 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1721), AGCAGGAGCTCCTTGGCCTCAGCGTGCGAG (SEQ ID Nº: 264 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1722), ACAAGCAGCTTCACTATGACAACCACTGAC (SEQ ID Nº: 265 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1723), CAGCCTAGGAACTGGCTTCCTGGACCCTGTTACCGCCAGCAGAGAGTC TCAAMAMMAVNSRVCSRSAACAACAACAGTRASTTCTCCTGGMMAGGA GCTACCAAGTACCACCTCAATGGCAGAGACTCTCTGGTGAATCCCGGA CCAGCTATGGCAAGCCACRRGGACRRCRMSRRSARSTTTTTTCCTCAGA GCGGGGTTCTCATCTTTGGGAAGSAARRCRSCRVSRVARVCR, ATRYCGMSNHCRVMVRSGTCATGATTACAGACGAAGAGGAGATCTGGA C (SEQ ID Nº: 266 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1724), TGGGACAATGGCGGTCGTCTCTCAGAGTTKTKKT (SEQ ID Nº: 267

do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1725), AGAGGACCKKTCCTCGATGGTTCATGGTGGAGTTA (SEQ ID Nº: 268 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1726), CCACTTAGGGCCTGGTCGATACCGTTCGGTG (SEQ ID Nº: 269 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1727), e TCTCGCCCCAAGAGTAGAAACCCTTCSTTYYG (SEQ ID Nº: 270 do documento US20160369298; neste pedido SEQ ID Nº: 1728).

[0073] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode compreender um peptídio vetorizante de célula ocular tal como descrito na Publicação de Patente Internacional WO2016134375, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação SEQ ID Nº: 9, e SEQ ID Nº:10 do documento WO2016134375. Além disso, qualquer um dos peptídios vetorizantes ou aminoácidos de célula ocular descritos no documento WO2016134375 pode ser inserido em qualquer sorotipo do AAV parental, tal como, porém sem limitação, AAV2 (SEQ ID Nº:8 do documento WO2016134375; neste pedido SEQ ID Nº: 1729), ou AAV9 (SEQ ID Nº: 11 do documento WO2016134375; neste pedido SEQ ID Nº: 1730). Em algumas modalidades, modificações, tais como inserções, são feitas em proteínas de AAV2 em P34-A35, T138-A139, A139-P140, G453- T454, N587- R588, e/ou R588-Q589. Em certas modalidades, as inserções são feitas em D384, G385, 1560, T561, N562, E563, E564, E565, N704, e/ou Y705 de AAV9. O peptídio vetorizante de célula ocular pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das seguintes sequências de aminoácidos, GSTPPPM (SEQ ID Nº: 1 do documento WO2016134375; neste pedido SEQ ID Nº: 1731), ou GETRAPL (SEQ ID Nº: 4 do documento WO2016134375; neste pedido SEQ ID Nº: 1732).

[0074] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser modificado da maneira descrita na Publicação Norte-Americana US

20170145405 cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. Sorotipos de AAV podem incluir AAV2 modificado (por exemplo, modificações em Y444F, Y500F, Y730F e/ou S662V), AAV3 modificado (por exemplo, modificações em Y705F, Y731F e/ou T492V), e AAV6 modificado (por exemplo, modificações em S663V e/ou T492V).

[0075] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode ser modificado da maneira descrita na Publicação Internacional WO2017083722 cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. Sorotipos de AAV podem incluir AAV1 (Y705+731F+T492V), AAV2 (Y444+500+730F+T491V), AAV3 (Y705+731F), AAV5, AAV 5(Y436+693+719F), AAV6 (VP3 variante Y705F/Y731F/T492V), AAV8 (Y733F), AAV9, AAV9 (VP3 variante Y731F), e AAV10 (Y733F).

[0076] Em algumas modalidades, o sorotipo de AAV pode compreender, tal como descrito na Publicação de Patente Internacional WO2017015102, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, um epítopo geneticamente manipulado compreendendo os aminoácidos SPAKFA (SEQ ID Nº: 24 do documento WO2017015102; neste pedido SEQ ID Nº: 1733) ou NKDKLN (SEQ ID Nº:2 do documento WO2017015102; neste pedido SEQ ID Nº: 1734). O epítopo pode ser inserido na região dos aminoácidos 665 a 670 com base na numeração do capsídeo VP1 de AAV8 (SEQ ID Nº:3 do documento WO2017015102) e/ou dos resíduos 664 a 668 de AAV3B (SEQ ID Nº:3).

[0077] Em uma modalidade, o sorotipo de AAV pode ser, ou pode ter uma sequência tal como descrito na Publicação de Patente Internacional WO2017058892, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência, tal como, porém sem limitação, variantes de AAV com proteínas capsulares que podem compreender uma substituição em um ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, ou 7) dos resíduos

aminoacídicos 262-268, 370-379, 451 -459, 472-473, 493-500, 528-534, 547-552, 588- 597, 709-710, 716-722 de AAV1, em qualquer combinação, ou nos resíduos aminoacídicos equivalentes em AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, AAVrh8, AAVrh10, AAVrh32.33, AAV bovino ou AAV aviário. A substituição aminoacídica pode ser, porém sem limitação, qualquer i,a das sequências de aminoácidos descritas no documento WO2017058892. Em uma modalidade, o AAV pode compreender uma substituição aminoacífica nos resíduos 256L, 258K, 259Q, 261S, 263A, 264S, 265T, 266G, 272H, 385S, 386Q, S472R, V473D, N500E 547S, 709A, 710N, 716D, 717N, 718N, 720L, A456T, Q457T, N458Q, K459S, T492S, K493A, S586R, S587G, S588N, T589R e/ou 722T de AAV1 (SEQ ID Nº: I do documento WO2017058892) em qualquer combinação, 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 e/ou 710R de AAV5 (SEQ ID Nº:5 do documento WO2017058892) em qualquer combinação, 248R, 316V, 317Q, 318D, 319S, 443N, 530N, 531S, 532Q 533P, 534A, 535N, 540A, 541 T, 542Y, 543L, 545G, 546N, 697Q, 704D, 706T, 708E, 709Y e/ou 710R de AAV5 (SEQ ID Nº: 5 do documento WO2017058892) em qualquer combinação, 264S, 266G, 269N, 272H, 457Q, 588S e/ou 589I de AAV6 (SEQ ID Nº:6 WO2017058892) em qualquer combinação, 457T, 459N, 496G, 499N, 500N, 589Q, 590N e/ou 592A de AAV8 (SEQ ID Nº: 8 WO2017058892) em qualquer combinação,451I, 452N, 453G, 454S, 455G, 456Q, 457N e/ou 458Q de AAV9 (SEQ ID Nº: 9 WO2017058892) em qualquer combinação. Em algumas modalidades, o AAV pode incluir uma sequência de aminoácidos nas posições 155, 156 e 157 de VP1 ou nas posições 17, 18, 19 e 20 de VP2, tal como

descrito na Publicação Internacional N° WO 2017066764, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência. As sequências de aminoácidos podem ser, porém sem limitação, N-S-S, S-X-S, S-S-Y, N-X-S, N-S-Y, S-X-Y e N-X-Y, onde N, X e Y são, porém sem limitação, independentemente aminoácidos diferentes de serina, ou diferentes de treonina, onde o AAV pode ser, porém sem limitação, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 e AAV12. Em algumas modalidades, o AAV pode incluir uma deleção de pelo menos um aminoácido nas posições 156, 157 ou 158 de VP1 ou nas posições 19, 20 ou 21 de VP2, onde o AAV pode ser, porém sem limitação, AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11 e AAV12.

Componente do Genoma Viral: Repetições Terminais Invertidas (ITRs)

[0078] As partículas de AAV da presente invenção compreendem um genoma viral com pelo menos uma região de ITR e uma região de carga útil. Em uma modalidade, o genoma viral tem duas ITRs. Estas duas ITRs flanqueiam a região de carga útil nas extremidades 5' e 3'. As ITRs funcionam como origens de replicação compreendendo sítios de reconhecimento para replicação. As ITRs compreendem regiões de sequência que podem ser complementares e dispostas de forma simétrica. As ITRs incorporadas nos genomas virais da invenção podem ser compreendidos de sequências de polinucleotídeos de ocorrência natural ou sequências de polinucleotídeos derivadas de forma recombinante.

[0079] As ITRs podem ser derivadas do mesmo sorotipo que o capsídeo, selecionado dentre qualquer um dos sorotipos listados na Tabela 1, ou um derivado dos emsmos. A ITR pode ser de um sorotipo diferente do capsídeo. Em uma modalidade, a partícula de AAV tem mais de uma ITR. Em um exemplo não limitativo, a partícula de AAV tem um genoma viral compreendendo duas ITRs. Em uma

modalidade, as ITRs são do mesmo sorotipo uma da outra. Em uma outra modalidade, as ITRs são de sorotipos diferentes. Exemplos não limitativos incluem zero, uma ou ambas as ITRs tendo o mesmo sorotipo que o capsídeo. Em uma modalidade, ambas as ITRs do genoma viral da partícula de AAV são ITRs de AAV2.

[0080] Independentemente, cada ITR pode ter cerca de 100 a cerca de 150 nucleotídeos de comprimento. Uma ITR pode ter cerca de 100-105 nucleotídeos de comprimento, 106-110 nucleotídeos de comprimento, 111-115 nucleotídeos de comprimento, 116-120 nucleotídeos de comprimento, 121-125 nucleotídeos de comprimento, 126-130 nucleotídeos de comprimento, 131-135 nucleotídeos de comprimento, 136-140 nucleotídeos de comprimento, 141-145 nucleotídeos de comprimento ou 146- 150 nucleotídeos de comprimento. Em uma modalidade, as ITRs têm 140-142 nucleotídeos de comprimento. Exemplos não limitativos de comprimento de ITR são 102, 140, 141, 142, 145 nucleotídeos de comprimento, e aqueles tendo pelo menos 95% de identidade com o mesmo.

Componente do Genoma Viral: Promotores

[0081] Em uma modalidade, a região de carga útil do genoma viral compreende pelo menos um elemento para melhorar a especificidade e a expressão alvo do transgene (vide, por exemplo, Powell et al. Viral Expression Cassette Elements to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy, 2015; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência). Exemplos não limitativos de elementos para melhorar a especificidasde e a expressão do transgene alvo incluem promotores, miRNAs endógenos elementos reguladores pós-transcricionais (PREs), sequências sinal de poliadenilação (PoliA) e "enhancers" a montante (USEs), "enhancers" de CMV e íntrons.

[0082] Um especialista na técnica deve reconhecer que a

expressão dos polipeptídios da invenção em uma célula-alvo pode requerer um promotor específico, incluindo, porém sem limitação, um promotor que é tecido-específico, ou ciclo celular-específico induzível e específico da espécie, (Parr et al., *Nat. Med.*3:1145- 9 (1997); cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[0083] Em uma modalidade, o promotor é considerado eficiente quando ele induz a expressão dos polipeptídios codificados na região de carga útil do genoma viral da partícula de AAV. Como um exemplo não limitativo, esse polipeptídio é AADC.

[0084] Em uma modalidade, o promotor é um promotor considerado eficiente quando ele induz a expressão na célula na célula sendo direcionada.

[0085] Em uma modalidade, o promotor é um promotor que tem um tropismo para a célula sendo direcionada.

[0086] Em uma modalidade, o promotor induz a expressão da carga útil por um período de tempo nos tecidos-alvo. A expressão induzida por um promotor pode ser um período de 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 1 semana, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias, duas semanas, 15 dias, 16 dias, 17 dias, 18 dias, 19 dias, 20 dias, 3 semanas, 22 dias, 23 dias, 24 dias, 25 dias, 26 dias, 27 dias, 28 dias, 29 dias, 30 dias, 31 dias, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 7 anos, 8 anos, 9 anos, 10 anos ou mais de 10 anos. A expressão pode ser por 1-5 horas, 1-12 horas, 1-2 dias, 1-5 dias, 1-2 semanas, 1-3 semanas, 1-4

semanas, 1-2 meses, 1-4 meses, 1-6 meses, 2-6 meses, 3-6 meses, 3-9 meses, 4-8 meses, 6-12 meses, 1-2 anos, 1-5 anos, 2-5 anos, 3-6 anos, 3-8 anos, 4-8 anos ou 5-10 anos. Como um exemplo não limitativo, o promotor é um promotor fraco para expressão ininterrupta de uma carga útil nos tecidos nervosos.

[0087] Em uma modalidade, o promotor induz a expressão dos polipeptídios da invenção por pelo menos 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos 4 anos, 5 anos, 6 anos, 7 anos, 8 anos, 9 anos, 10 anos, 11 anos, 12 anos, 13 anos, 14 anos, 15 anos, 16 anos, 17 anos, 18 anos, 19 anos, 20 anos, 21 anos, 22 anos, 23 anos, 24 anos, 25 anos, 26 anos, 27 anos, 28 anos, 29 anos, 30 anos, 31 anos, 32 anos, 33 anos, 34 anos, 35 anos, 36 anos, 37 anos, 38 anos, 39 anos, 40 anos, 41 anos, 42 anos, 43 anos, 44 anos, 45 anos, 46 anos, 47 anos, 48 anos, 49 anos, 50 anos, 55 anos, 60 anos, 65 anos, ou mais de 65 anos.

[0088] Os promotores podem ser de ocorrência natural ou não natural. Exemplos não limitativos de promotores incluem promotores virais, promotores vegetais e promotores de mamíferos. Em algumas modalidades, os promotores podem ser promotores humanos. Em algumas modalidades, o promotor pode ser truncado.

[0089] Promotores que induzem ou promovem a expressão na maioria dos tecidos incluem, porém sem limitação, subunidade 1α do fator de elongação humano (EF1α), de reforço e/ou promotor precoce imediato de citomegalovírus (CMV), β-actina de galinha (CBA) e seu derivado CAG, β glucuronidase (GUSB), ou ubiquitina C (UBC). Elementos de expressão tecido-específicos podem ser usados para restringir a expressão a certos tipos de célula, tais como, porém sem limitação, promotores músculo-específicos, promotores de células B, promotores de monócitos, promotores de leucócitos, promotores de

macrófagos, promotores de células acinares pancreáticas, promotores de células endoteliais, promotores de tecidos pulmonares, promotores de astrócitos, ou promotores do sistema nervoso que podem ser usados para restringir a expressão para neurônios, astrócitos ou oligodendrócitos.

[0090] Exemplos não limitativos de promotores músculo-específicos incluem promotor creatina quinase muscular (MCK) de mamífero, promotor desmina (DES) de mamífero, promotor troponina I (TNNI2) de mamífero, e alfa-actina esquelética (ASKA) de mamífero (vide, por exemplo, Publicação de Patente Norte-Americana US 20110212529, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[0091] Exemplos não limitativos de elementos de expressão tecido-específicos para neurônios incluem os promotores enolase neurônio-específica (NSE), fator de crescimento de derivados plaquetários (PDGF), cadeia B do fator de crescimento de derivados plaquetários (PDGF-β), sinapsins (Syn), proteína de ligação 2 de metil-CpG 2 (MeCP2), proteína quinase II dependente de Ca^{2+}/calmodulina (CaMKII), receptor 2 de glutamato metabotrópico (mGluR2), neurofilamento leve (NFL) ou pesado (NFH), minigene de β-globina nβ2, preproencefalina (PPE), encefalina (Enk) e transportador 2 de aminoácidos excitativos (EAAT2). Exemplos não limitativos de elementos de expressão tecido-específicos para astrócitos incluem os promotores proteína ácida fibrilar glial (GFAP) e EAAT2. um exemplo não limitativo de um elemento de expressão tecido-específico para oligodendrócitos inclui o promotor proteína básica da mielina (MBP).

[0092] Em uma modalidade, o promotor pode ter menos de 1 kb. O promotor pode ter um comprimento de 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530,

540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800 ou mais de 800 nucleotídeos. O promotor pode ter um comprimento entre 200-300, 200-400, 200-500, 200-600, 200-700, 200-800, 300-400, 300-500, 300-600, 300-700, 300-800, 400-500, 400-600, 400-700, 400-800, 500-600, 500-700, 500-800, 600-700, 600-800 ou 700-800.

[0093] Em uma modalidade, o promotor pode ser uma combinação de dois sou mais componentes dos mesmos promotores de partida ou parentais ou de diferentes promotores de partida ou parentais tal como, porém sem limitação, CMV e CBA. Cada componente pode ter um comprimento de 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800 ou mais de 800. Cada componente pode ter um comprimento entre 200-300, 200-400, 200-500, 200-600, 200-700, 200-800, 300-400, 300-500, 300-600, 300-700, 300-800, 400-500, 400-600, 400-700, 400-800, 500-600, 500-700, 500-800, 600-700, 600-800 ou 700-800. Em uma modalidade, o promotor é uma combinação de uma sequência de reforço de CMV de 382 nucleotídeos e uma sequência promotora de CBA de 260 nucleotídeos.

[0094] Em uma modalidade, o genoma viral compreende um promotor ubíquo. Exemplos não limitativos de promotores ubíquos incluem CMV, CBA (incluindo os derivados CAG, CBh, etc.), EF- 1α, PGK, UBC, GUSB (hGBp), e UCOE (promotor de HNRPA2B1-CBX3).

[0095] Yu et al. (Molecular Pain 2011, 7:63; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) avaliaram a expressão de eGFP sob os promotores CAG, EFIα, PGK e UBC em células DRG de rato e células DRG primárias usando vetores lentivirais e verificaram que o

UBC apresentava expressão mais fraca que os outros 3 promotores e apenas 10-12% de expressão glial foram observados para todos os promotores. Soderblom et al. (E. Neuro 2015; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) avaliaram a expressão de eGFP em AAV8 com os promtores CMV e UBC e em AAV2 com o promotor CMV depois de injeção no córtex motor. Administração intranasal de um plasmídeo contendo um promotor UBC ou EFIα apresentou uma expressão sistemática nas vias aéreas maior que a expressão om o promtor CMV (vide, por exemplo, Gill et al., Gene Therapy 2001, Vol. 8, 1539-1546; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência). Husain et al. (Gene Therapy 2009; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) avaliaram um construto HβH com um promotor hGUSB, um promotor HSV-1LAT e um promotor NSE e constataram que o construto HβH apresentava expressão mais fraca que NSE no cérebro de camundongos. Passini e Wolfe (J. Virol. 2001, 12382-12392, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) avaliaram os efeitos de longo prazo do vetor de HβH subsquente a uma injeção intraventricular em camundongos neonatais e constataram que houve expressão sistemática por pelo menos 1 ano. Expressão baixa em todas as regiões do cérebro foi observada por Xu et al. (Gene Therapy 2001, 8, 1323-1332; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) quando os promotores NFL e NFH foram usados quando comparada com os CMV-lacZ, CMV-luc, EF, GFAP, hENK, nAChR, PPE, PPE + wpre, NSE (0.3 kb), NSE (1.8 kb) e NSE (1.8 kb + wpre). Xu et al. observaram que a atividade promotora em ordem decrescente foi NSE (1.8 kb), EF, NSE (0.3 kb), GFAP, CMV, hENK, PPE, NFL e NFH. NFL é um promotor de 650 nucleotídeos e NFH é um promotor de 920 nucleotídeos que estão, ambos, ausentes no fígado, mas o NFH é abundante nos neurônios proprioceptivos sensoriais, no cérebro e no cordão espinhal e o NFH

está presente no coração. SCN8A é um promotor de 470 nucleotídeos que é expresso em todo o DRG, cordão espinhal e cérebro com expressão particularmente alta observada nos neurônios hipocampais e células Purkinje cerebelares, córtex, tálamo, e hipotálamo (vide, por exemplo, Drews et al. *Identification of evolutionary conserved, functional noncoding elements in the a região promotora of the sodium channel gene SCN8A,* Mamm Genome (2007) 18:723-731; e Raymond et al. *Expression of Alternatively Spliced Sodium Channel α-subunit genes,* Journal of Biological Chemistry (2004) 279(44) 46234- 46241; a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência).

[0096] Qualquer um dos promotores ensinados por Yu, Soderblom, Gill, Husain, Passini, Xu, Drews ou Raymond mencionados acima pode ser usado na presente invenção.

[0097] Em uma modalidade, o promotor não é específico para célula.

[0098] Em uma modalidade, o promotor é um promotor ubiquitina c (UBC). O promotor UBC pode ter um tamanho de 300-350 nucleotides. Como um exemplo não limitativo, the UBC promoter é 332 nucleotídeos.

[0099] Em uma modalidade, o promotor é um promotor β-glucuronidase (GUSB). O promotor GUSB pode ter um tamanho de 350-400 nucleotídeos. Como um exemplo não limitativo, o promotor GUSB tem 378 nucleotídeos.

[00100] Em uma modalidade, o promotor é um promotor leve neurofilamentar (NFL). O promotor NFL pode ter um tamanho de 600-700 nucleotídeos. Como um exemplo não limitativo, o promotor NFL tem 650 nucleotídeos.

[00101] Em uma modalidade, o promotor é um promotor neurofilamenar (NFH). O promotor NFH pode ter um tamanho de 900-

950 nucleotídeos. Como um exemplo não limitativo, o promotor NFH tem 920 nucleotídeos.

[00102] Em uma modalidade, o promotor é um promotor SCN8A. O promotor SCN8A pode ter um tamanho de 450-500 nucleotídeos. Como um exemplo não limitativo, o promotor SCN8A tem 470 nucleotídeos.

[00103] Em uma modalidade, o promotor é um promotor frataxina (FXN). O promotor FXN também pode ser chamado de promotor FRDA.

[00104] Em uma modalidade, o promotor é um promotor fosfoglicerato quinase 1 (PGK).

[00105] Em uma modalidade, o promotor é um promotor β-actina de galinha (CBA).

[00106] Em uma modalidade, o promotor é um promotor citomegalovírus (CMV).

[00107] Em uma modalidade, o promotor é um promotor H1.

[00108] Em uma modalidade, o promotor é um promotor geneticamente manipulado.

[00109] Em uma modalidade, o promotor é um promotor muscular hepático ou esquelético. Exemplos não limitativos de promotores hepáticos incluem α-1-antitripsina humana (hAAT) e globulina de ligação de tiroxina (TBG). Exemplos não limitativos de promotores musculares esqueléticos incluem Desmin, MCK ou C5-12 sintético.

[00110] Em uma modalidade, o promotor é um promotor RNA pol III. Como um exemplo não limitativo, o promotor RNA pol III é U6. Como um exemplo não limitativo, o promotor RNA pol III é H1.

[00111] Em uma modalidade, o genoma viral compreende dois promotores. Como um exemplo não limitativo, os promotores são um promotor EF1α e um promotor CMV.

[00112] Em uma modalidade, o genoma viral compreende um elemento de reforço, um promotor e/ou um íntron 5'UTR. O elemento de reforço, neste pedido também chamado de de reforço, pode ser, porém sem limitação, umde reforço de CMV, o promotor pode ser, porém sem limitação, um promotor CMV, CBA, UBC, GUSB, NSE, Sinapsina, MeCP2, e GFAP e o 5'UTR/íntron pode ser, porém sem limitação, SV40, e CBA-MVM. Como um exemplo não limitativo, o de reforço, o promotor e/ou o íntron usados em combinação podem ser: (1) de reforço CMV, promotor CMV, íntron SV40 5'UTR; (2) de reforço CMV, promotor CBA, íntron SV 40 5'UTR; (3) de reforço CMV, promotor CBA, íntron CBA-MVM 5'UTR; (4) promotor UBC; (5) promotor GUSB; (6) promotor NSE; (7) promotor Sinapsina; (8) promotor MeCP2 e (9) promotor GFAP.

[00113] Em uma modalidade, o genoma viral compreende um promotor geneticamente manipulado.

[00114] Em uma outra modalidade, o genoma viral compreende um promoter oriundo de uma proteína exppressa naturalmente.

[00115] Em uma modalidade, uma região localiza-se aproximadamente ~5 kb a montante do primeiro éxon da carga útil para permitir expressão da carga útil com o promotor. (vide, por exemplo, Puspasari et al. *Long Range Regulation of Human FXN Gene Expression*, PLOS ONE, 2011; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência; uma região de 17 bp localiza-se aproximadamente 4,9 kb a montante do primeiro éxon do gene frataxina para permitir expressão com o promotor FRDA).

[00116] Em uma modalidade, o genoma vetorial pode compreender um promotor tal como, porém sem limitação, CMV ou U6. Como um exemplo não limitativo, o promotor para as partículas de AAV compreendendo a carga útil da presente invenção é um promotor CMV. Como um outro exemplo não limitativo, o promotor para as

partículas de AAV compreendendo a carga útil da presente invenção é um promotor U6.

[00117] Em uma modalidade, o genoma vetorial pode compreender um promotor CMV e um promotor U6.

[00118] Em uma modalidade, o genoma vetorial pode compreender um promotor CBA.

Componente do Genoma Viral: Regiões não Transladadas (UTRs)

[00119] Por definição, as regiões não transladadas do tipo selvagem (UTRs) de um gene são transcritas, mas não transladadas. De modo geral, a 5' UTR começa no sítio de iníciação de transcrição e termina no códon inicial e a 3' UTR começa imediatamente após o códon de termiançãoe continua até o sinal de terminação para transcrição.

[00120] Características tipicamente encontradas em genes expressos em abundância de órgãos alvos específicos podem ser geneticamente manipulados em UTRs para melhorar a estabilidade e a produção de proteínas. Como um exemplo não limitativo, uma 5' UTR de mRNA normalmente expressa no fígado (por exemplo, albumina, amiloide sérica A, Apolipoproteína A/B/E, transferrina, alfa fetoproteína, eritropoietina, ou Fator VIII) pode ser usada nos genoma virals das partículas de AAV da invenção para melhorar a expressão em linhagens de células hepáticas ou no fígado.

[00121] Mesmo sem querermos nos ater à teoria, regiões nã transladadas 5' do tipo selvagem (UTRs) incluem aspectos que desempenham papéis na iniciação da translação. Sequências Kozak, que comumente são conhecidas por estarem envolvidas no processo pelo qual o ribossoma inicia a translação de muitos genes, usualmente estão inluídas nas 5' UTRs. As sequências Kozak possuem o CCR(A/G)CCAUGG de consenso, onde R é uma purina (adenina ou guanina) três bases a montante do códon inicial (ATG), que é seguido por outro 'G'.

[00122] Em uma modalidade, a 5'UTR no genoma viral inclui uma sequência Kozak.

[00123] Em uma modalidade, a 5'UTR no genoma viral não inclui uma sequência Kozak.

[00124] Mesmo sem querermos nos ater à teoria, sabe-se que as 3' possuem trechos de Adenosinas e Uridinas embutidos nas mesmas. Estas assinaturas ricas em AU são particularmente prevalentes em genes com taxa de turnover altas. Com base em suas características de sequência e propriedades funcionais, os elementos ricos em AU (AREs) podem ser separados em três classes (Chen et al, 1995, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência): AREs Classe I, tal como, porém sem limitação, c-Myc e MyoD, contêm várias cópias dispersas de um motivo AUUUA nas regiões ricas em U. AREs Classe II, tal como, porém sem limitação, GM-CSF e TNF-a, possuem dois ou mais nonâmeros UUAUUUA(U/A)(U/A) sobrepostos. AREs Classe III, tal como, porém sem limitação, c-Jun e Myogenin, são menos bem definidos. Essas regiões ricas em U não contêm um motivo AUUUA. Sabe-se que a maioria das proteínas que se ligam aos AREs desestabilizam o mensageiro, enquanto que já foi documento que membros da família ELAV, mais ntavelmente HuR, aumentam a estabilidade do mRNA. HuR liga-se aos AREs de todas as três classes. A manipulação genética de sítios de ligação específicos para HuR na 3' UTR de moléculas de ácido nucleico levará à ligação de HuR e, assim, a estabilização da mensagem *in vivo*.

[00125] A introdução, remoção ou modificação elementos de ricos em AU (AREs) na 3' UTR podem ser usadas para modular a estabilidade de polinucleotídeos. Ao manipular geneticamente polinucleotídeos específicos, por exemplo, é possível introduzir regiões de cargas pesadas de genomas virais, uma ou mais cópias de um ARE para deixar os polinucleotídeos menos estáveis e assim reduzir a

translação e diminuir a produção da proteína resultante. Da mesma forma, os AREs podem ser identificados e removidos ou mutados para aumentar a estabilidade intracelular e assim aumentar a translação e a produção da proteína resultante.

[00126] Em uma modalidade, a 3' UTR do genoma viral pode incluir uma sequência de oligo(dT) para adição modelada de uma cauda de poli-A.

Em uma modalidade, o genoma viral pode incluir pelo menos uma semente, sítio de ligação ou sequência completa de miRNA microRNAs (ou miRNA ou miR) são RNAs não codificadores de 19-25 nucleotídeo que se ligam aos sítios de alvos ds ácidos nucleicos e infra-regulam a expressão gênica por meio de redução da estabilidade da molécula de ácido nucleico ou inibição da translação. Uma sequência de microRNA compreende uma região de "semente", iisto é, uma sequência na região das posições 2-8 do microRNA maduro, sequência esta que apresenta complementaridade de Watson-Crick perfeita para a sequência de miRNA alvo do ácido nucleico.

[00127] Em uma modalidade, o genoma viral pode ser manipulado geneticamente para incluir, alterar ou remover pelo menos um sítio de ligação, sequência ou região de semente de miRNA

Qualquer UTR de qualquer gene conhecido no estado da técnica pode ser incorporado no genoma viral da partícula de AAV. Estas UTRs, ou porções das mesmas, podem ser colocadas na mesma orientação que no gene a partir do qual elas foram selecionadas ou elas podem ter a orientação ou a localização alteradas. Em uma modalidade, a UTR usada no genoma viral da partícula de AAV pode ser invertida, encurtada, aumentada, feita com uma ou mais outras 5' UTRs ou 3' UTRs conhecidas na técnica. Conforme usado neste pedido, o termo "alterada" quando se refere a uma UTR, significa que a UTR fora alterada de alguma maneira em relação a uma sequência de

referência, por exemplo, uma 3' ou 5' UTR pode ser alterada em relação a uma UTR do tipo selvagem ou nativa por alteração na orientação ou localização como ensinado acima ou pode ser alterada pela inclusão de nucleotídeos adicionais, deleção de nucleotídeos, permuta ou transposição de nucleotídeos.

[00128] Em uma modalidade, o genoma viral da partícula de AAV compreende pelo menos uma UTR artificial que não é uma variante de uma UTR do tipo selvagem.

[00129] Em uma modalidade, o genoma viral da partícula de AAV compreende UTRs que foram selecionadas de uma família de transcritos cujas proteínas compartilham uma função, estrutura, característica ou propriedade comum.

Componente do Genoma Viral: Sequência de Poliadenilação

[00130] Em uma modalidade, o genoma viral das partículas de AAV da presente invenção compreendem pelo menos uma sequência de poliadenilação.

[00131] O genoma viral da partícula de AAV may compreender uma sequência de poliadenilação entre a extremidade 3' da sequência codificadora de carga útil e a extremidade 5' da 3'ITR.

[00132] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação ou "sequência de poliA" pode variar de ausente a cerca de 500 nucleotídeos de comprimento.

[00133] A sequência de poliadenilação podeter, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124,

125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, e 500 nucleotídeos de comprimento.

[00134] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 50-100 nucleotídeos de comprimento.

[00135] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 50-150 nucleotídeos de comprimento.

[00136] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 50-160 nucleotídeos de comprimento.

[00137] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 50-200 nucleotídeos de comprimento

[00138] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 60-100 nucleotídeos de comprimento.

[00139] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 60-150 nucleotídeos de comprimento.

[00140] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 60-160 nucleotídeos de comprimento.

[00141] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 60-200 nucleotídeos de comprimento

[00142] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 70-100 nucleotídeos de comprimento.

[00143] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 70-150 nucleotídeos de comprimento.

[00144] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 70-160 nucleotídeos de comprimento.

[00145] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 70-200 nucleotídeos de comprimento.

[00146] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 80-100 nucleotídeos de comprimento.

[00147] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 80-150 nucleotídeos de comprimento.

[00148] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 80-160 nucleotídeos de comprimento.

[00149] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 80-200 nucleotídeos de comprimento.

[00150] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 90-100 nucleotídeos de comprimento.

[00151] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 90-150 nucleotídeos de comprimento.

[00152] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 90-160 nucleotídeos de comprimento.

[00153] Em uma modalidade, a sequência de poliadenilação tem 90-200 nucleotídeos de comprimento.

Componente do Genoma Viral: Íntrons

[00154] Em uma modalidade, a região de carga útil compreende pelo menos um elemento para melhorar a expressão tal como um ou mais íntrons ou porções dos mesmos. Exemplos não limitativos de íntrons incluem MVM (67-97 bps), íntron 1 truncado de F. IX (300 bps), β-globina SD/aceptor de emenda de cadeia pesada de imunoglobulina (250 bps), doador de emenda de adenovírus/aceptor de emenda de imunoglobina (500 bps), doador de emenda tardio/aceptor de emenda de SV40 (19S/16S) (180 bps) e doador de emenda de adenovírus híbrido/aceptor de emenda de IgG (230 bps).

[00155] Em uma modalidade, o íntron ou porção de íntron pode ter 100-500 nucleotídeos de comprimento. O íntron pode ter um comprimento de 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 ou 500.

[00156] O íntron pode ter um comprimento entre 80-100, 80-120, 80-140, 80-160, 80-180, 80-200, 80-250, 80-300, 80-350, 80-400, 80-450, 80-500, 200-300, 200-400, 200-500, 300-400, 300-500, ou 400-500.

[00157] Em uma modalidade, o genoma vetorial compreende pelo menos um elemento para melhorar a especificidade e a expressão

alvo do transgene (vide, por exemplo, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elements to Improve Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) tal como um íntron. Exemplos não limitativos de íntrons incluem MVM (67-97 bps), íntron 1 truncado de F. IX (300 bps), β-globina SD/aceptor de emenda de cadeia pesada de imunoglobulina (250 bps), doador de emenda de adenovírus/aceptor de emenda de imunoglobina (500 bps), doador de emenda tardio/aceptor de emenda de SV40 (19S/16S) (180 bps) e doador de emenda de adenovírus híbrido/aceptor de emenda de IgG (230 bps).

[00158] Em uma modalidade, o íntron pode ter 100-500 nucleotídeos de comprimento. O íntron pode ter um comprimento de 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 ou 500 o íntron pode ter um comprimento entre 80-100, 80-120, 80-140, 80-160, 80-180, 80-200, 80-250, 80-300, 80-350, 80-400, 80-450, 80-500, 200-300, 200-400, 200-500, 300-400, 300-500, ou 400-500.

Componente do Genoma Viral: Sequência de carga

[00159] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma ou mais sequências de carga.

[00160] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma ou mais sequências de enchimento para que o comprimento do genoma viral tenha o tamanho ótimo para embalagem. Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento para que o comprimento do genoma viral seja cerca de 2,3 kb. Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento para que o comprimento do genoma viral seja cerca de 4,6 kb.

[00161] Em uma modalidade, o genoma viral é um genoma viral de cordão simples (ss) e compreende uma ou mais sequências de enchimento que têm um comprimento entre cerca de 0,1 kb - 3,8 kb, tal como, porém sem limitação, 0,1 kb, 0,2 kb, 0,3 kb, 0,4 kb, 0,5 kb, 0,6 kb, 0,7 kb, 0,8 kb, 0,9 kb, 1 kb, 1,1 kb, 1,2 kb, 1,3 kb, 1,4 kb, 1,5 kb, 1,6 kb, 1,7 kb, 1,8 kb, 1,9 kb, 2 kb, 2,1 kb, 2,2 kb, 2,3 kb, 2,4 kb, 2,5 kb, 2,6 kb, 2,7 kb, 2,8 kb, 2,9 kb, 3 kb, 3,1 kb, 3,2 kb, 3,3 kb, 3,4 kb, 3,5 kb, 3,6 kb, 3,7 kb, ou 3,8 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 3,1 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 2,7 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,8 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,4 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento de cada sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,8 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento de cada sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,4 kb.

[00162] Em uma modalidade, o genoma viral é um genoma viral autocomplementar (sc) e compreende uma ou mais sequências de enchimento que têm um comprimento entre cerca de 0,1 kb – 1,5 kb, tal como, porém sem limitação, 0,1 kb, 0,2 kb, 0,3 kb, 0,4 kb, 0,5 kb, 0,6 kb, 0,7 kb, 0,8 kb, 0,9 kb, 1 kb, 1,1 kb, 1,2 kb, 1,3 kb, 1,4 kb, ou 1,5 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,8 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento total da sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,4 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento de cada sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,8 kb. Como um exemplo não limitativo, o comprimento de cada sequência de enchimento no genoma vetorial é 0,4 kb.

[00163] Em uma modalidade, o genoma viral compreende qualquer porção de uma sequência de carga. O genoma viral pode compreender 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% de uma sequência de carga.

[00164] Em uma modalidade, o genoma viral é um genoma viral de cordão simples (ss) e compreende uma ou mais sequências de enchimento para que o comprimento do genoma viral seja cerca de 4,6 kb. Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR. Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 5' para uma sequência promotora.

[00165] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00166] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 5' para a sequência de a 3' ITR.

[00167] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de carga, e a sequência de enchimento fica localizada entre duas sequências de íntrons.

[00168] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de carga, e a sequência de enchimento fica localizada em uma sequência de íntron.

[00169] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR e a segunda

sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00170] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 5' para uma sequência promotora e a segunda sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00171] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR e a segunda sequência de enchimento fica localizada 5' para a sequência de 5' ITR.

[00172] Em uma modalidade, o genoma viral é um genoma viral autocomplementar (sc) e compreende uma ou mais sequências de enchimento para que o comprimento do genoma viral seja cerca de 2,3 kb.

[00173] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR.

[00174] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 5' para uma sequência promotora.

[00175] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00176] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de enchimento e a sequência de enchimento fica localizada 5' para a sequência de a 3' ITR.

[00177] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral

compreende pelo menos uma sequência de carga, e a sequência de enchimento fica localizada entre duas sequências de íntrons.

[00178] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende pelo menos uma sequência de carga, e a sequência de enchimento fica localizada em uma sequência de íntron.

[00179] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR e a segunda sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00180] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 5' para uma sequência promotora e a segunda sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de sinal de poliadenilação.

[00181] Como um exemplo não limitativo, o genoma viral compreende duas sequências de carga, e a primeira sequência de enchimento fica localizada 3' para a sequência de 5' ITR e a segunda sequência de enchimento fica localizada 5' para a sequência de 5' ITR.

[00182] Em uma modalidade, o genoma viral pode compreender uma ou mais sequências de enchimento entre uma ou mais regiões do genoma viral.

[00183] Em uma modalidade, a região de enchimento pode estar localizada antes de uma região tal como, porém sem limitação, uma região de carga útil, uma repetição terminal invertida (ITR), uma região promotora, uma região de íntron, uma região de reforço, uma região de sequência de sinal de poliadenilação, uma região de múltiplos sítios de clonagem (MCS), e/ou uma região de éxon.

[00184] Em uma modalidade, a região de enchimento pode estar localizada depois de uma região tal como, porém sem limitação, uma

região de carga útil, uma repetição terminal invertida (ITR), uma região promotora, uma região de íntron, uma região de reforço, uma região de sequência de sinal de poliadenilação, uma região de múltiplos sítios de clonagem (MCS), e/ou uma região de éxon.

[00185] Em uma modalidade, a região de enchimento pode estar localizada antes e depois de uma região tal como, porém sem limitação, uma região de carga útil, uma repetição terminal invertida (ITR), uma região promotora, uma região de íntron, uma região de reforço, uma região de sequência de sinal de poliadenilação, uma região de múltiplos sítios de clonagem (MCS), e/ou uma região de éxon.

[00186] Em uma modalidade, o genoma viral pode compreender uma ou mais sequências de enchimento que bifurca pelo menos one region do genoma viral.

[00187] A região bifurcada do genoma viral pode compreender 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% da região para a 5' da região da sequência de carga.

[00188] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 10% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 90% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00189] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 20% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 80% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00190] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 30% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 70% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00191] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 40% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 60% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00192] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 50% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 50% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00193] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 60% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 40% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00194] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 70% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 30% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00195] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 80% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 20% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00196] Como um exemplo não limitativo, a sequência de enchimento pode bifurcar pelo menos uma região de modo que 90% da região fica localizada 5' para a sequência de enchimento e 10% da região fica localizada 3' para a sequência de carga.

[00197] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da 5' ITR.

[00198] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região promotora.

[00199] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região de carga útil.

[00200] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região de íntron.

[00201] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região de reforço.

[00202] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00203] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região MCS.

[00204] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento depois da região de éxon.

[00205] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região promotora.

[00206] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região de carga útil.

[00207] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região de íntron.

[00208] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região de reforço.

[00209] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00210] Em uma modalidade, o genoma viral compreende a filler sequence antes da região MCS.

[00211] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da região de éxon.

[00212] Em uma modalidade, o genoma viral compreende uma sequência de enchimento antes da 3' ITR.

[00213] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5'

ITR e a região promotora.

[00214] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região de carga útil.

[00215] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região de íntron.

[00216] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região de reforço.

[00217] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00218] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região MCS.

[00219] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a 5' ITR e a região de éxon.

[00220] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a região de carga útil.

[00221] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a região de íntron.

[00222] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a região de reforço.

[00223] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem

limitação, a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00224] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a região MCS.

[00225] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a região de éxon.

[00226] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região promotora e a 3' ITR.

[00227] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a região de íntron.

[00228] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a região de reforço.

[00229] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00230] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a região MCS.

[00231] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a região de éxon.

[00232] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de carga útil e a 3' ITR.

[00233] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de íntron e a região de reforço.

[00234] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00235] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de íntron e a região MCS.

[00236] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de íntron e a região de éxon.

[00237] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de íntron e a 3' ITR.

[00238] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00239] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de reforço e a região MCS.

[00240] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de reforço e a região de éxon.

[00241] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de reforço e a 3' ITR.

[00242] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região MCS.

[00243] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00244] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00245] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região MCS e a região de éxon.

[00246] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região MCS e a 3' ITR.

[00247] Em uma modalidade, a uma sequência de enchimento pode ficar localizada entre duas regiões, tal como, porém sem limitação, a região de éxon e a 3' ITR.

[00248] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00249] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00250] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00251] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00252] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00253] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00254] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00255] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00256] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00257] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00258] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00259] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00260] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00261] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00262] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00263] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00264] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00265] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00266] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00267] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00268] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00269] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00270] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00271] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00272] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00273] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00274] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00275] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região promotora, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00276] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00277] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00278] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00279] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00280] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00281] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00282] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00283] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00284] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00285] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00286] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00287] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00288] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00289] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00290] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00291] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00292] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00293] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00294] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00295] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00296] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00297] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00298] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00299] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00300] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00301] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00302] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00303] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00304] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00305] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00306] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00307] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00308] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00309] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00310] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00311] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00312] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00313] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00314] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00315] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00316] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00317] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00318] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00319] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00320] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00321] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00322] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00323] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00324] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00325] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00326] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00327] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00328] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00329] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00330] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00331] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00332] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00333] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00334] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00335] m uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00336] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00337] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00338] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00339] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00340] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00341] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00342] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00343] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00344] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00345] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00346] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00347] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00348] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00349] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00350] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00351] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00352] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00353] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00354] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00355] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00356] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00357] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00358] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00359] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00360] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00361] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00362] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00363] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00364] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar

localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00365] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00366] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00367] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00368] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00369] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00370] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de

poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00371] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00372] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00373] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00374] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00375] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00376] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00377] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00378] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00379] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00380] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00381] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00382] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00383] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00384] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00385] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00386] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00387] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00388] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00389] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00390] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00391] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00392] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00393] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00394] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00395] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00396] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00397] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00398] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00399] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00400] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00401] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00402] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00403] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00404] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00405] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00406] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00407] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00408] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00409] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00410] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00411] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00412] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00413] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00414] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00415] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00416] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil.

[00417] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron.

[00418] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço.

[00419] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00420] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS.

[00421] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon.

[00422] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a 3' ITR.

[00423] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00424] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00425] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00426] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00427] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00428] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00429] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00430] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00431] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00432] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00433] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00434] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00435] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00436] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00437] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00438] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00439] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00440] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00441] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00442] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00443] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a 5' ITR e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00444] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00445] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00446] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00447] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00448] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00449] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00450] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00451] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00452] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00453] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00454] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00455] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00456] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00457] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00458] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00459] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00460] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00461] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00462] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00463] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00464] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de carga útil, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00465] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00466] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00467] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00468] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00469] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00470] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00471] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00472] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00473] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00474] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00475] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00476] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00477] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00478] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00479] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00480] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00481] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00482] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00483] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00484] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00485] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00486] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00487] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00488] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00489] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00490] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00491] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00492] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00493] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00494] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00495] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00496] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00497] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00498] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00499] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00500] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00501] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00502] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00503] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00504] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00505] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00506] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00507] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00508] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00509] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00510] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00511] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00512] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00513] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00514] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00515] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00516] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00517] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00518] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00519] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00520] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00521] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00522] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00523] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00524] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00525] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00526] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00527] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00528] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00529] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00530] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00531] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00532] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00533] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00534] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00535] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00536] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00537] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00538] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00539] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00540] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00541] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00542] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00543] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00544] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00545] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00546] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00547] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00548] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00549] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00550] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00551] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00552] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00553] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00554] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00555] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00556] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00557] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00558] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00559] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00560] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00561] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00562] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00563] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00564] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00565] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00566] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00567] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00568] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00569] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00570] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron.

[00571] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço.

[00572] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00573] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS.

[00574] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon.

[00575] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a 3' ITR.

[00576] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00577] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00578] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00579] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00580] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00581] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00582] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00583] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00584] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00585] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00586] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00587] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00588] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00589] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00590] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região promotora e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00591] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00592] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00593] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00594] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00595] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00596] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00597] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00598] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00599] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00600] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00601] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00602] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00603] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00604] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00605] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de íntron, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00606] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00607] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00608] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00609] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00610] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00611] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00612] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00613] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00614] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00615] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00616] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00617] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00618] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00619] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00620] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00621] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00622] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00623] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00624] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00625] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00626] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00627] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00628] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00629] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00630] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00631] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode

ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00632] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00633] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00634] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00635] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00636] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00637] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00638] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00639] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00640] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00641] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00642] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00643] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00644] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00645] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00646] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00647] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00648] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00649] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00650] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00651] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00652] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00653] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00654] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00655] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00656] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00657] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00658] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00659] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00660] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00661] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00662] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00663] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00664] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00665] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00666] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço.

[00667] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00668] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS.

[00669] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon.

[00670] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a 3' ITR.

[00671] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00672] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00673] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00674] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00675] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00676] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00677] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00678] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00679] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00680] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de carga útil e a região de 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00681] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00682] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00683] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00684] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00685] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00686] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00687] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00688] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00689] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00690] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de reforço, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00691] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00692] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00693] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00694] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00695] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00696] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de

sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00697] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00698] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00699] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00700] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00701] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00702] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00703] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00704] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00705] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00706] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00707] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00708] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00709] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00710] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00711] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00712] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00713] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00714] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00715] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00716] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00717] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00718] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00719] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00720] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00721] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação.

[00722] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS.

[00723] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon.

[00724] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR.

[00725] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00726] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender

duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00727] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00728] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00729] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00730] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de íntron e 3'ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00731] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00732] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00733] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00734] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00735] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00736] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de sequência de sinal de poliadenilação, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00737] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a

segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00738] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00739] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00740] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00741] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00742] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00743] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a

segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00744] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00745] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00746] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00747] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00748] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00749] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda

sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS.

[00750] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon.

[00751] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR.

[00752] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00753] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00754] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de reforço e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00755] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação

e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00756] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00757] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de MCS, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00758] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00759] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00760] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00761] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação

e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon.

[00762] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a 3' ITR.

[00763] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de sequência de sinal de poliadenilação e a 3' ITR, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

[00764] Em uma modalidade, um genoma viral pode compreender duas sequências de carga, a primeira sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região MCS e a região de éxon, e a segunda sequência de enchimento pode ficar localizada entre a região de éxon e a 3' ITR.

Produção de AAV

[00765] A presente invenção apresenta métodos para a geração de partículas parvovirais, por exemplo, partículas de AAV, por replicação do genoma viral em uma célula de replicação viral.

[00766] De acordo com a invenção, o genoma viral compreendendo uma região de carga útil será incorporado na partícula de AAV produzida na célula de replicação viral.

[00767] Métodos para fazer partículas de AAV são bastante conhecidos na literatura e estão descritos, por exemplo, nas Patentes Norte-Americanas N°s US6204059, US5756283, US6258595, US6261551, US6270996, US6281010, US6365394, US6475769, US6482634, US6485966, US6943019, US6953690, US7022519, US7238526, US7291498 e US7491508, US5064764, US6194191,

US6566118, US8137948; ou nas Publicações Internacionais N°s WO1996039530, WO1998010088, WO1999014354, WO1999015685, WO1999047691, WO2000055342, WO2000075353 e WO2001023597; Methods In Molecular Biology, ed. Richard, Humana Press, NJ (1995); O'Reilly et al., Baculovirus Expression Vectors, A Laboratory Manual, Oxford Univ. Press (1994); Samulski et al., *J. Vir.* 63:3822-8 (1989); Kajigaya et al., *Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA* 88: 4646-50 (1991); Ruffing et al., *J. Vir.* 66:6922-30 (1992); Kimbauer et al., *Vir.,* 219:37-44 (1996); Zhao et al., *Vir.* 272:382-93 (2000); a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[00768] Em uma modalidade, as partículas de AAV são feitas pelos métodos descritos no documento WO2015191508, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[00769] Células de replicação viral comumente usadas para a produção de partículas de AAV recombinantes incluem, porém sem limitação, células 293, células COS, células HeLa, células KB, e outras linhagens celulares de mamíferos, como descrito nas Patentes US N°s US6156303, US5387484, US5741683, US5691176, e US5688676; na publicação de patente US N° 2002/0081721, e Publicação de Patente Internacional N°s WO 00/47757, WO 00/24916, e WO 96/17947, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[00770] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para produção de uma partícula de AAV tendo eficiência de transução melhorada (aumentada, aprimorada) compreendendo as etapas de: 1) cotransfectar células bacterianas competentes com um vetor bacmídico e um vetor de construto viral e/ou um vetor de construto de carga útil de AAV, 2) isolar o vetor de expressão de construto viral resultante e o vetor de expressão de construto de carga

útil de AAV e separadamente transfectar as células de replicação viral, 3) isolar e purificar as partículas de construto de carga útil e viral resultantes compreendendo vetor de expressão de construto viral ou vetor de expressão de construto de carga útil de AAV, 4) coinfectar uma célula de replicação viral com as partículas tanto de construto de carga útil de AAV quanto de construto viral compreendendo vetor de expressão de construto viral ou vetor de expressão de construto de carga útil de AAV, e 5) coletar e purificar a partícula de AAV compreendendo um genoma viral.

[00771] Em algumas modalidades, a presente invenção apresenta um método para produção de uma partícula de AAV compreendendo as etapas de 1) simultanamente cotransfectar células de mamífero, tais como, porém sem limitação, célulsa HEK293, com uma região de carga útil, um construto expressando genes rep e cap e um construto auxiliar, 2) coletar e purificar a partícula de AAV compreendendo um genoma viral.

[00772] Em algumas modalidades, o genoma viral da partícula de AAV da invenção opcionalmente codifica um marcador selecionável.

[00773] O marcador selecionável pde compreender um marcador de superfície celular, tal como qualquer poteína expressa na superfície da célula incluindo, porém sem limitação, receptores, marcadores de CD, lectinas, integrinas, ou versões truncadas dos mesmos.

[00774] Em algumas modalidades, genes repórteres de marcador selecionável descritos no pedido nternacional N° WO 96/23810; Heim et al., Current Biology 2:178-182 (1996); Heim et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1995); ou Heim et al., Science 373:663-664 (1995); WO 96/30540, a íntegra de cada um deles estando aqui incorporada a título de referência).

Tamanho do Genoma.

[00775] Em uma modalidade, a partícula de AAV que compreende

uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão simples ou de cordão duplo.

[00776] O tamanho do genoma vetorial pode ser pequeno, médio, grande, ou o tamanho máximo.

[00777] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00778] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão simples pequeno.

[00779] Um genoma vetorial de cordão simples pequeno pode ter 2,7 a 3,5 kb de tamanho tal como cerca de 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, e 3,5 kb de tamanho.

[00780] Como um exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão simples pequeno pode ter 3,2 kb de tamanho.

[00781] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00782] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão duplo pequeno.

[00783] Um genoma vetorial de cordão duplo pequeno pode ter 1,3 a 1,7 kb de tamanho tal como cerca de 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, e 1,7 kb de tamanho.

[00784] Como um exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão duplo pequeno pode ter 1,6 kb de tamanho.

[00785] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00786] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão simples médio.

[00787] Um genoma vetorial de cordão simples médio pode ter 3,6

a 4,3 kb de tamanho tal como cerca de 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2 e 4,3 kb de tamanho.

[00788] Como um exemplo não limitativo, genoma vetorial de cordão simples médio pode ter 4,0 kb de tamanho.

[00789] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00790] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão duplo médio.

[00791] Um genoma vetorial de cordão duplo médio pode ter 1,8 a 2,1 kb de tamanho tal como cerca de 1,8, 1,9, 2,0, e 2,1 kb de tamanho.

[00792] Como um exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão duplo médio pode ter 2,0 kb de tamanho.

[00793] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00794] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão simples grande.

[00795] Um genoma vetorial de cordão simples grande pode ter 4,4 a 6,0 kb de tamanho tal como cerca de 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9 e 6,0 kb de tamanho.

[00796] Como um exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão simples grande pode ter 4,7 kb de tamanho.

[00797] Como um outro exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão simples grande pode ter 4,8 kb de tamanho.

[00798] Como ainda um outro exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão simples grande pode ter 6,0 kb de tamanho.

[00799] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

[00800] Em uma modalidade, o genoma vetorial que compreende uma carga útil descrita neste pedido pode ser um genoma vetorial de cordão duplo grande.

[00801] Um genoma vetorial de cordão duplo grande pode ter 2,2 a 3,0 kb de tamanho tal como cerca de 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9 e 3,0 kb de tamanho.

[00802] Como um exemplo não limitativo, o genoma vetorial de cordão duplo grande pode ter 2,4 kb de tamanho.

[00803] Adicionalmente, o genoma vetorial pode compreender um promotor e uma cauda poliA.

Cargas Úteis da Invenção.

[00804] As partículas de AAV da presente invenção compreendem pelo menos uma região de carga útil.

[00805] Conforme usado neste pedido, "carga útil" ou "região de carga útil" refere-se a um ou mais polinucleotídeos ou regiões polinucleotídicas codificados por ou em um genoma viral ou um produto de expressão de tal polinucleotídeo ou regiã polinucleotídicas, por exemplo, um transgene, um polinucleotídeo codificando um polipeptídio ou multipeptídio ou um ácido nucleico modular ou ácido nucleico regulador.

[00806] As cargas úteis da presente invenção codificam tipicamente polipeptídios ou fragmentos ou variantes dos mesmos.

[00807] A região de carga útil pode ser construída de maneira a refletir uma região similar ou espelhada da organização natural de um mRNA.

[00808] A região de carga útil pode compreender uma combinação sequências de ácidos nucleicos codificador e não codificadoras.

[00809] Em algumas modalidades, a região de carga útil de AAV pode codificar um RNA codificador ou não codificador.

[00810] Em uma modalidade, a partícula de AAV compreende um

genoma viral com uma região de carga útil compreendendo sequências de ácidos nucleicos codificando mais de um polipeptídio de interesse.

[00811] Em tal modalidade, um genoma viral codificando mais de um polipeptídio pode ser replicado e embalado em uma partícula viral.

[00812] Uma célula-alvo transduzida com uma partícula viral compreendendo mais de um polipeptídio pode expressar cada um dos polipeptídios em uma única célula.

[00813] Em uma modalidade, a região de carga útil pode compreender os componentes mostrados na Figura 1.

[00814] A região de carga útil **110** fica localizada no genoma viral **100**.

[00815] Na extremidade 5' e/ou 3' da região de carga útil **110** pode haver pelo menos uma região terminal invertida (ITR) **120**.

[00816] Na região de carga útil, há uma região promotora **130**, uma região de íntron **140** e uma região de codificação **150**.

[00817] Quando a região de carga útil da partícula de AAV codifica um polipeptídio, o polipeptídio pode ser um peptídio ou uma proteína.

[00818] Os genomas virais codificando os polipeptídios descritos neste pedido podem ser úteis nos campos de doenças humanas, vírus, infecções, aplicações veterinárias e uma variedade de cenários *in vivo e in vitro*.

[00819] Em algumas modalidades, as partículas de AAV são úteis no campo da medicina para o tratamento, a profilaxia, paliação ou melhora de doenças e/ou distúrbios neurológicos.

[00820] Em algumas modalidades, as partículas de AAV são úteis no campo da medicina para o tratamento, a profilaxia, paliação ou melhora do mala de Parkinson.

[00821] Em algumas modalidades, as partículas de AAV são úteis

no campo da medicina para o tratamento, a profilaxia, paliação ou melhora de doenças do sistema nervoso central.

A natureza dos polipeptídios e variantes.

[00822] As sequências de aminoácidos codificadas por regiões de carga útil dos genomas virais da invenção podem ser transladas como um polipeptídio inteiro, uma pluralidade de polipeptídios ou fragmentos de polipeptídios, que podem ser independentemente codificados por um ou mais ácidos nucleicos, fragmentos de ácidos nucleicos ou variantes de qualquer um dos mencionados acima.

[00823] Conforme usado neste pedido, "polipeptídio" significa um polímero de resíduos aminoacídicos (naturais ou artificiais) ligados entre sistema imunológico mais frequentemente por ligações peptídicas.

[00824] O termo, conforme usado neste pedido, refere-se a proteínas, polipeptídios, e peptídios de qualquer tamanho, estrutura, ou função.

[00825] Em alguns casos, o polipeptídio codificado é menor que cerca de 50 aminoácidos e o polipeptídio é então chamado de peptídio.

[00826] Se o polipeptídio for um petpídio, ele terá pelo menos cerca de 2, 3, 4, ou pelo menos 5 resíduos aminoacídicos de comprimento.

[00827] Por conseguinte, polipeptídios incluem produtos gênicos, polipeptídios de ocorrência natural, polipeptídio sintéticos, homólogos, ortólogos, parálogos, fragmentos e outros equivalentes, variantes, e análogos daqueles descritos acima.

[00828] Um polipeptídio pode ser uma única molécula ou pode ser um complexo multimolecular tal como um dímero, um trímero ou um tetrâmero.

[00829] Eles também podem compreender polipeptídios de uma única cadeia ou de múltiplas cadeias e podem estar associados ou ligados.

[00830] O termo polipeptídio também pode ser aplicado a polímeros de aminoácidos nos quais um ou mais resíduos aminoacídicos são um análogo químico artificial chemical de um aminoácido de ocorrência nautral correspondente.

[00831] O termo "variante polipeptídio" refere-se a moléculas que diferem em sua sequência de aminoácidos de uma sequência nativa ou de referência.

[00832] As variantes das sequências de aminoácidos podem possuir substituições, deleções, e/ou inserções em determinadas posições na sequência de aminoácidos, em relação a uma sequência nativa ou de referência.

[00833] Geralmente, as variantes terão pelo menos cerca de 50% de identidade (homologia) com uma sequência nativa ou de referência, e preferivelmente, elas serão pelo menos cerca de 80%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% idênticas (homólogas) a uma sequência nativa ou de referência.

[00834] Em algumas modalidades, são apresentados "miméticos de variante".

[00835] Conforme usado neste pedido, o termo "mimético de variante" significa um mimético que contém um ou mais aminoácidos que mimetizariam uma sequência ativada.

[00836] Por exemplo, glutamato pode servir como um mimético para fosforo-treonina e/ou fosforo-serina.

[00837] Alternativamente, miméticos de variantee podem resultar em desativação ou em um produto inativado contendo o mimético, por exemplo, fenilalanina pode agir como uma substituição de inativação para tirosina; ou alanina pode agir como uma substituição de inativação para serina.

[00838] O termo "variante de sequência de aminoácidos" refere-se a moléculas com algumas diferenças em suas sequências

de aminoácidos em relação a uma sequência nativa ou de partida.

[00839] As variantes de sequência de aminoácidos podem possuir substituições, deleções, e/ou inserções em determinadas posições na sequência de aminoácidos.

[00840] Sequência "nativa" ou "de partida" não deve ser confundida com uma sequência do tipo selvagem.

[00841] Conforme usado neste pedido, uma sequência nativa ou de partida é um termo relativo que se refere a uma molécula original com a qual se pode ser fazer uma comparação.

[00842] Sequências ou moléculas "nativas" ou "de partida" podem representar o tipo selvagem (a sequência encontrada na natureza), mas não têm que ser a sequência do tipo selvagem.

[00843] Geralmente, as variantes terão pelo menos cerca de 70% de homologia com uma sequência nativa, e preferivelmente, elas serão pelo menos cerca de 80%, mais preferivelmente pelo menos cerca de 90% homólogas a uma sequência nativa.

[00844] "Homologia", conforme usado para sequências de aminoácidos, é definida como a percentagem de resíduos nas sequências de aminoácidos candidatas que são idênticos aos resíduos na sequência de aminoácidos de uma segunda sequência depois do alinhamento das sequências e introdução de lacunas, se necessário, para atingir a percentagem máxima de homologia.

[00845] Métodos e programas de computador para alinhamento são bastante conhecidos na literatura.

[00846] Fica entendido que a homologia depende de um cálculo de percentagem de identidade, mas pode diferir no valor devido às lacunas e penalidades introduzidas no cálculo.

[00847] Por "homólogos", conforme usado em relação a sequências de aminoácidos, entende-se a sequência correspondente de outras

espécies com substancial identidade com uma segunda sequência de uma segunda espécie.

[00848] "Análogos" destina-se a incluir variantes de polipeptídios que diferem por uma ou mais alterações aminoacídicas, por exemplo, substituições, adições ou deleções de resíduos aminoacídicos que ainda conservam as propriedades do polipeptídio parental.

[00849] Tags de sequência ou aminoácidos, tal como uma ou mais lisinas, podem ser adicionados às sequências de peptídios da invenção (por exemplo, nas extremidades N-terminais ou C-terminais).

[00850] Tags de sequência podem ser usados para purificação ou localização de peptídios.

[00851] As lisinas podem ser usadas para aumentar a solubilidade do peptídio ou permitir a biotinilação.

[00852] Alternativamente, resíduos aminoacídicos localizados nas regiões carbóxi e amino terminais da sequência de aminoácidos de um peptídio ou proteína podem ser opcionalmente deletados resultando em sequências truncadas.

[00853] Certos aminoácidos (por exemplo, resíduos C-terminais ou N-terminais) podem ser alternativamente deletados dependendo do uso da sequência, como, por exemplo, expressão da sequência como parte de uma sequência maior que é solúvel, ou ligada a um suporte sólido.

[00854] "Variantes substitucionais", quando se referindo a proteínas, são aquelas que têm pelo menos um resíduo aminoacídico em uma sequência nativa ou de partida removido e um aminoácido diferente inserido em seu lugar na mesma posição.

[00855] As substituições podem ser simples, onde somente um aminoácido na molécula fora substituído, ou podem ser múltiplas onde dois ou mais aminoácidos foram substituídos na mesma molécula.

[00856] Conforme usado neste pedido o termo "substituição

aminoacídica conservativa" refere-se à substiuição de um aminoácido que normalmente está presente na sequência por um aminoácido diferente de tamanho, carga ou polaridade similar.

[00857] Exemplos de substituições conservativas incluem a substituição de um resíduo não polar (hidrófobo) tal como isoleucina, valina e leucina por outro resíduo não polar.

[00858] Da mesma forma, exemplos de substituições conservativas incluem a substituição de um resíduo polar (hidrófilo) por outro tal como entre arginina e lisina, entre glutamina e asparagina, e entre serinaglicina e serina.

[00859] Adicionalmente, a substituição de um resíduo básico tal como lisina, arginina ou histidina por outro, ou a substituição de um resíduo ácido tal como ácido aspártico ou ácido glutâmico por outro resíduo ácido são exemplos adicionais de substituições conservativas.

[00860] Exemplos de substituições não conservativas incluem a substituição de um resíduo aminoacídico não polar (hidrófobo) tal como isoleucina, valina, leucina, alanina, metionina por um resíduo polar (hidrófilo) tal como cisteína, glutamina, ácido glutâmico ou lisina e/ou um resíduo polar por um resíduo não polar.

[00861] "Variantes de inserção" quando se referindo a proteínas são aquelas com um ou mais aminoácidos inseridos imediatamente adjacente a um aminoácido em uma posição particular em uma sequência nativa ou de partida.

[00862] "Imediatamente adjacente" a um aminoácido significa conectado ao grupo funcional alfa-carbóxi ou alfa-amino do aminoácido.

[00863] "Variantes de deleção" quando se referindo a proteínas são aquelas com um ou mais aminoácidos removidos na sequência de aminoácidos nativa ou de partida.

[00864] Geralmente, as variantes de deleção terão um ou mais aminoácidos deletados em uma região particular da molécula.

[00865] Conforme usado neste pedido, o termo "derivado" é usado como sinônimo do termo "variante" e refere-se a uma molécula que fora modificada ou trocada de qualquer maneira em relação a uma molécula de referência ou molécula de partida.

[00866] Em algumas modalidades, derivados incluem proteínas nativas ou de partida que foram modificadas com um agente de derivação orgânico proteináceo ou não proteináceo, e modificações pós-translacionais.

[00867] Modificações covalentes são tradicionalmente introduzidas por reação dos resíduos aminoacídicos visados da proteína com um agente de derivação orgânico que é capaz de reagir com cadeias laterais ou resíduos terminais selecionados, ou aproveitando mecanismos de modificações pós-translacionais que funcionam em células hospedeiras recombinantes selcionadas.

[00868] Os derivados covalentes resultantes são úteis em programas voltados para identificação de resíduos importantes para atividade biológica, para imunoensaios, ou para a preparação de anticorpos anti-proteínas para purificação por imunoafinidade da glicoproteína recombinante.

[00869] Tais modificações são de conhecido do especialista na técnica e são realizadas sem experimentação indevida.

[00870] Certas modificações pós-translacionais são resultado da ação de células hospedeiras recombinantes no polipeptídio expresso.

[00871] Os resíduos glutaminil e asparaginil são frequentemente desamidados pós-translacionalmente para os resíduos glutamil e aspartil correspondentes.

[00872] Alternativamente, esses resíduos são desamidados em condições moderadamente ácidas.

[00873] Qualquer das formas desses resíduos pode estar presente nas proteínas usadas de acordo com a presente invenção.

[00874] Outras modificações pós-translacionais incluem hidroxilação de prolina e lisina, fosforilação de grupos hidroxil de resíduos seril ou treonil, metilação dos grupos alfa-amino de cadeias laterais lisina, arginina, e histidina (T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W. H. Freeman & Co. San Francisco, pp. 79-86 (1983)).

[00875] "Características" quando se referindo a proteínas são definidas como componentes baseados em sequências de aminoácidos distintas de uma molécula.

[00876] As características das proteínas da presente invenção incluem manifestações superficiais, formatos conformacionais locais, enrolamentos, alças, meias-alças, domínios, meios-domínios, sítios, terminais ou qualquer combinação destes.

[00877] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "manifestação superficial" refere-se a um componente baseado em polipeptídio de uma proteína que aparece em uma superfície mais externa.

[00878] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "formato conformacional local" significa uma manifestação estrutural baseada em polipeptídio de uma proteína que fica localizada em um espáco definível da proteína.

[00879] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "enrolamento" significa a conformação resultante de uma sequência de aminoácidos depois de minimização da energia.

[00880] Um enrolamento pode ocorrer no nível secundário ou terciário do processo de enrolamento.

[00881] Exemplos de enrolamentos de nível secundário incluem folhas beta e hélices alfa.

[00882] Exemplos de enrolamentos terciários incluem domínios e regiões formados devido à agregação ou separação de forças energéticas.

[00883] Regiões formadas desta maneira incluem bolsas hidrofóbicas e hidrofílicas, entre outras.

[00884] Conforme usado neste pedido o termo "volta" quando se refere à conformação de uma proteína significa uma curva que altera a direção do esqueleto de um peptídio ou polipeptídio e pode envolver um, dois, três ou mais resíduos aminoacídicos.

[00885] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "alça" refere-se a uma característica estrutural de um peptídio ou polipeptídio que inverte a direção do esqueleto de um peptídio ou polipeptídio e compreende quatro mais resíduos aminoacídicos. Oliva et al. identificaram pelo menos 5 classes de alças de proteínas (J. Mol Biol 266 (4): 814-830; 1997).

[00886] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "meia-alça" refere-se a uma porção de uma alça identificada tendo pelo menos metade do números de resíduos aminoacídicos que a alça da qual ela deriva.

[00887] Sabe-se que as alças nem sempre contêm um número par de resíduos aminoacídicos.

[00888] Portanto, nos casos em que uma alça contém ou que se identifica que ela compreende um número ímpar de aminoácidos, uma meia-alça da alça de número ímpar vai compreender a porção de número inteiro ou a porção de número inteiro da alça (número de aminoácidos da alça/2+/-0,5 aminoácidos).

[00889] Por exemplo, a alça identificada como uma alça de 7 aminoácidos poderia produzir meias-alças de 3 aminoácidos ou de 4 aminoácidos (7/2=3,5+/-0,5 sendo igual a 3 ou 4).

[00890] Conforme usado neste pedido quando se referindo a

proteínas o termo "domínio" refere-se a um motivo de um polipeptídio tendo uma ou mais características ou propriedades estruturais ou funcionais identificáveis (por exemplo, capacidade de ligação, servindo como um sítio para interações proteína-proteína).

[00891] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas o termo "meio-domínio" significa uma porção de um domínio identificado tendo pelo menos metade do número de resíduos aminoacídicos do domínio do qual ele deriva.

[00892] Sabe-se que os domínios nem sempre contêm um número par de resíduos aminoacídicos.

[00893] Portanto, nos casos em que domínio contém ou que se identifica que ele compreende um número ímpar de aminoácidos, um meio-domínio do domínio de número ímpar vai compreender a porção de número inteiro ou a porção de número inteiro do domínio (número de aminoácidos do domínio/2+/-0,5 aminoácidos).

[00894] Por exemplo, um domínio identificado como um domínio de 7 aminoácidos poderia produzir meios-domínios de 3 aminoácidos ou de 4 aminoácidos (7/2=3,5+/-0,5 sendo igual a 3 ou 4).

[00895] Também se sabe que subdomínios podem ser identificados em domínios ou meios-domínios, estes subdomínios tendo menos que todas as propriedades estruturais ou funcionais identificadas nos domínios ou meios-domínios dos quais eles derivam.

Também se sabe que os aminoácidos que constituem qualquer um dos tipos de domínio deste pedido não precisam ser contíguos ao longo do esqueleto do polipeptídio (isto é, aminoácidos não adjacentes podem se enrolar estruturalmente para produzir um domínio, um meio-domínio ou um subdomínio).

[00896] Conforme usado neste pedido quando se referindo a proteínas os termos "sítio" quando no contexto de modalidades baseadas em aminoácidos é usado como sinônimo de "resíduo

aminoacídico" e "cadeia lateral de aminoácido".

[00897] Um sítio representa uma posição em um peptídio ou polipeptídio que pode ser modificada, manipulada, alterada, derivatizada ou variada nas moléculas de polipeptídio da presente invenção.

[00898] Conforme usado neste pedido os termos "terminais ou terminal" quando se referindo a proteínas refere-se a uma extremidade de um peptídio ou polipeptídio.

[00899] Tal extremidade não se limita apenas ao primeiro ou último sítio do peptídio ou polipeptídio, mas pode incluir aminoácidos adicionais nas regiões terminais.

[00900] As moléculas de polipeptídio da presente invenção podem ser caracterizadas como tendo tanto um terminal N (terminado por um aminoácido com um grupo amino livre (NH2)) quanto um terminal C (terminado com um aminoácido com um grupo carboxil livre (COOH)).

[00901] As proteínas da invenção, em alguns casos, sãop constituídas de múltiplas cadeias polipeptídicas unidas por ligações dissulfeto ou por forças não covalentes (multímeros, oligômeros).

[00902] Estes tipos de proteínas têm múltiplos terminais N- e C-.

[00903] Alternativamente, os terminais dos polipeptídios podem ser modificados de tal forma que eles começam ou terminam, conforme o caso, com uma porção não polipeptídica tal como um conjugado orgânico.

[00904] Depois de qualquer das características terem sido identificadas ou definidas como um componente de uma molécula da invenção, qualquer uma das diversas manipulações e/ou modificações dessas caracteríticas pode ser realizada por deslocamento, permuta, inversão, deleção, randomização ou duplicação.

[00905] Além disso, sabe-se que manipulação de características

pode resultar no mesmo desfecho que uma modificação das moléculas da invenção.

[00906] Por exemplo, uma manipulação que envolve a deleção de um domínio resultaria na alteração do comprimento de uma molécula da mesma forma que a modificação de um ácido nucleico para codificar uma molécula de comprimento menor que o total.

[00907] As modificações e manipulações podem ser realizadas por métodos conhecidos no estado da técnica tal como mutagênese sítio-direcionada.

[00908] As moléculas modificadas resultantes podem ser testadas quanto à atividade por ensaio in vitro ou in vivo tais como aqueles descritos neste pedido ou qualquer outro ensaio de rastreamento adequado conhecido na literatura.

Carga útil: Construos de polinucleotídeo de AADC.

[00909] De acordo com a presente invenção, são apresentados polinucleotídeos L-aminoácido descarboxilase aromática (AADC; também conhecida como dopa descarboxilase e DDC) que funcionam sozinhos ou em combinação com sequências de ácidos nucleicos adicionais para codificar a proteína AADC.

[00910] Conforme usado neste pedido um "polinucleotídeo de AADC" é qualquer polímero de ácido nucleico que codifica um proteína AADC e, quando presente em um vetor, plasmídio ou construto transladável, expressa tal proteína AADC em uma célula, tecido, órgão ou organismo.

[00911] Polinucleotídeos de AADC incluem moléculas precursoras que são processadas dentro da célula.

[00912] Os polinucleotídeos de AADC ou suas formas processadas podem ser codificados em um plasmídio, vetor, genoma ou outro vetor de expressão de ácido nucleico para ser distribuído para uma célula.

[00913] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos de AADC são desenhados como componentes de genomas virais de AAV e em embalados em partículas de AAV que são processadas na célula para produzir a proteína AADC do tipo selvagem.

[00914] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de AADC pode ser e a carga útil da partícula de AAV.

[00915] Conforme usado neste pedido, a proteína AADC do tipo selvagem pode ser qualquer uma das isoformas de ocorrência natural ou variantes do gene *DDC*.

[00916] Já foram identificadas múltiplas variantes de transcrito alternativamente emendadas codificando diferentes isoformas de AADC.

[00917] Especificamente, o gene *DDC* produz sete variantes de transcrito que codificam seis isoformas distintais.

[00918] Ambas as variantes de transcrito de DDC 1 e 2 codificam a isoforma 1 de AADC.

[00919] Em algumas modalidades, os polinucleotídeos de AADC codificam a variante de transcrito 2 de DDC, codificando assim uma isoforma 1 de uma AADC nativa (Sequência de Referência NCBI: NP_000781.1).

[00920] Esta sequência está apresentada a seguir: MNASEFRRRGKEMVDYVANYMEGIEGRQVYPDVEPGYLRPLIPAAAPQEPD TFEDIINDVEKIIMPGVTHWHSPYFFAYFPTASSYPAMLADMLCGAIGCIGFS WAASPACTELETVMMDWLGKMLELPKAFLNEKAGEGGGVIQGSASEATLV ALLAARTKVIHRLQAASPELTQAAIMEKLVAYSSDQAHSSVERAGLIGGVKLK AIPSDGNFAMRASALQEALERDKAAGLIPFFMVATLGTTTCCSFDNLLEVGPI CNKEDIWLHVDAAYAGSAFICPEFRHLLNGVEFADSFNFNPHKWLLVNFDCS AMWVKKRTDLTGAFRLDPTYLKHSHQDSGLITDYRHWQIPLGRRFRSLKMW FVFRMYGVKGLQAYIRKHVQLSHEFESLVRQDPRFEICVEVILGLVCFRLKG SNKVNEALLQRINSAKKIHLVPCHLRDKFVLRFAICSRTVESAHVQRAWEHIK ELAADVLRAERE (SEQ ID Nº: 978).

[00921] Os polinucleotídeos de AADC da invenção podem ser manipulados geneticamente para conter elementos modulares e/ou motivos de sequências montados para criar construtos de polinucleotídeos de AADC.

[00922] De acordo com a presente invenção, são apresentados polinucleotídeos de AADC.

[00923] Tais polinucleotídeos compreendem polímeros de ácido nucleico que compreendem uma região de nucleosídeos ligados codificando uma ou mais isoformas ou variantes da proteína AADC.

[00924] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de AADC compreende um transcrito de códons otimizados codificando uma proteína de AADC.

[00925] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de AADC compreende uma região de sequência codificando uma ou mais isoformas ou variantes do tipo selvagem de uma proteína de AADC.

[00926] Tais polinucleotídeos também podem compreender uma região de sequência codificando qualquer um ou mais dos seguintes: uma 5' ITR, um reforço de citomegalovírus (CMV), um promotor CMV, um éxon 1 Ie1, um íntron1 Ie1, um íntron2 de hbBglobina, um éxon 3 de hBglobina, uma 5' UTR, uma 3' UTR, um sinal de hGH poli(A), e/ou uma 3' ITR.

[00927] Tais regiões de sequência estão ensinadas neste pedido ou podem ser qualquer uma daquelas conhecidas no estado da técnica.

[00928] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de AADC compreende a SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00929] Em uma modalidade, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem uma percentagem de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00930] O polinucleotídeo de AADC pode ter 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00931] O polinucleotídeo de AADC pode ter 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99%, ou 90-100% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00932] Como um exemplo não limitativo, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem 80% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00933] Como um outro exemplo não limitativo, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem 85% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00934] Como um outro exemplo não limitativo, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem 90% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00935] Como um outro exemplo não limitativo, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem 95% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00936] Como um outro exemplo não limitativo, o polinucleotídeo de AADC compreende uma sequência que tem 99% de identidade com qualquer de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[00937] Em algumas modalidades, a região codificadora do polinucleotídeo de AADC tem 1440 nucleotídeos de comprimento.

[00938] Tal polinucleotídeo de AADC pode ter códons otimizados em todo o polinucleotídeo ou em parte do mesmo.

[00939] Em algumas modalidades, o polinucleotídeo de AADC compreende qualquer um de SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma, mas faltam-lhe as 5' e/ou 3' ITRs.

[00940] Tal polinucleotídeo pode ser incorporado em um plasmídio ou vetor e utilizado para expressar a proteína AADC codificada.

[00941] Em uma modalidade, os polinucleotídeos de AADC podem ser produzidos em células de inseto (por exemplo, células Sf9).

[00942] Em uma modalidade, os polinucleotídeos de AADC podem ser produzidos usando transfecção tripla.

[00943] Em uma modalidade, o polinucleotídeo de AADC pode compreender uma fase de leitura aberta de códons otimizados de um mRNA de AADC, pelo menos uma 5'ITR e pelo menos uma 3'UTR onde a uma ou mais das 5'ITRs podem estar localizadas na extremidade 5' da região promotora e uma ou mais das 3' ITRs podem estar localizadas na extremidade 3' do sinal de poli(A).

[00944] O mRNA de AADC pode compreender uma região promotora, uma região não transladada 5' (UTR), uma 3'UTR e um sinal de poli(A).

[00945] A região promotora pode incluir, porém sem limitação, um elemento de reforço, um elemento promotor, uma primeira região de éxon, uma primeira região de íntron, uma segunda região de íntron e uma segunda região de éxon.

[00946] Como um exemplo não limitativo, o elemento de reforço e o elemento promotor são derivados de CMV.

[00947] Como um outro exemplo não limitativo, a primeira região de éxon é éxon 1 Ie1 ou fragmentos do mesmo, a primeira região de íntron é íntron 1 Ie1 ou fragmentos do mesmo, a segunda região de íntron é íntron 2 de hbBglobina ou fragmentos do mesmo e a segunda

região de éxon é éxon 3 de hbBglobina ou fragmentos do mesmo.

[00948] Ainda como um outro exemplo não limitativo, o sinal de poli(A) é derivado do hormônio de crescimento humano.

[00949] Em uma modalidade, pelo menos um elemento pode ser usado com os polinucleotídeos de AADC descritos neste pedido para melhorar a especificidade e a expressão alvos do transgene (vide, por exemplo, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elementos to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[00950] Exemplos não limitativos de elementos para melhorar a especificidade e a expressão alvos do transgene incluem promotores, miRNAs endógenos, elementos reguladores pós-transcricionais (PREs), sequências sinal de poliadenilação (PoliA) e "enhancers" a montante (USEs), "enhancers" e íntrons de CMV.

[00951] Em uma modalidade, pelo menos um elemento pode ser usado com os polinucleotídeos de AADC descritos neste pedido para melhorar a especificidade e a expressão alvos do transgene (vide, por exemplo, Powell et al. *Viral Expression Cassette Elementos to Enhance Transgene Target Specificity and Expression in Gene Therapy*, 2015; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) tal como promotores.

[00952] Em uma modalidade, o polinucleotídeo de AADC é codificado em um plasmídio ou vetor, que pode ser derivado de um vírus adenoassociado (AAV).

[00953] O AAV pode compreender um sorotipo capsular tal como, porém sem limitação, PHP.

[00954] B, PHP.

[00955] A, AAV1, AAV2, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV5, AAV6, AAV6.

[00956] 1, AAV6.

[00957] 2, AAV6.

[00958] 1.

[00959] 2, AAV7, AAV7.

[00960] 2, AAV8, AAV9, AAV9.

[00961] 11, AAV9.

[00962] 13, AAV9.

[00963] 16, AAV9.

[00964] 24, AAV9.

[00965] 45, AAV9.

[00966] 47, AAV9.

[00967] 61, AAV9.

[00968] 68, AAV9.

[00969] 84, AAV9.

[00970] 9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.

[00971] 3, AAV24.

[00972] 1, AAV27.

[00973] 3, AAV42.

[00974] 12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42-5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.

[00975] 1, AAV44.

[00976] 2, AAV44.

[00977] 5, AAV223.

[00978] 1, AAV223.

[00979] 2, AAV223.

[00980] 4, AAV223.

[00981] 5, AAV223.

[00982] 6, AAV223.

[00983] 7, AAV1-7/rh.

[00984] 48, AAV1-8/rh.

[00985] 49, AAV2-15/rh.

[00986] 62, AAV2-3/rh.

[00987] 61, AAV2-4/rh.

[00988] 50, AAV2-5/rh.

[00989] 51, AAV3.

[00990] 1/hu.

[00991] 6, AAV3.

[00992] 1/hu.

[00993] 9, AAV3-9/rh.

[00994] 52, AAV3-11/rh.

[00995] 53, AAV4-8/r11.

[00996] 64, AAV4-9/rh.

[00997] 54, AAV4-19/rh.

[00998] 55, AAV5-3/rh.

[00999] 57, AAV5-22/rh.

[001000] 58, AAV7.

[001001] 3/hu.

[001002] 7, AAV16.

[001003] 8/hu.

[001004] 10, AAV16.

[001005] 12/hu.

[001006] 11, AAV29.

[001007] 3/bb.

[001008] 1, AAV29.

[001009] 5/bb.

[001010] 2, AAV106.

[001011] 1/hu.

[001012] 37, AAV114.

[001013] 3/hu.

[001014] 40, AAV127.

[001015] 2/hu.

[001016] 41, AAV127.

[001017] 5/hu.

[001018] 42, AAV128.

[001019] 3/hu.

[001020] 44, AAV130.

[001021] 4/hu.

[001022] 48, AAV145.

[001023] 1/hu.

[001024] 53, AAV145.

[001025] 5/hu.

[001026] 54, AAV145.

[001027] 6/hu.

[001028] 55, AAV161.

[001029] 10/hu.

[001030] 60, AAV161.

[001031] 6/hu.

[001032] 61, AAV33.

[001033] 12/hu.

[001034] 17, AAV33.

[001035] 4/hu.

[001036] 15, AAV33.

[001037] 8/hu.

[001038] 16, AAV52/hu.

[001039] 19, AAV52.

[001040] 1/hu.

[001041] 20, AV58.

[001042] 2/hu.

[001043] 25, AAVA3.

[001044] 3, AAVA3.

[001045] 4, AAVA3.

[001046] 5, AAVA3.

[001047] 7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV-DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.

[001048] 72, AAVhu.

[001049] 8, AAVrh.

[001050] 68, AAVrh.

[001051] 70, AAVpi.

[001052] 1, AAVpi.

[001053] 3, AAVpi.

[001054] 2, AAVrh.

[001055] 60, AAVrh.

[001056] 44, AAVrh.

[001057] 65, AAVrh.

[001058] 55, AAVrh.

[001059] 47, AAVrh.

[001060] 69, AAVrh.

[001061] 45, AAVrh.

[001062] 59, AAVhu.

[001063] 12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.

[001064] 1, AAVH-5/hu.

[001065] 3, AAVLG-10/rh.

[001066] 40, AAVLG-4/rh.

[001067] 38, AAVLG-9/hu.

[001068] 39, AAVN721-8/rh.

[001069] 43, AAVCh.

[001070] 5, AAVCh.

[001071] 5R1, AAVcy.

[001072] 2, AAVcy.

[001073] 3, AAVcy.

[001074] 4, AAVcy.

[001075] 5, AAVCy.

[001076] 5R1, AAVCy.

[001077] 5R2, AAVCy.

[001078] 5R3, AAVCy.

[001079] 5R4, AAVcy.

[001080] 6, AAVhu.

[001081] 1, AAVhu.

[001082] 2, AAVhu.

[001083] 3, AAVhu.

[001084] 4, AAVhu.

[001085] 5, AAVhu.

[001086] 6, AAVhu.

[001087] 7, AAVhu.

[001088] 9, AAVhu.

[001089] 10, AAVhu.

[001090] 11, AAVhu.

[001091] 13, AAVhu.

[001092] 15, AAVhu.

[001093] 16, AAVhu.

[001094] 17, AAVhu.

[001095] 18, AAVhu.

[001096] 20, AAVhu.

[001097] 21, AAVhu.

[001098] 22, AAVhu.

[001099] 23.

[001100] 2, AAVhu.

[001101] 24, AAVhu.

[001102] 25, AAVhu.

[001103] 27, AAVhu.

[001104] 28, AAVhu.

[001105] 29, AAVhu.

[001106] 29R, AAVhu.

[001107] 31, AAVhu.

[001108] 32, AAVhu.

[001109] 34, AAVhu.

[001110] 35, AAVhu.

[001111] 37, AAVhu.

[001112] 39, AAVhu.

[001113] 40, AAVhu.

[001114] 41, AAVhu.

[001115] 42, AAVhu.

[001116] 43, AAVhu.

[001117] 44, AAVhu.

[001118] 44R1, AAVhu.

[001119] 44R2, AAVhu.

[001120] 44R3, AAVhu.

[001121] 45, AAVhu.

[001122] 46, AAVhu.

[001123] 47, AAVhu.

[001124] 48, AAVhu.

[001125] 48R1, AAVhu.

[001126] 48R2, AAVhu.

[001127] 48R3, AAVhu.

[001128] 49, AAVhu.

[001129] 51, AAVhu.

[001130] 52, AAVhu.

[001131] 54, AAVhu.

[001132] 55, AAVhu.

[001133] 56, AAVhu.

[001134] 57, AAVhu.

[001135] 58, AAVhu.

[001136] 60, AAVhu.

[001137] 61, AAVhu.

[001138] 63, AAVhu.

[001139] 64, AAVhu.

[001140] 66, AAVhu.

[001141] 67, AAVhu.

[001142] 14/9, AAVhu.

[001143] t 19, AAVrh.

[001144] 2, AAVrh.

[001145] 2R, AAVrh.

[001146] 8, AAVrh.

[001147] 8R, AAVrh.

[001148] 10, AAVrh.

[001149] 12, AAVrh.

[001150] 13, AAVrh.

[001151] 13R, AAVrh.

[001152] 14, AAVrh.

[001153] 17, AAVrh.

[001154] 18, AAVrh.

[001155] 19, AAVrh.

[001156] 20, AAVrh.

[001157] 21, AAVrh.

[001158] 22, AAVrh.

[001159] 23, AAVrh.

[001160] 24, AAVrh.

[001161] 25, AAVrh.

[001162] 31, AAVrh.

[001163] 32, AAVrh.

[001164] 33, AAVrh.

[001165] 34, AAVrh.

[001166] 35, AAVrh.

[001167] 36, AAVrh.

[001168] 37, AAVrh.

[001169] 37R2, AAVrh.

[001170] 38, AAVrh.

[001171] 39, AAVrh.

[001172] 40, AAVrh.

[001173] 46, AAVrh.

[001174] 48, AAVrh.

[001175] 48.

[001176] 1, AAVrh.

[001177] 48.

[001178] 1.

[001179] 2, AAVrh.

[001180] 48.

[001181] 2, AAVrh.

[001182] 49, AAVrh.

[001183] 51, AAVrh.

[001184] 52, AAVrh.

[001185] 53, AAVrh.

[001186] 54, AAVrh.

[001187] 56, AAVrh.

[001188] 57, AAVrh.

[001189] 58, AAVrh.

[001190] 61, AAVrh.

[001191] 64, AAVrh.

[001192] 64R1, AAVrh.

[001193] 64R2, AAVrh.

[001194] 67, AAVrh.

[001195] 73, AAVrh.

[001196] 74, AAVrh8R, AAVrh8R A586R mutante, AAVrh8R R533A mutante, AAAV, BAAV, AAV caprino, AAV bovino, AAVhE1.

[001197] 1, AAVhEr1.

[001198] 5, AAVhER1.

[001199] 14, AAVhEr1.

[001200] 8, AAVhEr1.

[001201] 16, AAVhEr1.

[001202] 18, AAVhEr1.

[001203] 35, AAVhEr1.

[001204] 7, AAVhEr1.

[001205] 36, AAVhEr2.

[001206] 29, AAVhEr2.

[001207] 4, AAVhEr2.

[001208] 16, AAVhEr2.

[001209] 30, AAVhEr2.

[001210] 31, AAVhEr2.

[001211] 36, AAVhER1.

[001212] 23, AAVhEr3.

[001213] 1, AAV2.

[001214] 5T AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV-LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV- PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101 AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2 AAV Shuffle 100-1 AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-

7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8 AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.

[001215] 50, AAVrh.

[001216] 43, AAVrh.

[001217] 62, AAVrh.

[001218] 48, AAVhu.

[001219] 19, AAVhu.

[001220] 11, AAVhu.

[001221] 53, AAV4-8/rh.

[001222] 64, AAVLG- 9/hu.

[001223] 39, AAV54.

[001224] 5/hu.

[001225] 23, AAV54.

[001226] 2/hu.

[001227] 22, AAV54.

[001228] 7/hu.

[001229] 24, AAV54.

[001230] 1/hu.

[001231] 21, AAV54.

[001232] 4R/hu.

[001233] 27, AAV46.

[001234] 2/hu.

[001235] 28, AAV46.

[001236] 6/hu.

[001237] 29, AAV128.

[001238] 1/hu.

[001239] 43, AAV do tipo verdadeiro (ttAAV), UPENN AAV 10, sorotipos 10 de AAV japonês, AAV CBr-7.

[001240] 1, AAV CBr-7.

[001241] 10, AAV CBr-7.

[001242] 2, AAV CBr-7.

[001243] 3, AAV CBr-7.

[001244] 4, AAV CBr-7.

[001245] 5, AAV CBr-7.

[001246] 7, AAV CBr-7.

[001247] 8, AAV CBr-B7.

[001248] 3, AAV CBr-B7.

[001249] 4, AAV CBr- E1, AAV CBr-E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr-E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.

[001250] 1, AAV CHt-6.

[001251] 10, AAV CHt-6.

[001252] 5, AAV CHt-6.

[001253] 6, AAV CHt-6.

[001254] 7, AAV CHt-6.

[001255] 8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd-B1, AAV CKd- B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd-B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg-F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg- F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg-F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv-13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv-D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv-K3, AAV CLv-K6, AAV CLv- L4, AAV CLv-L5, AAV

CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv-R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv-R8, AAV CLv- R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp- 6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.

[001256] 10, AAV CSp-8.

[001257] 2, AAV CSp-8.

[001258] 4, AAV CSp-8.

[001259] 5, AAV CSp-8.

[001260] 6, AAV CSp-8.

[001261] 7, AAV CSp-8.

[001262] 8, AAV CSp-8.

[001263] 9, AAV CSp-9, AAV.

[001264] hu.

[001265] 48R3, AAV.

[001266] VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.

[001267] B (AAV-PHP.

[001268] B), PHP.

[001269] A (AAV.

[001270] PHP.

[001271] A), G2B-26, G2B-13, TH1.

[001272] 1-32, TH1.

[001273] 1- 35, AAVPHP.

[001274] B2, AAVPHP.

[001275] B3, AAVPHP.

[001276] N/PHP.

[001277] B-DGT, AAVPHP.

[001278] B-EST, AAVPHP.

[001279] B-GGT, AAVPHP.

[001280] B-ATP, AAVPHP.

[001281] B-ATT-T, AAVPHP.

[001282] B-DGT-T, AAVPHP.

[001283] B-GGT-T, AAVPHP.

[001284] B- SGS, AAVPHP.

[001285] B-AQP, AAVPHP.

[001286] B-QQP, AAVPHP.

[001287] B-SNP(3), AAVPHP.

[001288] B-SNP, AAVPHP.

[001289] B- QGT, AAVPHP.

[001290] B-NQT, AAVPHP.

[001291] B-EGS, AAVPHP.

[001292] B-SGN, AAVPHP.

[001293] B-EGT, AAVPHP.

[001294] B- DST, AAVPHP.

[001295] B-DST, AAVPHP.

[001296] B-STP, AAVPHP.

[001297] B-PQP, AAVPHP.

[001298] B-SQP, AAVPHP.

[001299] B-QLP, AAVPHP.

[001300] B-TMP, AAVPHP.

[001301] B-TTP, AAVPHP.

[001302] S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4, e/ou AAVG2B5, e variantes dos mesmos.

FORMULAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO.

Composições farmacêuticas.

[001303] De acordo com a presente invenção as partículas de AAV podem ser preparadas como composições farmacêuticas.

[001304] Ficará entendido que tais composições compreendem necessariamente um ou mais princípios ativos e, mais frequentemente, um excipiente farmaceuticamente aceitável.

[001305] As quantidades relativas do princípio ativo (por exemplo, partícula de AAV), de um excipiente farmaceuticamente aceitável, e/ou de quaisquer ingredientes adicionais em uma composição farmacêutica de acordo com presente invenção podem variar, dependendo da identidade, do tamanho, e/ou da condição do indivíduo sendo tratado e dependendo ainda da via pela qual a composição é administrada.

[001306] Por exemplo, a composição pode compreender entre 0,1% e 99% (p/p) do princípio ativo.

[001307] A título de exemplo, a composição pode compreender entre 0,1% e 100%, por exemplo, entre 0,5 e 50%, entre 1-30%, entre 5-80%, pelo menos 80% (p/p) de princípio ativo.

[001308] Em algumas modalidades, as composições de partículas de AAV descritas neste pedido podem compreender pelo menos uma carga útil.

[001309] Como um exemplo não limitativo, as composições farmacêuticas pode conter uma partícula de AAV com 1, 2, 3, 4 ou 5 cargas úteis.

[001310] Embora as descrições das composições farmacêuticas apresentadas neste pedido sejam direcionadas principalmente para composições farmacêuticas que são adequadas para administração a seres humanos, ficará entendido pelo especialista na técnica que tais composições geralmente são adequadas para administração a

qualquer outro animal, por exemplo, to non-human animals, por exemplo, mamíferos não humanos.

[001311] A modificação das composições farmacêuticas adequadas para administração a seres humanos com a finalidade de deixar as composições adequadas para administração a vários animais é bastante conhecida, e o farmacologista veterinário experiente pode desenhar e/ou efetuar tal modificação por simples experimentação de rotina, se houver.

[001312] Indivíduos para os quais se contempla a administração das composições farmacêuticas incluem, porém sem limitação, humanos e/ou outros primatas; mamíferos, inclusive mamíferos comercialmente relevantes tais como gado bovino, porcos, cavalos, caneiros, gatos, cachorros, camundongos, ratos, aves, inclusive aves comerciais relevantes tais como aves domésticas, galinhas, patos, gansos, e/ou perus.

[001313] Em algumas modalidades, as composições são administradas a seres humanos, pacientes ou indivíduos humanos.

Formulações.

[001314] As formulações da presente invenção podem incluir, porém sem limitação, solução salina, lipossomas, nanopartículas lipídicas, polímeros, peptídios, proteínas, células transfectadas com partículas de AAV (por exemplo, para transferência ou transplante em um indivíduo) e combinações dos mesmos.

[001315] Formulações das composições farmacêuticas descritas neste pedido podem ser preparadas por qualquer método conhecido ou futuramente desenvolvido no campo da farmacologia.

[001316] Conforme usado neste pedido o termo "composições" refere-se a composições compreendendo pelo menos uma princípio ativo e opcionalmente um ou mais excipientes farmaceuticamente aceitáveis.

[001317] Em geral, tais métodos de preparação incluem a etapa de associar o princípio ativo com um excipiente e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios.

[001318] Conforme usado neste pedido, a expressão "princípio ativo" geralmente refere-se a uma partícula de AAV portadora de uma região de carga útil codificando os polipeptídios da invenção ou ao produto final codificado por um genoma viral de uma partícula de AAV como descrito neste pedido.

[001319] As formulações das partículas de AAV e as composições farmacêuticas descritas neste pedido podem ser preparadas por qualquer método conhecido ou futuramente desenvolvido no campo da farmacologia.

[001320] Em geral, tais métodos de preparação incluem a etapa de associar o princípio ativo com excipiente e/ou um ou mais outros ingredientes acessórios, e em seguida, se necessário e/ou desejável, dividir, modelar e/ou embalar o produto em uma unidade desejada de dose única ou de múltiplas doses.

[001321] Uma composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser preparada, embalada, e/ou vendida a granel, como uma dose unitária única, e/ou como uma pluralidade de doses unitárias individuais.

[001322] Conforme usado neste pedido, uma "dose unitária" refee-se a um quantidade discreta da composição farmacêutica compreendendo uma quantidade predeterminada do princípio ativo.

[001323] A quantidade do princípio ativo geralmente é igual à dosagem do princípio ativo que deveria ser administrada a um indivíduo e/ou uma fração conveniente de tal dosagem tal como, por exemplo, metade ou um terço de tal dosagem.

[001324] Em uma modalidade, as partículas de AAV da invenção

podem ser formuladas em PBS com 0,001% de ácido plurônico (F-68) em um pH de cerca de 7,0.

[001325] Em algumas modalidades, as formulações de AAV descritas neste pedido podem conter partículas de AAV suficientes para expressão de pelo menos uma carga útil funcional expressa.

[001326] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV podem conter genomas virais codificando 1, 2, 3, 4 ou 5 cargas úteis funcionais.

[001327] De acordo com a presente invenção as partículas de AAV podem ser formuladas para distribuição no SNC.

[001328] Agentes que atravessam a barreira hematoencefálica podem ser usados.

[001329] Por exemplo, alguns peptídios que penetram em células que podem direcionar moléculas para o endotélio da barreira hematoencefálica podem ser usados para formulação (por exemplo, Mathupala, *Expert Opin Ther Pat*.

[001330] , 2009, 19, 137-140; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

Excipientes e Diluentes.

[001331] As partículas de AAV da invenção podem ser formulados usando um ou mais excipientes ou diluentes para (1) aumentar a estabilidade; (2) aumentar a transfecção ou transdução celular; (3) permitir a liberação sistemática ou retardada da carga útil; (4) alterar a biodistribuição (por exemplo, direcionar a partícula viral para tecidos ou tipos de células específicos); (5) aumentar a translação da proteína codificada; (6) alterar o perfil de liberação da proteína codificada e/ou (7) permitir expressão regulável da carga útil da invenção.

[001332] Em algumas modalidades, um excipiente farmaceuticamente aceitável pode ser pelo menos 95%, pelo menos 96%, pelo menos 97%, pelo menos 98%, pelo menos 99%, ou 100% puro.

[001333] Em algumas modalidades, um excipiente é aprovado para uso em humanos e para uso veterinário.

[001334] Em algumas modalidades, um excipiente deve ser aprovado pela United States Food and Drug Administration.

[001335] Em algumas modalidades, um excipiente deve ser de grau farmacêutico.

[001336] Em algumas modalidades, um excipiente deve satisfazer os padrões da Farmacopeia Norte-America (USP), da Farmacopeia Europeia (EP), da Farmacopeia Britânica, e/ou da Farmacopeia Internacional.

[001337] Excipientes, conforme usado neste pedido, incluem, porém sem limitação, todo e qualquer solvente, meio de dispersão, diluente, ou outros veículos líquidos, adjuvantes de dispersão ou suspensão, agentes tensoativos, agentes isotônicos, agentes espessantes ou emulsificantes, conservantes, entre outros, segundo adequado para a forma de dosagem particular desejada.

[001338] Vários excipientes para formulação de composições farmacêuticas e técnicas para preparação das composições são conhecidos na literatura (vide Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro, Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[001339] O uso de um meio excipiente convencional pode ser contemplado no escopo da presente invenção, exceto na medida em que qualquer meio excipiente convencional seja incompatível com uma substância ou seus derivados, tal como por produzir um efeito biológico indesejável ou de alguma forma interagir de forma nociva com quaisquer dos outros componentes da composição farmacêutica.

[001340] Diluentes exemplificativos incluem, porém sem limitação, carbonato de cálcio, carbonato de sódio, fosfato de cálcio, fosfato

dicálcico, sulfato de cálcio, hidrogenofosfato de cálcio, fosfato de sódio, lactose, sacarose, celulose, celulose microcristalina, caulim, manitol, sorbitol, inositol, cloreto de sódio, amido seco, amido de milho, açúcar em pó, *etc.*, e/ou combinações dos mesmos.

[001341] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser formuladas em um hidrogel antes da adm.

[001342] Os hidrogéis possuem um grau de flexibilidade que é similar ao tecido natural como resultado de seu significativo teor de água.

[001343] Em uma outra modalidade, um hidrogel pode ser administrado a um indivíduo antes da administração de uma formulação de partícula de AAV.

[001344] Como um exemplo não limitativo, o sítio de administração do hidrogel pode estar a 7,62 cm (3 polegadas) (por exemplo, a 7,37, 7,11, 6,86, 6,6, 6,35, 6,1, 5,84, 5,59, 5,33, 5,08, 4,83, 4,57, 4,32, 4,06, 3,81, 3,56, 3,30, 3,05, 2,79, 2,54, 2,29, 2,03, 1,78, 1,52, 1,27, 1,02, 076, 0,51, 0,25 cm ou menos de 0,25 cm [2,9, 2,8, 2,7, 2,6, 2,5, 2,4, 2,3, 2,2,, 2,1, 2,0, 1,9, 1,8, 1,7, 1,6, 1,5, 1,4, 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3, 0,2, 0,1 ou menos de 0,1 polegada]) do sítio de administração da formulação de partícula de AAV.

Ingredientes Inativos.

[001345] Em algumas modalidades, as formulações de partícula de AAV podem compreender pelo menos um ingrediente inativo.

[001346] Conforme usado neste pedido, o termo "ingrediente inativo" refere-se a um ou mais agentes que não contribuem para a atividade do princípio ativo da composição farmacêutica incluída nas formulações.

[001347] Em algumas modalidades, todos, nenhum ou alguns dos ingredientes inativos que podem ser usados nas formulações da presente invenção devem ser aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA).

[001348] Em uma modalidade, as composições farmacêuticas de partícula de AAV compreendem pelo menos um ingrediente inativo tal como, porém sem limitação, 1,2,6-Hexanotriol; 1,2-Dimiristoil-Sn-Glicero-3-(Fosfo-S-(1-Glicerol)); 1,2-Dimiristoil-Sn-Glicero-3-Fosfocolina; 1,2-Dioleoil-Sn-Glicero-3-Fosfocolina; 1,2-Dipalmitoil-Sn-Glicero-3-(Fosfo-Rac-(1-Glicerol)); 1,2-Diestearoil-Sn-Glicero-3-(Fosfo-Rac-(1-Glicerol)); 1,2-Diestearoil-Sn-Glicero-3-Fosfocolina; 1-O-Tolilbiguanida; 2-Etil-1,6-Hexanodiol; ácido acético; ácido acético glacial; anidrido acético; acetona; acetonabissulfito de sódio; álcoois de lanolina acetilados; monoglicerídeos acetilados; Acetilcisteína; Acetiltriptofano DL-; copolímero de acrilatos; copolímero de ácido acrílico-acrilato de iso-octila; adesivo acrílico 788; carvão vegetal ativado; Adcote 72A103; fita adesiva; ácido adípico; Resina Aerotex 3730; Alanina; Albumina agregada; Albumina Coloidal; Albumina Humana; álcool; álcool desidratado; álcool desnaturado; álcool diluído; Alfadex; ácido algínico; ácido alquil amônio sulfônico betaína; alquil aril sulfonato de sódio; alantoína; Alil. Alfa.

[001349] -Ionona; óleo de amêndoa; Alfa-Terpineol; Alfa-Tocoferol; Acetato de Alfa-Tocoferol, Dl-; Alfa-Tocoferol, Dl-; acetato de alumínio; cloridróxi alantoinato de alumínio; hidróxido de alumínio; hidróxido de alumínio - sacarose hidratada; hidróxido de alumínio gel; hidróxido de alumínio gel F 500; hidróxido de alumínio gel F 5000; monoestearato de alumínio; óxido de de alumínio; poliéster de alumínio; silicato de de alumínio; octenilsuccinato de amido de alumínio; estearato de alumínio; subacetato de de alumínio; sulfato de alumínio anidro; Amerchol C; Amerchol-Cab; Aminometilpropanol; amônia; solução de amônia; solução de amônia forte; acetato de amônio; hidróxido de amônio; lauril sulfato de amônio; nonoxinol-4 sulfato de amônio; sal de amônio de C-12-C-15 álcool primário linear etoxilado; sulfato de amônio; Ammonix; Anfótero-2; Anfótero-9; Anethole; ácido cítrico

anidro; dextrose anidra; lactose anidra; citrato trissódico anidro; óleo de anis; Sbn anóxido; Antiespumante; Antipirina; Apaflurane; ésteres de Peg-6 de óleo de caroço de damasco; Aquafor; Arginina; Arlacel; ácido ascórbico; ascorbil palmitato; ácido aspárico; Balsam Peru; sulfato de bário; cera de abelha; cera de abelha sintética; Beheneth-10; Bentonita; cloreto de benzalcônio; ácido benzenossulfônico; cloreto de benzetônio; brometo de benzododecínio; ácido benzoico; álcool benzílico; benzoato de benzila; cloreto de benzila; Betadex; Bibapcitide; subgalato de bismuto; ácido bórico; Brocrinat; butano; álcool butílico; copolímero de éster butílico de éter vinil metílico/andrido maleico (125000 Mw); estearato de butila; hidroxianisol butilado; hidroxitolueno butilado; butileno glicol; butilparabeno; ácido butírico; C20-40 Pareth-24; cafeína; cálcio; carbonato de cálcio; cloreto de cálcio; gluceptato de cálcio; hidróxido de cálcio; lactato de cálcio; Calcobutrol; Caldiamida sódica; Caloxetato trissódico; Calteridol cálcico; bálsamo canadense; triglicerídeo caprílico/cáprico; triglicerídeo caprílico/cáprico/esteárico; Captan; Captisol; Caramelo; Carbômero 1342; Carbômero 1382; Carbômero 934; Carbômero 934p; Carbômero 940; Carbômero 941; Carbômero 980; Carbômero 981; Homopolímero de Carbômero Tipo B (Alil Pentaeritritol reticulado); Homopolímero de Carbômero Tipo C (Alil Pentaeritritol reticulado); dióxido de carbono; copolímero carbóxi vinílico; carboximetilcelulose; Carboximetilcelulose sódica; Carboxipolimetileno; Carragenina; sal de carragenina; óleo de rícino; óleo de folha de cedro; celulose; celulose microcristalina; Cerasint-Se; Ceresin; Ceteareth-12; Ceteareth-15; Ceteareth-30; álcool cetearílico/Ceteareth-20; etil-hexanoato de cetearila; Ceteth-10; Ceteth-2; Ceteth-20; Ceteth-23; álcool cetoestearílico; cloreto de cetrimônio; álcool cetílico; cera de ésteres cetílicos; palmitato de cetila; cloreto de cetilpiridínio; Clorobutanol; Clorobutanol semi-hidratado;

Clorobutanol anidro; Clorocresol; Cloroxilenol; Cholesterol; Choleth; Choleth-24; Citrato; ácido cítrico; ácido cítrico mono-hidratado; ácido cítrico hidtadado; sulfato de éter de cocamida; óxido de cocamina; coco betaína; coco dietanolamida; coco monoetanolamida; manteiga de cacau; coco-glicerídeos; óleo de coco; óleo de coco hidrogenado glicerídeos de óleo de coco/óleo de caroço de palma hidrogenados; Cocoil Caprilocaprato; extrato de semente de Cola Nitida; colágeno; suspensão colorante; óleo de milho; óleo de algodão; base para creme; Creatina; Creatinina; Cresol; Croscarmelose sódica; Crospovidona; sulfato cúprico; sulfato cúprico anidro; Ciclometicona; Ciclometicona/Dimeticona Copoliol; Cisteína; cloridrato de cisteína; cloridrato de cisteína anidro; cisteína, Dl-; Vermelho N° D&C 28; Vermelho N° D&C 33; Vermelho N° D&C 36; Vermelho N° D&C 39; Amarelo N° D&C 10; Dalfampridina; Daubert 1-5 Pestr (Matte) 164z; Decil Metil Sulfóxido; Dehidag cera Sx; ácido desidroacético; Dehimuls E; benzoato de benatônio; ácido desoxicólico; Dextrana; Dextrana 40; Dextrina; Dextrose; Dextrose mono-hidratadae; solução de dextrose; ácido diatrizoico; diazolidinil ureia; álcool diclorobenzílico; diclorodifluorometano; diclorotetrafluoroetano; dietanolamina; procarbonato de dietila; sebacato de dietila; éter monometílico de dietileno glicol; ftalato de dietil-hexila; aminoacetato de di-hidroxialumínio; diisopropanolamina; adipato de di-isopropila; dilinoleato de di-isopropila; Dimeticona 350; Dimeticona Copoliol; Dimeticona Mdx4-4210; Dimeticona Fluida Médica 360; Dimetil Isossorbida; Dimetil Sulfóxido; copolímero de metacrilato de dimetilaminoetila - metacrilato de butila - metacrilato de metila; dimetildioctadecilamônio bentonita; copolímero de dimetilsiloxano/metilvinilsiloxano; sal de amônio de Dinoseb; Dipalmitoilfosfatidilglicerol, Dl-; Dipropileno Glicol; cocoamfodiacetato dissódico; laureth sulfosuccinato dissódico; lauril sulfosuccinato

dissódico; sulfosalicilato dissódico; Disofenin; copolímero de divinilbenzeno estireno; Dmdm Hidantoína; Docosanol; Docusato de sódio; Duro-Tak 280-2516; Duro-Tak 387-2516; Duro-Tak 80-1196; Duro-Tak 87-2070; Duro-Tak 87-2194; Duro-Tak 87-2287; Duro-Tak 87-2296; Duro-Tak 87-2888; Duro-Tak 87- 2979; Edetato de cálcio dissódico; Edetato dissódico; Edetato dissódico anidro; edetato de sódio; ácido edético; fosfolipídios de ovo; Entsufon; Entsufon sódico; Epilactose; cloridrato de epitetraciclina; Essência Bouquet 9200; cloridrato de etanolamina; acetato de etila; oleato de etila; Etilceluloses; Etileno Glicol; copolímero de Etileno Acetato de Vinila; Etilenodiamina; dicloridrato de etilenodiamina; copolímero de etileno-propileno; copolímero de etileno-acetato de vinila (28% acetato de vinila); copolímero de etileno-acetato de vinila (9% acetato de vinila); Hidroxiestearato de etil-hexila; Etilparabeno; Eucaliptol; Exametazime; gordura comestível; gordura dura; ésteres de ácidos graxos; pentaeritritol éster de ácidos graxos; ácidos graxos: citrato de álcoois graxos; álcoois graxos; Azul Fd&C N° 1; Verde Fd&C N° 3; Vermelho Fd&C N° 4; Vermelho Fd&C N° 40; Amarelo Fd&C N° 10 (retirado da lista); Amarelo Fd&C N° 5; Amarelo Fd&C N° 6; cloreto férrico; óxido férrico; Aroma 89-186; Aroma 89- 259; Aroma Df-119; Aroma Df-1530; realçador de aroma; Aroma Fig 827118; Aroma framboesa Pfc- 8407; Aroma Rhodia Farmaceutical No. Rf 451; Fluorocloro-hidrocarbonos; Formaldeído; solução de formaldeído; óleo de coco fracionado; Fragrância 3949-5; Fragrância 520a; Fragrância 6.007; Fragrância 91-122; Fragrância 9128-I; Fragrância 93498g; Fragrância Balsam Pinho N° 5124; Fragrância Bouquet 10328; Fragrância Chemoderm 6401-B; Fragrância Chemoderm 6411; Fragrância Cream N° 73457; Fragrância Cs-28197; Fragrância Felton 066m; Fragrância Firmenich 47373; Fragrância Givaudan Ess 9090/1c; Fragrância H-6540; Fragrância Herbal 10396; Fragrância Nj-1085; Fragrância P O Fl-

147; Fragrância Pa 52805; Fragrância Pera Derm D; Fragrância Rbd-9819; Fragrância Shaw Mudge U-7776; Fragrância Tf 044078; Fragrância Ungerer Honeisuckle K 2771; Fragrância Ungerer N5195; Frutose; óxido de gadolínio; Galactose; Gama Ciclodextrina; Gelatina; Gelatina reticulada; "Gelfoam Sponge: goma gelana (baixo teor de acila); Gelva 737; ácido gentísico; Etanolamida de ácido gentísico; Gluceptato de sódio; Gluceptato de sódio di-hidratado; Gluconolactona; ácido glucurônico; ácido glutâmico, Dl-; Glutationa; Glicerina; glicerol éster de breu hidrogenado; citrato de glicerila; isoestearato de glicerila; laurato de glicerila; monoestearato de glicerila; oleato de de glicerila; oleato de glicerila/propileno glicol; palmitato de glicerila; ricinoleato de glicerila; estearato de glicerila; estearato de glicerila - Laureth-23; estearato de glicerila/estearato de Peg; estearato de glicerila/estearato de Peg-100; estearato de glicerila/estearato de Peg-40; estearato de glicerila-estearamidoetil dietilamina; trioleato de glicerila; serinaglicina; cloridrato de serinaglicina; Glicol Diestearato; Glicol Estearato; cloridrato de guanidina; goma guar; condicionador de cabelo (18n195-1m); Heptano; Hetastarch; Hexileno Glicol; polietileno de alta densidade; Histidina; microesferas de albumina humana; Hialuronato de sódio; Hidrocarboneto; Hidrocarboneto Gel Plastificado; ácido clorídrico; ácido clorídrico diluído; hidrocortisona; polímero de hidrogel; peróxido de hidrogênio; óleo de rícino hidrogenado; óleo de palma hidrogenado; ésteres de Peg-6 de óleo palma hidrogenado/óleo de semente de palma; Polibuteno hidrogenado 635-690; hidróxido de ferro; Hidroxietil Celulose; ácido etano sulfônico de hidroxietilpiperazina; Hidroximetil Celulose; Hidroxioctacosanil Hidroxiestearato; Hidroxipropil Celulose; Hidroxipropil Metilcelulose 2906; Hidroxipropil-Beta-ciclodextrina; Hipromelose 2208 (15000 Mpa. S); Hipromelose 2910 (15000 Mpa. S); Hipromeloses; Imidureia; iodo; ácido iodoxâmico; cloridrato de de

Iofetamina; extrato de musgo irlandês; Isobutano; Isoceteth-20; Isoleucina; acrilato de iso-octila; álcool isopropílico; Isoestearato de Isopropila; Miristato de Isopropila; Miristato de Isopropila - Álcool Miristílico; Palmitato de Isopropila; Estearato de Isopropila; ácido isoesteárico; álcool isoestearílico; solução isotônica de cloreto de sódio; Jelene; caulim; Kathon Cg; Kathon Cg II; Lactato; ácido láctico; ácido láctico, Dl-; ácido láctico, L-; ácido lactobiônico; Lactose; Lactose Mono-hidratada; Lactose, Hidratada; Laneth; Lanolina; álcool de lanolina - óleo mineral; álcoois de lanolina; Lanolina anidra; colesteróis de lanolina; derivados não iônicos de lanolina; Lanolina etoxilada; Lanolina hidrogenada; cloreto de lauralcônio; óxido de lauramina; colágeno animal hidrolisado de laurdimônio; Laureth Sulfato Laureth-2; Laureth-23; Laureth-4; Dietanolamida láurica; Dietanolamida láurica mirística; Lauroil Sarcosina; Lauril Lactato; Lauril Sulfato; Lavandula Angustifolia Flowering Top; Lecitina; Lecitina não alvejada; Lecitina de ovo; Lecitina hidrogenada; Lecitina de soja hidrogenada; Lecitina, Soja, óleo de limão; Leucina; ácido levulínico; Lidofenina; óleo mineral leve; óleo mineral leve (85 Ssu); Limoneno, (+/-)-; Lipocol Sc-15; Lisina; acetato de Lisina; Lisina Mono-hidratada; silicato misto de magnésio e alumínio; silicato misto de magnésio e alumínio hidratado; cloreto de magnésio; nitrato de magnésio; estearato de magnésio; ácido maleico; Manitol; Maprofix; Mebrofenin; adesivo médico modificado S-15; emulsão "Medical Antiform A-F"; Medronato dissódico; ácido medrônico; Meglumina; Mentol; Metacresol; ácido metafosfórico; ácido metanossulfônico; Metionina; álcool metílico; Metil Gluceth-10; Metil Gluceth-20; Metil Sesquiestearato de Gluceth-20; Metil Sesquiestearato de Glicose; Metil Laurato; Metil Pirrolidona; Metil Salicilato; Metil Estearato; ácido metilborônico; Metilcelulose (4000 Mpa. S); Metilceluloses; Metilcloroisotiazolinona; azul de metileno; Metilisotiazolinona; Metilparabeno; cera microcistalina; óleo mineral;

Mono e Diglicerídeo; Monoestearil Citrato; Monotioglicerol; extrato de Multisterol; álcool miristílico; Miristil Lactato; cloreto de miristil-. gama. -picolínio; N-(Carbamoil-Metóxi Peg-40)-1,2-Distearoil-Cefalina sódica; N,N- Dimetilacetamida; Niacinamida; Nioxima; ácido nítrico; nitrogênio; Nonoxinol Iodado; Nonoxinol-15; Nonoxinol-9; Norflurane; farinha de aveia; copolímero de octadeceno-1/ácido maleico; ácido octanoico; Octisalato; Octoxinol-1; Octoxinol-40; Octoxinol-9; Octildodecanol; Octilfenol Polimetileno; ácido oleico; Oleth-10/Oleth-5; Oleth-2; Oleth-20; álcool oleico; Oleil Oleato; óleo de oliva; Oxidronato dissócido; Oxiquinolina; óleo de semente de palma; óxido de palmitamina; Parabenos; Parafina; Parafina mole branca; Parfum Creme 45/3; óleo de amendoim; óleo de amendoim refinado; Pectina; Peg 6-32 Estearato/Glicol Estearato; óleo vegetal com Peg; Peg-100 Estearato; Peg-12 Gliceril Laurato; Peg-120 Gliceril Estearato; Peg-120 Metil Glicose Dioleato; Peg-15 Cocamina; Peg-150 Diestearato; Peg-2 Estearato; Peg-20 Sorbitan Isoestearato; copolímero de Peg-22 Metil Éter/Dodecil Glicol; Peg-25 Propileno Glicol Estearato; Peg-4 Dilaurato; Peg-4 Laurato; óleo de rícino com Peg-40; Peg-40 Sorbitan Di-isoestearato; copolímero de Peg-45/Dodecil Glicol; Peg-5 Oleato; Peg-50 Estearato; óleo de rícino hidrogenado com Peg-54; Peg-6 Isoestearato; óleo de rícino com Peg-60; óleo de rícino hidrogenado com Peg-60; Peg-7 Metil Éter; Peg-75 Lanolina; Peg-8 Laurato; Peg-8 Estearato; Pegoxol 7 Estearato; Pentadecalactona; Pentaeritritol Cocoato; Pentetato pentassódico; Pentetato trissódico de cálcio; ácido pentético; óleo de hortelã-pimenta; Perflutren; Perfume 25677; Perfume Bouquet; Perfume E-1991; Perfume Gd 5604; Perfume Tana 90/42 Scba; Perfume W-1952-1; Petrolato; Petrolato branco; destilados de petróleo; Fenol; Fenol liquefeito; Fenonip; Fenoxietanol; Fenilalanina; álcool feniletílico, acetato fenilmercúrico; nitrato fenilmercúrico; Fosfatidil Glicerol de ovo; Fosfolipídio; Fosfolipídio de

ovo; Fosfolipon 90g; ácido fosfórico; óleo de agulha de pinjeiro (Pinus Silvestris); Piperazina Hexa-hidratado; Plastibase-50w; Polacrilina; cloreto de polidrônio; Poloxâmero 124; Poloxâmero 181; Poloxâmero 182; Poloxâmero 188; Poloxâmero 237; Poloxâmero 407; Poli(anidrido de Bis(P-Carboxifenoxi)Propano):ácido sebácico; Poli(Dimetilsiloxano/Metilvinilsiloxano/Metilhidrogenossiloxano) de extremidade bloquada com dimetilvinila ou dimetil-hidróxi ou trimetila; Poli(ácido Dl-láctico-co-glicólico), (50:50; Poli(ácido Dl-láctico-co-glicólico) terminado com éster etílico, (50:50; ácido poliacrílico (250000 Mw); Polibuteno (1400 Mw); Policarbofil; Poliéster; copolímero de poliéster poliamina; poliéster Rayon; Polietileno Glicol 1000; Polietileno Glicol 1450; Polietileno Glicol 1500; Polietileno Glicol 1540; Polietileno Glicol 200; Polietileno Glicol 300; Polietileno Glicol 300-1600; Polietileno Glicol 3350; Polietileno Glicol 400; Polietileno Glicol 4000; Polietileno Glicol 540; Polietileno Glicol 600; Polietileno Glicol 6000; Polietileno Glicol 8000; Polietileno Glicol 900; Polietileno de alta densidade contendo negro de óxido férrico (<1%); Polietileno de baixa densidade contendo sulfato de bário (20-24%); Polietileno T; Polietileno Tereftalatos; Poliglactina; Poligliceril-3 Oleato; Poligliceril-4 Oleato; Poli-hidroxietil Metacrilato; Poli-isobutileno; Poli-isobutileno (1100000 Mw); Poli-isobutileno (35000 Mw); Poli-isobutileno 178-236; Poli-isobutileno 241-294; Poli-isobutileno 35-39; Poli-isobutileno de baixo peso molecular; Poli-isobutileno de peso molecular médio; adesivo de Poli-isobutileno/Polibuteno; polilactídeo; Polióis; Polioxietileno - Polioxipropileno 1800; álcoois de polioxietileno; ésteres de ácidos graxos de polioxietileno; Polioxietileno Propileno; Polioxil 20 Cetostearil Éter; óleo de rícino com Polioxil 35; óleo de rícino hidrogenado com Polioxil 40; Polioxil 40 Estearato; Polioxil 400 Estearato; Polioxil 6 e Polioxil 32 Palmitoestearato; Polioxil Diestearato; Polioxil Gliceril Estearato; Polioxil Lanolina; Polioxil

Palmitato; Polioxil Estearato; Polipropileno; Polipropileno Glicol; Poliquaternium-10; Poliquaternium-7 (70/30 Acrilamida /Dadmac; Polisiloxane; Polissorbato 20; Polissorbato 40; Polissorbato 60; Polissorbato 65; Polissorbato 80; Poliuretano; Polivinil Acetato; álcool polivinílico; cloreto de polivinila; copolímero decloreto de polivinila-acetato de polivinila; Polivinilpiridina; óleo de semente de papoula; potassa; acetato de potássio; alúmen de potássio; bicarbonato de potássio; bissulfito de potássio; cloreto de potássio; citrato de potássio; hidróxido de potássio; metabissulfito de potássio; fosfato de potássio dibásico; fosfato de potássio dibásico; fosfato de potássio monobásico; são de potássio; sorbato de de potássio; copolímero de acrilato de povidona; Povidona Hidrogel; Povidona K17; Povidona K25; Povidona K29/32; Povidona K30; Povidona K90; Povidona K90f; copolímero de Povidona/Eicoseno; Povidonas; copolímero de Ppg-12/Smdi; éter estearílico de Ppg-15; Diestearato de Ppg-20 Metil Glicose; Ppg-26 Oleato; Produto Wat; Prolina; Promulgen D; Promulgen G; Propano; Propelente A-46; Propil Galato; Carbonato de Propileno; Propileno Glicol; Propileno Glicol Diacetato; Propileno Glicol Dicaprilato; Propileno Glicol Monolaurato; Propileno Glicol Monopalmitoestearato; Propileno Glicol Palmitoestearato; Propileno Glicol Ricinoleato; Propileno Glicol/Diazolidinil Ureia/Metilparabeno/Propilparbeno; Propilparabeno; sulfato de protamina; hidrolisado proteico; copolímero de Pvm/Ma; Quaternium-15; Quaternium-15 Cis-Form; Quaternium-52; Ra-2397; Ra-3011; Sacarina; Sacarina sódica; Sacarina sódica anidra; óleo de açafrão; Sd álcool 3a; Sd álcool 40; Sd álcool 40-2; Sd álcool 40b; Sepineo P 600; Serina; óleo de gergelim; manteiga de carité; tubulação grau médico da marca Silastic; adesivo médico Silastic, Silicone Tipo A; Sílica, Dental; Silício; dióxido de silício; dióxido de silício coloidal Silicone; Silicone Adesivo 4102; Silicone Adesivo 4502; Silicone Adesivo Bio-Psa Q7-4201; Silicone Adesivo Bio-Psa Q7-4301;

Silicone Emulsão; tira de filme de Silicone/Poliéster; Simeticona; Simeticona Emulsão; Sipon Ls 20np; soda calcinada; acetato de sódio; acetato de sódio anidro; alquil sulfato de sódio; scorbato de sódio; benzoato de sódio; bicarbonato de sódio; bissulfato de sódio; bissulfito de sódio; borato de sódio; borato de sódio deca-hidratado; carbonato de sódio; carbonato de sódio deca-hidratado; carbonato de sódio mono-hidratado; Cetostearil sulfato de sódio; cloreto de sódio; cloreto de sódio injeção; cloreto de sódio injeção bacteriostático, colesteril sulfato de sódio; citrato de sódio; cocoil sarcosinato de sódio; desoxilato de sódio; ditionito de sódio; dodecilbenzenossulfonato de sódio; formaldeído sulfoxilato de sódio; gluconato de sódio; hidróxido de sódio; hipoclorito de sódio; iodeto de sódio; lactato de sódio; lactato de sódio, L-; Sulfato de sódio de Laureth-2; Sulfato de sódio de Laureth-3; Sulfato de sódio de Laureth-5; Lauroil Sarcosinato de sódio; Lauril Sulfato de sódio; Lauril Sulfoacetato de sódio; Metabisaulfito de sódio; nitrato de sódio; fosfato de sódio; fosfato de sódio di-hidratado; fosfato de sódio dibásico; fosfato de sódio dibásico anidro; fosfato de sódio dibásico di-hidratado; fosfato de sódio dibásico dodeca-hidratado; fosfato de sódio dibásico hepta-hidratado; fosfato de sódio monobásico; fosfato de sódio monobásico anidro; fosfato de sódio monobásico di-hidratado; fosfato de sódio monobásico mono-hidratado; poliacrilato de sódio (2500000 Mw); pirofosfato de sódio; pirrolidona carboxilato de sódio; amido glicolato de sódio; succinato de sódio hexa-hidratado; sulfato de sódio; sulfato de sódio anidro; sulfato de sódio deca-hidratado; sulfito de sódio; monoalquilolamida undeciclênica sulfossucinada de sódio; tartarato de sódio; tioglicolato de sódio; tiomalato de sódio; tiossulfato de sódio; tiossulfato de sódio anidro; trimetafosfato de sódio; xilenossulfonato de sódio; Somai 44; ácido sórbico; Sorbitana; Isoestearato de Sorbitana; Monolaurato de Sorbitana; Mono-oleato de Sorbitana; Monopalmitato de Sorbitana;

Monoestearato de Sorbitana; Sesquioleato de Sorbitana; Trioleato de Sorbitana; Triestearato de Sorbitana; Sorbitol; Sorbitol solução; farinha de soja; óleo de soja; óleo de hortelã; espermacete; esqualeno, oxicloro complexo estabilizado; 2-Etil-hexanoato estanoso; cloreto estanoso; cloreto estanoso anidro; fluoreto estanoso; tartarato estanoso; amido; amido 1500 pré-gelatinizado; amido de milho; cloreto de estearalcônio; hectorito de estearalcônio/carbonato de propileno; estearamidoetil dietilamina; Steareth-10; Steareth-100; Steareth-2; Steareth-20; Steareth-21; Steareth-40; ácido esteárico; dietanolamida esteárica; estearoxitrimetilsilano; colágeno animal hidrolisado de esteartrimônio; álcool estearílico; água estéril para inalação; copolímero em blocos de estireno/isopreno/estireno; succímero; ácido succínico Sucralose; Sacarose; Diestearato de Sacarose; poliésteres de sacarose; Sulfacetamida sódica; Sulfobutil éter.

[001350] Beta. -Ciclodextrina; dióxido de enxofre; ácido sulfúrico; ácido sulfuroso; Surfactol Qs; Tagatose, D-; Talco; óleo de sebo; glicerídeos de sebo; ácido tartárico; ácido tartárico, Dl-; Tenox; Tenox-2; álcool ter-butílico; hidroperóxido de ter-butilal ter-butil-hidroquinona; tetrafluorobotato de tetrakis(2-metoxi-isobutilisocianeto) de cobre (I); ortossilicato de tetrapropila; Tetrofosmina; Teofillina; Thimerosal; Treonina; Thimol; estanho; dióxido de titânio; Tocoferol; Tocofersolan; nutrição parenteral total, emulsão lipídica; Triacetina; Tricaprilina; Tricloromonofluorometano; Trideceth-10; Lauril Sulfato de Trietanolamina; ácido trifluoroacético; triglicerídeos de cadeia média; tri-hidroxistearina; fosfato de Trilaneth-4; fosfato de Trilaureth-4; citrato trissódico di-hidratado; Hedta trissódico; Triton 720; Triton X-200; Trolamina; Tromantadina; Trometamina (TRIS); Triptofano; Tiloxapol; Tirosina; ácido undecilênico; Union 76 Amsco-Res 6038; Ureia; Valina; óleo vegetal; glicerídeo deóleo vegetal hidrogenado; óleo vegetal hidrogenado; Versetamida; Viscarina; de Viscose/Algodão; Vitamina E;

cera emulsficiante; Wecobee Fs; cera Ceresina branca; cera branca; goma xantana; zinco; acetato de zindo; carbonato de zinco; cloreto de zinco; e óxido de zinco.

[001351] As formulações de composição farmacêutica de partículas de AAV reveladas neste pedido podem incluir cátions ou ânions.

[001352] Em uma modalidade, as formulações incluem cátions metálicos tais como, porém sem limitação, Zn2+, Ca2+, Cu2+, Mn2+, Mg+ e combinações dos mesmos.

[001353] Como um exemplo não limitativo, as formulações podem incluir polímeros e complexos com um cátion metálico (vide, por exemplo, Patentes US N°s 6.265.389 e 6.555.525, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência).

[001354] As formulações da invenção também podem incluir um ou mais sais farmaceuticamente aceitáveis.

[001355] Conforme usado neste pedido, "sais farmaceuticamente aceitáveis" referem-se a derivados dos compostos revelados onde o composto parental é modificado por conversão de uma porção ácido ou base existente em sua forma de sal (por exemplo, por reação do grupo base livre com um ácido orgânico adequado).

[001356] Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tacs ácidos carboxílicos; entre outros.

[001357] Sais de adição de ácido representativos incluem sais acetato, ácido acético, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, ácido benzeno sulfônico, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforassulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, 2-hidroxi-etanossulfonato,

lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerato, entre outros.

[001358] Sais de metal alcalino ou alcalino-terroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, entre outros, assim como cátions de amônio atóxico, amônio quaternário, e amina, incluindo, porém sem limitação, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, entre outros.

[001359] Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais atóxicos convencionais do composto parental formados, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos atóxicos.

[001360] Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção podem ser sintetizados a partir do composto parental que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais.

[001361] Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação das formas de ácido ou base livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou em uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são preferidos.

[001362] Listas de sais adequadas são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl e C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, e Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19

(1977); a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[001363] O termo "solvato farmaceuticamente aceitável", conforme usado neste pedido, significa um composto da invenção no qual moléculas de um solvente adequado são incorporadas na rede cristalina.

[001364] Um solvente adequado é fisiologicamente tolerável na dosagem administrados.

[001365] Os solvatos podem ser preparados por cristalização, recristalização, ou precipitação a partir de uma solução que inclui solventes orgânicos, água, ou uma mistura dos mesmos.

[001366] Exemplos de solventes adequados são etanol, água (por exemplo, mono-, di-, e tri-hidratos), *N*-metilpirrolidinona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), *N*,*N'*-dimetilformamida (DMF), *N*,*N'*-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetra-hidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), acetonitrila (ACN), propileno glicol, acetato de etila, álcool benzílico, 2-pirrolidona, benzoato de benzila, entre outros.

[001367] Quando o solvente é água, o solvato é chamado de "hidrato".

ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA.

Administração.

[001368] Em uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas a um indivíduo (por exemplo, ao SNC de um indivíduo) em uma quantidade terapeuticamente eficaz para reduzir os sintomas da doença do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson) de um indivíduo (por exemplo, determinado por um método de avaliação conhecido).

[001369] As partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por qualquer via de distribuição que resulte em um desfecho terapeuticamente eficaz.

[001370] Estas incluem, porém sem limitação, as enterais (no intestino), gastroenteral, epidural (na dura mater), oral (pela boca), transdérmica, intracerebral (no cérebro), intracerebroventricular (nos ventrículos cerebrais), epicutânea (aplicação sobre a pele), intradérmica (na própria pele), subcutânea (sob a pele), administração nasal (pelo nariz), intravenosa (na veia), bolus intravenoso, gotejamento intravenoso, intra-arterial (em uma artéria), intramuscular (em um músculo), intracardíaca (no coração), infusão intraóssea (na medula óssea), intratecal (no cordão espinhal), intraparenquimatosa (em tecido cerebral), intraperitoneal (infusão ou injeção no peritôneo), infusão intravesical, intravítrea (pelo olho), injeção intracavernosa (em uma cavidade patológica), intracavitária (na base do pênis), administração intravaginal, intrauterina, além disso extra-amniótica, transdérmica (difusão através da pele intacta para distribuição sistêmica), transmucosa (difusão através de uma membrana mucosa), transvaginal, insuflação (tragada), sublingual, sublabial, enema, gotas oftálmica (sobre a conjuntiva), ou gotas óticas, auricular (no ouvido ou pelo ouvido), bucal (direcionada para a bochecha), conjuntival, cutânea, dental (em um dente ou nos dentes), eletro-osmose, endocervical, endossinusial, endotraqueal, extracorporal, hemodiálise, infiltração, intersticial, intra-abdominal, intra-amniótica, intra-articular, intrabiliar, intrabrônquica, intrabursal, intracartilaginosa (em uma cartilagem), intracaudal (na cauda equina), intracisternal (na cisterna magna cerebellomedularis), intracorneana (na córnea), dental intracoronal, intracoronariana (nas artérias coronárias), intracorporus cavernosum (nos espaços dilatáveis da corporus cavernosa do pênis), intradiscal (em um disco), intraductal (em um ducto de uma glândula), intraduodenal (no duodeno), intradural (na dura ou abaixo dela), intraepidérmica (à epiderme), intraesofágica (ao esôfago), intragástrica (no estômago), intragingival (nas gingivas), intrailíaca (na porção do

intestino delgado), intralesional (em uma lesão localizada ou introduzida diretamente na mesma), intraluminal (em um lúmen de um tubo), intralinfática (na linfa), intramedular (na cavidade medular de um osso), intrameníngea (nas meninges), intramiocardíaca (no miocárdio), intraocular (no olho), intraovariana (no ovário), intrapericardíaca (no pericárdio), intrapleural (na pleura), intraprostática (na próstata), intrapulmonar (nos pulmões ou seus brônquios), intrassinusal (nos seios nasais ou periorbitais), intraespinhal (na coluna vertebral), intrassinovial (na cavidade sinovial de uma junta), intratendínea (em um tendão), intratesticular (no testículo), intratecal (no líquido cerebroespinhal em qualquer nível do eixo cerebroespinhal), intratorácica (no tórax), intratubular (nos túbulos de um órgão), intratumoral (em um tumor), intratimpânica (na aurus media), intravascular (em um vaso ou vasos), intraventricular (em um ventrículo), iontoforese (por meio de corrente elétrica ons íons de sais solúveis migram os tecidos do corpo), irrigação (lavar ou borrifar feridas abertas ou cavidades do corpo), laríngea (diretamente na laringe), nastrogástrica (através do nariz e dentro do estômago), técnica do curativo oclusivo (administração via tópica que é então coberta com um curativo que oclui a área), oftálmica (ao olho externo), orofaríngea (diretamente na boca e faringe), parenteral, percutânea, periarticular, peridural, perineural, periodontal, retal, respiratória (no trato respiratório por inalação oral ou nasal para efeito local ou sistêmico), retrobulbar (atrás da ponte ou atrás do globo ocular), tecido mole, subaracnoide, subconjuntival, submucosa, tópica, transplacentária (pela ou através da placenta), transtraqueal (através da parede da traqueia), transtimpânica (através ou pela cavidade timpânica), ureteral (para a ureter), uretral (para a uretra), vaginal, bloco caudal, diagnóstica, bloco nervoso, perfusão biliar, perfusão cardíaca, fotoforese e espinhal.

[001371] Em algumas modalidades, compositions podem ser administradas de uma maneira que permita que as mesmas atravessem a barreira hematoencefálica, a barreira vascular, ou outra barreira epitelial.

[001372] As partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas em qualquer forma adequada, seja como uma solução ou suspensão líquida, como uma forma sólida adequada para solução ou suspensão líquida em uma solução líquida.

[001373] As partículas de AAV podem ser formuladas com qualquer excipiente apropriado e farmaceuticamente aceitável.

[001374] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas para um indivíduo por uma única via de administração.

[001375] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas para um indivíduo por uma via multi-sítios de administração.

[001376] Um indivíduo pode receber a administração em 2, 3, 4, 5 ou mais de 5 sítios.

[001377] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção por infusão de um bolus.

[001378] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção por distribuição sistemática por um período de minutos, horas ou dias.

[001379] A taxa de infusão pode ser alterada dependendo do indivíduo, da distribuição, da formulação ou de outro parâmetro de distribuição.

[001380] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas pela de distribuição intramuscular.

[001381] (Vide, por exemplo, Patente US N° 6506379; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[001382] Exemplos não limitativos de administração intramuscular incluem uma injeção intravenosa ou uma injeção subcutânea.

[001383] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas por administração oral.

[001384] Exemplos não limitativos de administração oral incluem uma administração no trato digestivo e uma administração bucal.

[001385] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas pela via de distribuição intraocular.

[001386] Um exemplo não limitativo de administração intraocular inclui uma administração intravítrea.

[001387] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas pela via de distribuição intranasal.

[001388] Exemplos não limitativos de distribuição intranasal incluem a administração de gotas nasais ou sprays nasais.

[001389] Em algumas modalidades, as partículas de AAV that podem ser administradas a um indivíduo por injeções periféricas.

[001390] Exemplos não limitativos de injeções periféricas incluem injeção intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, conjuntival ou articular.

[001391] Já foi descrito na técnica que a administração periférica de partículas de AAV pode ser transportada para o sistema nervoso central, por exemplo, para os neurônios motores (por exemplo, Publicações de Patente US N°s 20100240739; e 20100130594; a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência).

[001392] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por injeção na via de CSF.

[001393] Exemplos não limitativos de distribuição para a via de CSF incluem administração intratecal e intracerebroventricular.

[001394] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por distribuição sistêmica.

[001395] Como um exemplo não limitativo, a distribuição sistêmica pode ser por administração intravascular.

[001396] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por distribuição intracraniana (Vide, por exemplo, Patente US N° 8,119,611; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[001397] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção.

[001398] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por injeção.

[001399] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção muscular.

[001400] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por administração muscular.

[001401] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por administração intramuscular.

[001402] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por administração intramuscular.

[001403] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção são administradas a um indivíduo e transduzem o músculo de um indivíduo.

[001404] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são administradas por administração intramuscular.

[001405] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da

presente invenção podem ser administradas via injeção intraparenquimatosa.

[001406] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por administração intraparenquimatosa.

[001407] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por administração intravenosa.

[001408] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por administração intravenosa.

[001409] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via distribuição intravenosa.

[001410] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via uma distribuição intravenosa de dose única.

[001411] Como um exemplo não limitativo, a distribuição intravenosa de dose única pode ser um tratamento de uma só aplicação.

[001412] No contexto de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson), a distribuição intravenosa de dose única pode produzir alívio duradouro para indivíduos com doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson) e/ou sintomas relacionados.

[001413] O alívio pode durar por minutos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 minutos ou mais de 59 minutos; horas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37,

38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, ou mais de 48 horas; dias tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, ou mais de 31 dias; semanas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, ou mais de 16 semanas; meses tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais de 24 meses; anos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou mais de 15 anos.

[001414] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via distribuição intravenosa para os neurônio nociceptivos DRG.

[001415] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via uma distribuição intravenosa de dose única para os neurônio nociceptivos DRG.

[001416] Como um exemplo não limitativo, a distribuição intravenosa de dose única pode ser um tratamento de uma só aplicação.

[001417] No contexto de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson), a distribuição intravenosa de dose única pode produzir alívio duradouro para indivíduos com doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson) e/ou sintomas relacionados.

[001418] O alívio pode durar por minutos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 minutos ou mais de 59 minutos; horas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, ou mais de 48 horas; dias tal

como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, ou mais de 31 dias; semanas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, ou mais de 16 semanas; meses tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais de 24 meses; anos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou mais de 15 anos.

[001419] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção intratecal.

[001420] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção intratecal.

[001421] Em uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas à cisterna magna em uma quantidade terapeuticamente eficaz para transduzir neurônios motores e/ou astrócitos do cordão espinhal.

[001422] Como um exemplo não limitativo, a partícula de AAV podem ser administradas por via intratecal.

[001423] Em uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas usando infusão intratecal em uma quantidade terapeuticamente eficaz para transduzir neurônios motores e/ou astrócitos do cordão espinhal.

[001424] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via uma injeção intratecal de dose única.

[001425] Como um exemplo não limitativo, a injeção intratecal de dose única pode ser um tratamento de uma só aplicação.

[001426] No contexto de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson), a injeção intratecal de dose única pode produzir alívio duradouro para indivíduos com doenças do sistema

nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson) e/ou sintomas relacionados.

[001427] O alívio pode durar por minutos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 minutos ou mais de 59 minutos; horas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, ou mais de 48 horas; dias tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, ou mais de 31 dias; semanas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, ou mais de 16 semanas; meses tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais de 24 meses; anos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou mais de 15 anos.

[001428] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via injeção intratecal para os neurônio nociceptivos DRG.

[001429] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via uma injeção intratecal de dose única para os neurônio nociceptivos DRG.

[001430] Como um exemplo não limitativo, a injeção intratecal de dose única pode ser um tratamento de uma só aplicação.

[001431] No contexto de doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson), a injeção intratecal de dose única pode produzir alívio duradouro para indivíduos com doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson) e/ou sintomas relacionados.

[001432] O alívio pode durar por minutos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59 minutos ou mais de 59 minutos; horas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, ou mais de 48 horas; dias tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, ou mais de 31 dias; semanas tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, ou mais de 16 semanas; meses tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, ou mais de 24 meses; anos tal como, porém sem limitação, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, ou mais de 15 anos.

[001433] Em uma modalidade, a partícula de AAV descrita neste pedido é administada via infusão intratecal (IT) em C1.

[001434] A infusão pode ser por 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou mais de 15 horas.

[001435] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção intraparenquimatosa.

[001436] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por injeção intraparenquimatosa.

[001437] m uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas to the cisterna magna em uma quantidade terapeuticamente eficaz para transduzir neurônios motores e/ou astrócitos do cordão espinhal.

[001438] Como um exemplo não limitativo, a partícula de AAV podem ser administradas por injeção intraparenquimatosa.

[001439] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção intraparenquimatosa e injeção intratecal.

[001440] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via injeção intraparenquimatosa e injeção intratecal.

[001441] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por injeção subcutânea.

[001442] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por injeção subcutânea.

[001443] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas topicamente.

[001444] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo topicamente.

[001445] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por injeção direta no cérebro.

[001446] Como um exemplo não limitativo, a distribuição no cérebro pode ser por administração intrastriatal.

[001447] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via injeção intrastriatal.

[001448] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas via injeção intrastriatal e uma outra via administração descrita neste pedido.

[001449] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por mais de uma via de administração.

[001450] Como exemplos não limitativos de administrações

combinadas, as partículas de AAV podem ser distribuídas por administração intratecal e intracerebroventricular, ou por administração intravenosa e intraparenquimatosa.

[001451] Em uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas ao SNC em uma quantidade terapeuticamente eficaz para melhorar a função e/ou a sobrevida de um indivíduo com doenças do sistema nervoso central (por exemplo, mal de Parkinson).

[001452] Como um exemplo não limitativo, o vetorr pode ser administrado por infusão direta no estriato.

[001453] A partícula de AAV pode ser administrada em uma quantidade "terapeuticamente eficaz", isto é, uma quantidade que é suficiente para aliviar e/ou prevenir pelo menos um sintoma associado à doença, ou proporcionar melhora na condição do indivíduo.

[001454] Em uma modalidade, o cateter pode ficar localizado em mais de um sítio na espinha para distribuição multi-sítios.

[001455] A partícula de AAV pode ser distribuída em uma infusão contínua e/ou bolus.

[001456] Cada sítio de distribuição pode ter um esquema posológico diferente ou o mesmo esquema posológico pode ser usado para cada sítio de distriuição.

[001457] Como um exemplo não limitativo, os sítios de distribuição podem ficar na região cervical e na região lombar.

[001458] Como um outro exemplo não limitativo, os sítios de distribuição podem ficar na região cervical.

[001459] Como um outro exemplo não limitativo, os sítios de distribuição podem ficar na região lombar.

[001460] Em uma modalidade, um indivíduo por avaliado quanto à anatomia e patologia espinhal antes da distribuição da partícula de AAV descrita neste pedido.

[001461] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo com escoliose pode ter um esquema posológico e/ou a localização do cateter diferente comparado a um indivíduo sem escoliose.

[001462] Em uma modalidade, a orientação da espinha do indivíduo durante a distribuição da partícula de AAV pode ser vertical à terra.

[001463] Em uma outra modalidade, a orientação da espinha do indivíduo durante a distribuição da partícula de AAV pode ser horizontal à terra.

[001464] Em uma modalidade, a espinha do indivíduo pode estar a um certo ângulo em relação à terra durante a distribuição da partícula de AAV.

[001465] O ângulo da espinha do indivíduo em relação à terra pode ser pelo menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150 ou 180 graus.

[001466] Em uma modalidade, o método e a duração de distribuição são escolhidos de forma a proporcionar ampla transdução no cordão espinhal.

[001467] Como um exemplo não limitativo, a distribuição intratecal é usada para proporcionar ampla transdução ao longo do comprimento rostral-caudal do cordão espinhal.

[001468] Como um outro exemplo não limitativo, infusões multissítios proporcionam uma transdução mais uniforme ao longo do comprimento rostral-caudal do cordão espinhal.

[001469] Como ainda um outro exemplo não limitativo, infusões prolongadas proporciona uma transdução mais uniforme ao longo do comprimento rostral-caudal do cordão espinhal.

[001470] Em uma modalidade, a administração ocorre por uma abordagem de distribuição cirúrgica posterior (por exemplo, atrás da cabeça) para o putâmen.

[001471] Como um exemplo não limitativo, a cobertura putaminal

média é de 50% com distribuição posterior e o tempo de cirurgia é inferior a 10 horas.

[001472] Em uma modalidade, a administração ocorre por uma abordagem de distribuição cirúrgica transfrontal (por exemplo, no topo da cabeça) para o putâmen.

[001473] Como um exemplo não limitativo, a cobertura putaminal média é inferior a 50% com distribuição posterior e o tempo de cirurgia é superior a 10 horas.

Administração parenteral e injetável.

[001474] Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas de partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas por via parenteral.

[001475] Formas de dosagem líquidas para administração oral e parenteral incluem, porém sem limitação, emulsões, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes, e/ou elixires farmaceuticamente aceitáveis.

[001476] Além dos princípios ativos, as formas de dosagem líquidas podem compreender diluentes inertes comumente usados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etila, acetato de etila, álcool benzílico, benzoato de benzila, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, óleos de algodão, amendoim, milho, germe, oliva, rícino, e gergelim) glicerol, álcool tetra-hidrofurfurílico, polietileno glicóis ésteres de ácidos graxos de sorbitana, e misturas dos mesmos.

[001477] Além dos diluentes inertes, as composições orais podem incluir adjuvantes tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes e suspensores, agentes edulcorantes, flavorizantes, e/ou perfumantes.

[001478] Em certas modalidades para administração parenteral, as composições são misturadas com agentes solubilizantes tais como CREMOPHOR®, álcoois, óleos, óleos modificados, glicóis, polissorbatos, ciclodextrinas, polímeros e/ou combinações dos mesmos.

[001479] Em outras modalidades, são incluídos tensoativos tais como hidroxipropilcelulose.

[001480] Formulações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com o estado da técnica conhecido usando agentes dispersantes, agentes umectantes, e/ou agentes suspensores adequados.

[001481] As preparações injetáveis estéreis podem ser soluções, suspensões, e/ou emulsões injetáveis estéreis em diluentes e/ou solventes atóxicos parenteralmente aceitáveis, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol.

[001482] Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão água, solução de Ringer, U.S.P., e solução de cloreto de sódio isotônica.

[001483] Óleos fixos estéreis são convencionalmente empregados como um solventes ou meio de suspensão.

[001484] Para tanto, qualquer óleo fixo doce pode ser empregado, inclusive mono- ou diglicerídeos sintéticos.

[001485] Ácidos graxos tal como ácido oleico podem ser usados na preparação de injetáveis.

[001486] As formulações injetáveis devem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração por um filtro retentor de bactérias, e/ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dissolvidas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes do uso.

[001487] Para prolongar o efeito dos princípios ativos, com

frequência é desejável retardar a absorção dos princípios ativos a partir de injeções subcutâneas ou intramusculares.

[001488] Isto pode ser feito com o uso de suspensões líquidas de material cristalino ou amorfo com pobre solubilidade em água.

[001489] A taxa de absorção dos princípios ativos depende da taxa de dissolução que, por sua vez, pode depender do tamanho dos cristais e da forma cristalina.

[001490] Alternativamente, a absorção retardada de uma forma medicamentosa administrada por via parenteral é obtida por dissolução ou suspensão da droga em um veículo oleoso.

[001491] As formas de depósito injetáveis são feitas por formação de matrizes para microencapsulação da droga em polímeros biodegradáveis tal como polilactídeo-poliglicolídeo.

[001492] Dependendo da relação da droga para o polímero e da natureza do polímero particular empregado, a taxa de liberação da droga pode ser controlada.

[001493] Exemplos de outros polímeros biodegradáveis incluem poli(ortoésteres) e poli(anidridos).

[001494] As formulações injetáveis de depósito são preparadas por aprisionamento da droga em lipossomas ou microemulsiões que são compatíveis com os tecido do corpo.

<u>Administração de Depósito.</u>

[001495] Conforme descrito neste pedido, em algumas modalidades, as composições farmacêuticas de partículas de AAV da presente invenção são formuladas em depósitos para liberação prolongada.

[001496] Geralmente, órgãos ou tecidos específicos ("tecidos-alvo") são visados para administração.

[001497] Em alguns aspectos da invenção, as composições farmacêuticas de partículas de AAV da presente invenção ficam espacialmente retidas nos tecidos-alvo ou próximo aos tecidos-alvo.

[001498] São apresentados métodos para fornecer composições farmacêuticas de partículas de AAV para tecidos-alvo de indivíduos mamíferos por contato dos tecidos-alvo (que compreendem um ou mais células-alvo) com composições farmacêuticas de partículas de AAV, em condições tais que elas fiquem substancialmente retidas nos tecidos-alvo, o que significa que pelo menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99, 99. 9, 99. 99 ou mais de 99,99% da composição ficam retidos nos tecidos-alvo.

[001499] Vantajosamente, a retenção é determinada pela medição da quantidade das composições farmacêuticas de partículas de AAV que penetra uma ou mais células-alvo.

[001500] Por exemplo, pelo menos 1%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,9%, 99,99% ou mais de 99,99% das composições farmacêuticas de partículas de AAV administradas aos indivíduos estão presentes intracelularlmente em um período de tempo depois da administração.

[001501] Por exemplo, a injeção intramuscular a indivíduos mamíferos pode ser feita pelo uso de composições aquosas compreendendo composições farmacêuticas de partículas de AAV da presente invenção e um ou mais agentes de transfecção, e a retenção é determinada pela mediação da quantidade das composições farmacêuticas de partículas de AAV presente nas células musculares.

[001502] Certos aspectos da invenção referem-se a métodos para forncer as composições farmacêuticas de partículas de AAV da presente invenção para tecidos-alvo de indivíduos mamíferos por meio de contato dos tecidos-alvo (compreendendo uma ou mais células-alvo) com as composições farmacêuticas de partículas de AAV em condições tais que elas ficam substancialmente retidas em tais tecidos-alvo.

[001503] As composições farmacêuticas de partículas de AAV compreendem princípio ativo suficiente para que o efeito de interesse seja produzido em pelo menos uma célula-alvo.

[001504] Em algumas modalidades, composições farmacêuticas de partículas de AAV generalmente compreendem um ou mais agentes de penetração na célula, embora formulações "nuas" (tal como sem agentes de penetração na célula ou outros agentes) também sejam contempladas, com ou sem carreadores farmaceuticamente aceitáveis.

Distribuição para o Sistema Nervoso Central.

[001505] Em uma modalidade, a distribuição das composições farmacêuticas compreendendo partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) compreende infusão de até 1 mL.

[001506] Em uma modalidade, a distribuição das composições farmacêuticas compreendendo partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) pode compreender infusão de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004, 0,005, 0,010, 0,015, 0,020, 0,025, 0,030, 0,040, 0,050, 0,060, 0,070, 0,080, 0,090, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, ou 0,9 mL.

[001507] Em uma modalidade, a distribuição da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) compreende infusão de entre cerca de 1 mL a cerca de 120 mL.

[001508] Em uma modalidade, a distribuição da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) pode compreender infusão de 0,1, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64,

65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, ou 120 mL.

[001509] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) compreende infusão de pelo menos 3 mL.

[001510] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) consiste em infusão de 3 mL.

[001511] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) compreende infusão de pelo menos 10 mL.

[001512] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) consiste em infusão de 10 mL.

[001513] Em uma modalidade, o volume da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV distribuídas para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) de um indivíduo é 50 ul, 100 ul, 200 ul, 300 ul, 400 ul, 500 ul, 600 ul, 700 ul, 800 ul, 900 ul, 1000 ul, 1100 ul, 1200 ul, 1300 ul, 1400 ul, 1500 ul, 1600 ul, 1700 ul, 1800 ul, 1900 ul, 2000 ul ou mais de 2000 ul.

[001514] Em uma modalidade, o volume da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV distribuídas para uma região em ambos os hemisférios do cérebro de um indivíduo é 50 ul, 100 ul, 200 ul, 300 ul, 400 ul, 500 ul, 600 ul, 700 ul, 800 ul, 900 ul, 1000 ul, 1100 ul, 1200 ul, 1300 ul, 1400 ul, 1500 ul, 1600 ul, 1700 ul, 1800 ul, 1900 ul, 2000 ul ou mais de 2000 ul.

[001515] Como um exemplo não limitativo, o volume distribuído para uma região em ambos os hemisférios é 200 ul.

[001516] Como um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para uma região em ambos os hemisférios é 900 ul.

[001517] Como ainda um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para uma região em ambos os hemisférios é 1800 ul.

[001518] Em uma modalidade, o volume da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV distribuídas para o putâmen em ambos os hemisférios do cérebro de um indivíduo é 50 ul, 100 ul, 200 ul, 300 ul, 400 ul, 450 ul, 500 ul, 600 ul, 700 ul, 800 ul, 900 ul, 1000 ul, 1100 ul, 1200 ul, 1300 ul, 1400 ul, 1500 ul, 1600 ul, 1700 ul, 1800 ul, 1900 ul, 2000 ul ou mais de 2000 ul.

[001519] Como um exemplo não limitativo, o volume distribuído para o putâmen em ambos os hemisférios é 100 ul.

[001520] Como um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para o putâmen em ambos os hemisférios é 200 ul.

[001521] Como um exemplo não limitativo, o volume distribuído para o putâmen em ambos os hemisférios é 300 ul.

[001522] Como um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para o putâmen em ambos os hemisférios é 450 ul.

[001523] Como um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para o putâmen em ambos os hemisférios é 900 ul.

[001524] Como ainda um outro exemplo não limitativo, o volume distribuído para ambos os hemisférios do putâmen é 1800 ul.

[001525] Em uma modalidade, o volume da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV distribuídas para um indivíduo é 900 ul to cada putâmen.

[001526] Em uma modalidade, o volume da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV distribuídas para um indivíduo é 450 ul para cada putâmen.

[001527] Em uma modalidade, o volume total distribuído para um

indivíduo pode ser dividido entre um ou mais sítios de administração, por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ou mais de 5 sítios.

[001528] Como um exemplo não limitativo, o volume total é dividido entre administração para o putâmen direito e o esquerdo.

[001529] Como um outro exemplo não limitativo, o volume total é dividido entre dois sítios de administração de cada um do putâmen esquerdo e direito.

[001530] Em uma modalidade, a composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV é administrada por meio de uma agulha fenestrada.

[001531] Exemplos não limitativos de agulhas fenestradas estão descritos nas Patentea US N°s 8,333,734, 7,135,010, 7,575,572, 7,699,852, 4,411,657, 6,890,319, 6,613,026, 6,726,659, 6,565,572, 6,520,949, 6,382,212, 5,848,996, 5,759,179, 5 674,267, 5,588,960, 5,484,401, 5,199,441, 5,012,818, 4,474,569, 3,766,907, 3,552,394, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[001532] Em uma modalidade, uma composição compreende pelo menos uma carga útil descrita neste pedido e as cargas úteis são componentes de um genoma viral embalados em uma partícula de AAV.

[001533] A razão percentual (%) de partículas de AAV compreendendo a carga útil para as partículas de AAV sem a carga útil (neste pedido também denominadas capsídeos vazios) na composição pode ser de 0:100, 1:99, 0: 90, 15:85, 25:75, 30:70, 50:50, 70:30, 85:15, 90:10, 99:1 ou 100:0.

[001534] Como um exemplo não limitativo, a razão percentual de partículas de AAV compreendendo a carga útil para capsídeos vazios é 50:50.

[001535] Como um outro exemplo não limitativo, a razão percentual

de partículas de AAV compreendendo a carga útil para capsídeos vazios é 70:30.

[001536] Como um outro exemplo não limitativo, a razão percentual de partículas de AAV compreendendo a carga útil para capsídeos vazios é 85:15.

[001537] Como um outro exemplo não limitativo, a razão percentual de partículas de AAV compreendendo a carga útil para capsídeos vazios é 100:0.

[001538] Em uma modalidade, a composição descrita neste pedido compreende pelo menos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou mais de 99% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001539] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 50% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001540] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 52% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001541] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 58% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001542] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 70% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001543] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 83% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001544] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 85% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001545] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende pelo menos 99% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001546] Como um outro exemplo não limitativo, a composição compreende 100% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001547] Em uma modalidade, a composição descrita neste pedido compreende 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99%, ou 90-100% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001548] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 50-100% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001549] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 50-60% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001550] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 80-99% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001551] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 80-90% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001552] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 80-95% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001553] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 80-85% de partículas de AAV compreendendo a carga útil.

[001554] Em uma modalidade, a composição descrita neste pedido

compreende menos de 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de partículas vazias.

[001555] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 50% de partículas vazias.

[001556] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 45% de partículas vazias.

[001557] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 40% de partículas vazias.

[001558] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 35% de partículas vazias.

[001559] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 30% de partículas vazias.

[001560] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 25% de partículas vazias.

[001561] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 20% de partículas vazias.

[001562] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 15% de partículas vazias.

[001563] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 10% de partículas vazias.

[001564] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 5% de partículas vazias.

[001565] Como um exemplo não limitativo, a composição compreende menos de 1% de partículas vazias.

[001566] A composição descrita neste pedido compreende 1-10%, 10-20%, 30-40%, 50-60%, 50-70%, 50-80%, 50-90%, 50-99%, 50-100%, 60-70%, 60-80%, 60-90%, 60-99%, 60-100%, 70-80%, 70-90%, 70-99%, 70-100%, 80-85%, 80-90%, 80-95%, 80-99%, 80-100%, 90-95%, 90-99%, ou 90-100% de partículas vazias.

[001567] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-40% de partículas vazias.

[001568] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-50% de partículas vazias.

[001569] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-60% de partículas vazias.

[001570] Como um outro exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-70% de partículas vazias.

[001571] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-80% de partículas vazias.

[001572] Como um exemplo não limitativo, a composição descrita neste pedido compreende 30-90% de partículas vazias.

[001573] Em uma modalidade, a razão do volume de distribuição no parênquima de uma área de um indivíduo para o volume de infusão de uma área de um indivíduo pode ser de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1,0, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2,0, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3,0, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4,0, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5,0, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,0 ou mais de 6,0.

[001574] Como um exemplo não limitativo, a razão do volume de distribuição no parênquima para o volume de infusão foi de 1,6 no núcleo caudado.

[001575] Como um exemplo não limitativo, a razão do volume de distribuição no parênquima para o volume de infusão foi de 3,1 no putâmen.

[001576] Como um exemplo não limitativo, a distribuição das partículas de AAV no putâmen pode ser 2-3 vezes o volume infusionado.

[001577] Em uma modalidade, a eficácia da dose, via de administração e/ou volume de administração pode ser avaliada por

vários métodos descritos neste pedido tais como, porém sem limitação, imagem por PET, teste do desafio com L-DOPA (por exemplo, vide Forsayeth et al. 2006, Mol. Ther. 14(4): 571- 577), escores UPDRS e diários do paciente (por exemplo, diário de Hauser).

[001578] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo pode ter discinesia reduzida ou períodos de discinesia reduzida depois da administração da composição farmacêutica compreendendo partículas de AAV.

[001579] Como um outro exemplo não limitativo, um indivíduo pode ter uma redução em sintomas relacionados com mal de Parkinson incluindo mobilidade limitada e discinesia.

[001580] Como ainda um outro exemplo não limitativo, um indivíduo pode apresentar melhora no tempo de repouso e flutuações motoras.

[001581] A melhora pode ser de pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90% ou mais de 90%.

[001582] A melhora pode durar por minutos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55 ou mais de 55), horas (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 ou mais de 24), dias (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais de 7), semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou mais de 7), meses (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ou mais de 11) ou anos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou mais de 9).

[001583] Em uma modalidade, a seleção de indivíduos para administração das partículas de AAV descritas neste pedido e/ou a eficácia da dose, da via de administração e/ou do volume de administração podem ser avaliados por imagem dos espaços perivasculares (PVS) que também são conhecidos como espaços de Virchow-Robin.

[001584] Os PVS envolvem as arteríolas e vênulas ao perfuram o parênquima cerebral e são preenchidos com líquido cerebroespinhal (CSF)/líquido intersticial.

[001585] PVS são comuns no cérebro médio, no BG, e no centro semi-oval.

[001586] Mesmo sem querermos nos ater à teoria, os PVS desempenham um papel na depuração normal de metabólitos e já foram associados à cognição deteriorada e vários estados patológicos incluindo mal deParkinson.

[001587] Os PVS usualmente são de tamanho normal, mas podem aumentar de tamanho em inúmeros estados patológicos. Potter et al. (Cerebrovasc Dis. 2015 Jan; 39(4): 224– 231; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) desenvolveram um método de classificação onde estudaram uma faixa completa de PVS e classificaram os PVS dos gânglios basais, do centro semi-oval e do cérebro médio.

[001588] Eles usaram a frequência e a gama de PVS usadas por Mac e Lullich et al. (J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2004 Nov;75(11):1519-23; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência) e Potter et al. apresentaram 5 graus para os PVS dos gânglios basais e do centro semi-oval: 0 (nenhum), 1 (1-10), 2 (11-20), 3 (21-40) e 4 (>40) e 2 graus para os PVS do cérebro médio: 0 (não visível) ou 1 (visível).

[001589] O guia do usuário para o sistema de classificação de Potter et al. pode ser enconrado em:

www.sbirc.ed.ac.uk/documents/epvs-rating-scale-user-guide.pdf.

[001591] Em uma modalidade, a seleção de indivíduos para administração das partículas de AAV descritas neste pedido e/ou a eficácia da dose, da via de administração e/ou do volume de administração podem ser avaliados por medidas feitas por tomografia

com emissão de pósitrons (PET) de biomarcadores de neuroimagem tal como, porém sem limitação, FDOPA.

[001592] Biomarcadores de neuroimagem tal como FDOPA podem ser usados para identificar indivíduos afetados e/ou podem ser usados para detectar um defeito nigrostriatal antes do início das manifestações clínicas.

[001593] Além disso, critérios baseados em PET podem ser usados para classificar os indivíduos com base em sua integridade neuronal nigrostriatal (por exemplo, integridade neuronal nigrostriatal normal, normal ou duvidosa) (Rachette et al. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2006 Apr 5; 141B(3): 245–249; cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência).

[001594] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido pode ter PD avançado e ainda assim responder à terapia com levodopa, mas o indivíduo também experimenta complicações motoras clinicamente refratárias (por exemplo, flutuações motoras severas e/ou discinesias que ocorrem durante terapias com levodopa e outros dopaminérgicos apesar dos ajustes e da otimização da medicação).

[001595] O indivíduo podem ser saudável o bastante para passar por um procedimento neurocirúrgico que pode ser determinados por métodos conhecidos na literatura.

[001596] omo um exemplo não limitativo, o indivíduo pode atender os critérios de seleção para estimulação cerebral profunda (DBS).

[001597] O indivíduo pode ter PD idiopático, ter menos de 69 anos de idade, ter respostas acentuadas ao levodopa, ter sintomas refratários à medicação (por exemplo, flutuação motora e/ou discinesia) e/ou ter pouca ou nenhuma disfunção cognitiva.

[001598] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido também pode

sofrer de demência ou enfraquecimento cognitivo.

[001599] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido pode ter sido previamente tratado com o mesmo terápico ou com um terápico similar.

[001600] Em uma outra modalidade, um indivíduo pode ter sido tratado com um terápico que reduzia os sintomas do mal de Parkinson.

[001601] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido pode não ter conseguido obter o benefício adequado da terapia médica tradicional.

[001602] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode não ter respondido ao tratamento.

[001603] Como um outro exemplo não limitativo, um indivíduo pode apresentar incapacidade residual apesar do tratamento.

[001604] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido pode passar por exames para avaliar os níveis de analitos neurotransmissores para determinar a eficácia da dose.

[001605] Como um exemplo não limitativo, podem ser analisados os neurotransmissores do CSF, a atividade plasmática de AADC e/ou a VLA na urina.

[001606] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber uma dose das partículas de AAV descritas neste pedido podem ser filmados ou gravados para monitorar a evolução do indivíduo durante o curso de tratamento.

Ddistribuição para o putâmen.

[001607] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser administradas para o putâmen direito e/ou para o putâmen esquerdo.

[001608] A administração pode ocorrer em um ou mais sítios no putâmen tal como, porém sem limitação, 2 sítios, 3 sítios, 4 sítios ou mais de 4 sítios.

[001609] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas para 2 sítios no putâmen esquerdo e 2 sítios no putâmen direito.

[001610] Em uma modalidade, a administração da formulação das partículas de AAV para um indivíduo proporciona cobertura do putâmen de um indivíduo (por exemplo, o putâmen esquerdo e/ou direito).

[001611] Em um aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar pelo menos 8%, 9%, 10%, 13%, 14%, 15%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou mais de 95% para o putâmen esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001612] Como um exemplo não limitativo, a cobertura é de pelo menos 20%.

[001613] Como um exemplo não limitativo, a cobertura é de pelo menos 40%.

[001614] Em um outro aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar pelo menos 8%, 9%, 10%, 13%, 14%, 15%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%,.

[001615] 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou mais de 95% de cobertura da área superficial do putâmen esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001616] Como um exemplo não limitativo, a cobertura total é de pelo menos 20%.

[001617] Como um exemplo não limitativo, a cobertura total é de pelo menos 40%.

[001618] Em ainda um outro aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar 10-40%, 20-40%, 20-30%, 20-35%, 20-50%, 30-40%, 35-40%, 30-60%, 40-70%, 50-80% ou 60-90% de cobertura para o putâmen esquerdo e/ou direito de um indivíduo ou para a área superficial total do putâmen esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001619] Em uma modalidade, a administração da formulação das partículas de AAV a um indivíduo proporciona cobertura do putâmen posterior de um indivíduo (por exemplo, o putâmen posterior esquerdo e/ou direito).

[001620] Em um aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar pelo menos 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou mais de 95% para o putâmen posterior esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001621] Como um exemplo não limitativo, a cobertura é de pelo menos 20%.

[001622] Como um exemplo não limitativo, a cobertura é de pelo menos 40%.

[001623] Em um outro aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar pelo menos 10%, 15%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou mais de 95% de cobertura da área superficial do putâmen posterior esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001624] Como um exemplo não limitativo, a cobertura total é de pelo menos 20%.

[001625] Como um exemplo não limitativo, a cobertura total é de pelo menos 40%.

[001626] Em ainda um outro aspecto, a administração das partículas de AAV pode proporcionar 10-40%, 20-50%, 30-60%, 40-70%, 50-80% ou 60-90% de cobertura para o putâmen posterior esquerdo e/ou direito de um indivíduo ou para a área superficial total do putâmen esquerdo e/ou direito de um indivíduo.

[001627] Em uma modalidade, as partículas de AAV descritas neste pedido podem ser administradas pela colocação bilateral aguda de cateteres em cada putâmen.

[001628] A colocação pode usar técnicas neurocirúrgicas guiadas por imagem de ressonância magnética (MRI) conhecida na literatura ou descritas neste pedido.

[001629] Adicionalmente, um agente de contraste tal como, porém sem limitação um agente de contraste à base de gadolínio (por exemplo, PROHANCE®) pode ser usado na formulação para monitorar e confirma a distribuição da formulação.

[001630] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV em uma infusão bilateral escalonada assistida por CED estereotáxica no putâmen (por exemplo, o putâmen pós-commissural).

[001631] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção a uma dose de $4,5 \times 10^{12}$ genomais vetoriais em um volume de 900 ul por putâmen.

[001632] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção a uma dose de $1,5 \times 10^{12}$ genomais vetoriais em um volume de 900 ul por putâmen.

[001633] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção a uma dose de 7,5 x 10^{11} genomais vetoriais em um volume de 450 ul por putâmen.

[001634] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV com uma infusão cirúrgica bilateral em pelo menos um putâmen por meio de uma abordagem de distribuição cirúrfica posterior (i.e., atrás da cabeça).

[001635] O número de infusões cirúrgicas bilaterais posteriores pode ser um ou mais tal como, porém sem limitação, 1 infusão, 2 infusões, 3 infusões, 4 infusões ou mais de 4 infusões.

[001636] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo com uma infusão cirúrgica bilateral posterior.

[001637] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito com uma infusão cirúrgica bilateral posterior.

[001638] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo com duas infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001639] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito com duas infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001640] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito e esquerdo com duas infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001641] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo com três infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001642] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são

distribuídas no putâmen direito com três infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001643] omo um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito e esquerdo com três infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001644] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo com quatro infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001645] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito com quatro infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001646] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito e esquerdo com quatro infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001647] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV com um bilateral surgical infusão into pelo menos um putâmen por meio de uma técnica de distribuição cirúrgica transfrontal (i.e., no topo da cabeça).

[001648] O número de infusões cirúrgicas bilaterais pode ser dois ou mais tal como, porém sem limitação, 2 infusões, 3 infusões, 4 infusões ou mais de 4 infusões.

[001649] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo com 2 infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001650] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen direito com 2 infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

[001651] Como um exemplo não limitativo, as partículas de AAV são distribuídas no putâmen esquerdo e direito com 2 infusões cirúrgicas bilaterais posteriores.

Distribuição para o SNpc e VTA ou STN.

[001652] Em uma modalidade, um indivíduo pode receber a administração das partículas de AAV da presente invenção distribuídas de forma segura para a substantia nigra pars compacta (SNpc) e para a área tegmental ventral (VTA) via infusões bilaterais, ou alternativamente, por via intrastriatal (no núcleo caudado e no putâmen), ou no núcleo subtalâmico (STN).

Distribuição, Dose e Regime.

[001653] A presente invenção apresenta métodos de administração das partículas de AAV de acordo com a invenção a um indivíduo com necessidade do mesmo.

[001654] As partículas de AAV e composições farmacêuticas, diagnósticas, ou profiláticas da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo usando qualquer quantidade e qualquer via de administração eficaz para a prevenção, o tratamento, o controle, ou o diagnóstico de doenças, distúrbios e/ou condições.

[001655] A quantidade exata necessária vai variar de indivíduo para indivíduo, dependendo da espécie, da idade, e do estado geral do indivíduo, da severidade da doença, da composição particular, do seu modo de administração, do seu modo de atividade, entre outros.

[001656] O indivíduo por ser um humano, um mamífero, ou um animal.

[001657] As composições de acordo com a invenção são tipicamente formuladas em forma de dosagem unitária para facilidade de administração e unifrmidade de dosagem.

[001658] Ficará entendido, no entanto, que a dose diária total das composições da presente invenção pode ser decidida pelo métido assistente no âmbito de critério médico sensato.

[001659] O nível específico apropriado da dose terapeuticamente eficaz, profilaticamente eficaz, ou para diagnóstico para qualquer

indivíduo em particular vai depender de uma variedade de fatores que incluem o distúrbio sendo tratado e a severidade do distúrbio; a atividde da carga útil específica empregada; a composição específica empregada; a idade, o peso corporal, o estado geral de saúde, o sexo e a alimentação do paciente; o tempo de administração, a via de administração, e a txa de excreção da partícula de AAV específica empregada; a duração do tratamento; as drogas usadas em combinação ombination ou coincidentes com com a partícula de AAV específica empregada; e fatores similares bastante conhecidos no campo da medicina.

[001660] Em uma modalidade, a distribuição das partículas de AAV da presente invenção resulta em eventos adversos graves (SAEs) mínimos como resultado da distribuição das partículas de AAV.

[001661] Em uma modalidade, a partícula de AAV pode ser distribuída em um regime de múltiplas doses.

[001662] O regime de múltiplas doses pode ser 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais de 10 doses.

[001663] Em uma modalidade, a partícula de AAV pode ser distribuída para um indivíduo por uma via de administração em múltiplos sítios.

[001664] Um indivíduo podem ser administradas a partícula de AAV at 2, 3, 4, 5 ou mais de 5 sítios.

Níveis de Dosagem.

[001665] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas de partícula de AAV de acordo com a presente invenção podem ser administradas em níveis de dosagem suficientes para distribuir de cerca de 0,0001 mg/kg a cerca de 100 mg/kg, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 0,05 mg/kg, de cerca de 0,005 mg/kg a cerca de 0,05 mg/kg, de cerca de 0,001 mg/kg a cerca de 0,005 mg/kg, de cerca de 0,05 mg/kg a cerca de 0,5 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a

cerca de 50 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 40 mg/kg, de cerca de 0,5 mg/kg a cerca de 30 mg/kg, de cerca de 0,01 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, de cerca de 0,1 mg/kg a cerca de 10 mg/kg, ou de cerca de 1 mg/kg a cerca de 25 mg/kg, de peso corporal do indivíduo por dia, uma ou mais vezes ao dia, para obter o efeito terapêutico, diagnóstico ou profilático desejado.

[001666] Ficará entendido que as concentrações de dosagem acima podem ser convertidas para vg ou genomas virais por kg ou em genomas totais administrados por um especialista na técnica.

[001667] Em certas modalidades, as composições farmacêuticas de partícula de AAV de acordo com a presente invenção podem ser administradas a cerca de 10 a cerca de 600 µl/sítio, 50 a cerca de 500 µl/sítio, 100 a cerca de 400 µl/sítio, 120 a cerca de 300 µl/sítio, 140 a cerca de 200 µl/sítio, cerca de 160 µl/sítio.

[001668] Como exemplos não limitativos, AAV particles podem ser administradas a 50 µl/sítio e/ou 150 µl/sítio.

[001669] Em uma modalidade, a distribuição das composições de acordo com a presente invenção para as células compreende uma taxa de distribuição definida por [VG/hora = mL/hora * VG/mL] onde VG é genomas virais, VG/mL é a concentração da composição, e mL/hora é a taxa de distribuição prolongada.

[001670] Em uma modalidade, a distribuição das composições de acordo com a presente invenção para as células pode compreender uma concentração total por indivíduo entre cerca de $1x10^6$ VG e cerca de $1x10^{16}$ VG.

[001671] Em algumas modalidades, a distriubição pode compreender uma concentração da composição de cerca de $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$,

$4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2,1x10^{11}$, $2,2x10^{11}$, $2,3x10^{11}$, $2,4x10^{11}$, $2,5x10^{11}$, $2,6x10^{11}$, $2,7x10^{11}$, $2,8x10^{11}$, $2,9x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $7,1x10^{11}$, $7,2x10^{11}$, $7,3x10^{11}$, $7,4x10^{11}$, $7,5x10^{11}$, $7,6x10^{11}$, $7,7x10^{11}$, $7,8x10^{11}$, $7,9x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1 x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $3x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$,$4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $8,1x10^{12}$, $8,2x10^{12}$, $8,3x10^{12}$, $8,4x10^{12}$, $8,5x10^{12}$, $8,6x10^{12}$, $8,7x10^{12}$, $8,8 x10^{12}$, $8,9x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6,7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$, ou $1x10^{16}$ VG/indivíduo.

[001672] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $1x10^{13}$ VG/indivíduo.

[001673] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $3x10^{12}$ VG/indivíduo.

[001674] Como um exemplo não limitativo, a composição administrada ao indivíduo tem uma concentração de cerca de $3x10^{11}$ VG/indivíduo.

[001675] Como um exemplo não limitativo, a composição administrada ao indivíduo tem uma concentração de cerca de $9x10^{11}$ VG/indivíduo.

[001676] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $2,3x10^{11}$ VG/indivíduo.

[001677] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $7,2x10^{11}$ VG/indivíduo.

[001678] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $7,5x10^{11}$ VG/indivíduo.

[001679] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $1,4x10^{12}$ VG/indivíduo.

[001680] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $4,8x10^{12}$ VG/indivíduo.

[001681] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $8,8x10^{12}$ VG/indivíduo.

[001682] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $2,3x10^{12}$ VG/indivíduo.

[001683] Em uma modalidade, a distribuição das composições de acordo com a presente invenção para as células pode compreender uma concentração total por indivíduo entre cerca de $1x10^{6}$ VG/kg e cerca de $1x10^{16}$ VG/kg.

[001684] Em algumas modalidades, a distribuição pode compreender uma concentração da composição de cerca de $1x10^{6}$, $2x10^{6}$, $3x10^{6}$, $4x10^{6}$, $5x10^{6}$, $6x10^{6}$, $7x10^{6}$, $8x10^{6}$, $9x10^{6}$, $1x10^{7}$, $2x10^{7}$, $3x10^{7}$, $4x10^{7}$, $5x10^{7}$, $6x10^{7}$, $7x10^{7}$, $8x10^{7}$, $9x10^{7}$, $1x10^{8}$, $2x10^{8}$, $3x10^{8}$, $4x10^{8}$, $5x10^{8}$, $6x10^{8}$, $7x10^{8}$, $8x10^{8}$, $9x10^{8}$, $1x10^{9}$, $2x10^{9}$, $3x10^{9}$, $4x10^{9}$, $5x10^{9}$, $6x10^{9}$, $7x10^{9}$, $8x10^{9}$, $9x10^{9}$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2,1x10^{11}$, $2,2x10^{11}$, $2,3x10^{11}$, $2,4x10^{11}$, $2,5x10^{11}$, $2,6x10^{11}$, $2,7x10^{11}$, $2,8x10^{11}$, $2,9x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $7,1x10^{11}$, $7,2x10^{11}$, $7,3x10^{11}$, $7,4x10^{11}$, $7,5x10^{11}$, $7,6x10^{11}$, $7,7x10^{11}$, $7,8x10^{11}$, $7,9x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1\ x10^{12}$,

$1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $3x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$,$4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $8,1x10^{12}$, $8,2x10^{12}$, $8,3x10^{12}$, $8,4x10^{12}$, $8,5x10^{12}$, $8,6x10^{12}$, $8,7x10^{12}$, $8,8\ x10^{12}$, $8,9x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6,7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$, ou $1x10^{16}$ VG/kg.

[001685] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) pode compreender uma dose total entre cerca de $1x10^{6}$ VG e cerca de $1x10^{16}$ VG.

[001686] Em algumas modalidades, a distribuição pode compreender uma dose total de cerca de $1x10^{6}$, $2x10^{6}$, $3x10^{6}$, $4x10^{6}$, $5x10^{6}$, $6x10^{6}$, $7x10^{6}$, $8x10^{6}$, $9x10^{6}$, $1x10^{7}$, $2x10^{7}$, $3x10^{7}$, $4x10^{7}$, $5x10^{7}$, $6x10^{7}$, $7x10^{7}$, $8x10^{7}$, $9x10^{7}$, $1x10^{8}$, $2x10^{8}$, $3x10^{8}$, $4x10^{8}$, $5x10^{8}$, $6x10^{8}$, $7x10^{8}$, $8x10^{8}$, $9x10^{8}$, $1x10^{9}$, $2x10^{9}$, $3x10^{9}$, $4x10^{9}$, $5x10^{9}$, $6x10^{9}$, $7x10^{9}$, $8x10^{9}$, $9x10^{9}$, $1x10^{10}$, $1.9x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $3.73x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $2.5x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $2x10^{12}$, $3x10^{12}$, $4x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$, ou $1x10^{16}$ VG.

[001687] Como um exemplo não limitativo, a dose total é $1x10^{13}$ VG.

[001688] Como um outro exemplo não limitativo, a dose total é $2.1x10^{12}$ VG..

[001689] Em uma modalidade, cerca de 10^5 a 10^6 genomas virais (unidade) podem ser administrados por dose.

[001690] Em uma modalidade, a distribuição das composições de acordo com a presente invenção para as células pode compreender a total concentration entre cerca de $1x10^6$ VG/mL e cerca de $1x10^{16}$ VG/mL.

[001691] Em algumas modalidades, a distribuição pode compreender uma concentração da composição de cerca de $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $1,1x10^{12}$, $1,2x10^{12}$, $1,3x10^{12}$, $1,4x10^{12}$, $1,5x10^{12}$, $1,6x10^{12}$, $1,7x10^{12}$, $1,8x10^{12}$, $1,9x10^{12}$, $2x10^{12}$, $2,1x10^{12}$, $2,2x10^{12}$, $2,3x10^{12}$, $2,4x10^{12}$, $2,5x10^{12}$, $2,6x10^{12}$, $2,7x10^{12}$, $2,8x10^{12}$, $2,9x10^{12}$, $3x10^{12}$, $3,1x10^{12}$, $3,2x10^{12}$, $3,3x10^{12}$, $3,4x10^{12}$, $3,5x10^{12}$, $3,6x10^{12}$, $3,7x10^{12}$, $3,8x10^{12}$, $3,9x10^{12}$, $4x10^{12}$, $4,1x10^{12}$, $4,2x10^{12}$, $4,3x10^{12}$, $4,4x10^{12}$, $4,5x10^{12}$, $4,6x10^{12}$, $4,7x10^{12}$, $4,8x10^{12}$, $4,9x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $6,7x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$,

$1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$, ou $1x10^{16}$ VG/mL.

[001692] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $1x10^{13}$ VG/mL.

[001693] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $3x10^{12}$ VG/mL.

[001694] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $1,1x10^{12}$ VG/mL.

[001695] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $3,7x10^{12}$ VG/mL.

[001696] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $8x10^{11}$ VG/mL.

[001697] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $2,6x10^{12}$ VG/mL.

[001698] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $4,9x10^{12}$ VG/mL.

[001699] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $0,8x10^{12}$ VG/mL.

[001700] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é $0,83x10^{12}$ VG/mL.

[001701] Em uma modalidade, a concentração da partícula de AAV na composição é a dose final máxima que pode estar contida em uma partícula vial.

[001702] Em uma modalidade, a distribuição de partículas de AAV para as células do sistema nervoso central (por exemplo, parênquima) pode compreender uma concentração de composição entre cerca de $1x10^{6}$ VG/mL e cerca de $1x10^{16}$ VG/mL.

[001703] Em algumas modalidades, a distribuição pode compreender

uma concentração da composição de cerca de $1x10^6$, $2x10^6$, $3x10^6$, $4x10^6$, $5x10^6$, $6x10^6$, $7x10^6$, $8x10^6$, $9x10^6$, $1x10^7$, $2x10^7$, $3x10^7$, $4x10^7$, $5x10^7$, $6x10^7$, $7x10^7$, $8x10^7$, $9x10^7$, $1x10^8$, $2x10^8$, $3x10^8$, $4x10^8$, $5x10^8$, $6x10^8$, $7x10^8$, $8x10^8$, $9x10^8$, $1x10^9$, $2x10^9$, $3x10^9$, $4x10^9$, $5x10^9$, $6x10^9$, $7x10^9$, $8x10^9$, $9x10^9$, $1x10^{10}$, $2x10^{10}$, $3x10^{10}$, $4x10^{10}$, $5x10^{10}$, $6x10^{10}$, $7x10^{10}$, $8x10^{10}$, $9x10^{10}$, $1x10^{11}$, $2x10^{11}$, $3x10^{11}$, $4x10^{11}$, $5x10^{11}$, $6x10^{11}$, $7x10^{11}$, $8x10^{11}$, $9x10^{11}$, $1x10^{12}$, $2x10^{12}$, $3x10^{12}$, $4x10^{12}$, $5x10^{12}$, $6x10^{12}$, $7x10^{12}$, $8x10^{12}$, $9x10^{12}$, $1x10^{13}$, $2x10^{13}$, $3x10^{13}$, $4x10^{13}$, $5x10^{13}$, $6x10^{13}$, $7x10^{13}$, $8x10^{13}$, $9x10^{13}$, $1x10^{14}$, $2x10^{14}$, $3x10^{14}$, $4x10^{14}$, $5x10^{14}$, $6x10^{14}$, $7x10^{14}$, $8x10^{14}$, $9x10^{14}$, $1x10^{15}$, $2x10^{15}$, $3x10^{15}$, $4x10^{15}$, $5x10^{15}$, $6x10^{15}$, $7x10^{15}$, $8x10^{15}$, $9x10^{15}$, ou $1x10^{16}$ VG/mL.

[001704] Em uma modalidade, a distribuição compreende uma concentração da composição de $1x10^{13}$ VG/mL.

[001705] Em uma modalidade, a distribuição compreende uma concentração da composição de $2,1x10^{12}$ VG/mL.

Regime.

[001706] A dosagem desejada das partículas de AAV da presente invenção pode ser distribuída uma vez ao dia, três vezes ao dia, duas vezes ao dia, uma vez ao dia, em dias alternados, uma vez a cada três dias, toda semana, a cada duas semanas, a cada três semanas, ou a cada quatro semanas.

[001707] Em certas modalidades, a dosagem desejada pode ser distribuída por múltiplas administrações (por exemplo, duas, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze, treze, quatorze, ou mais administrações).

[001708] Quando são empregadas múltiplas administrações, deve ser usados regimes de dosagem fracionada tais como aqueles descritos neste pedido.

[001709] Conforme usado neste pedido, uma "dose fracionada" é a

divisão de uma "dose unitária única" ou da dose diária total em duas ou mais doses, por exemplo, duas ou mais administrações da "dose unitária única".

[001710] Conforme usado neste pedido, uma "dose unitária única" é uma dose de qualquer terápico administrada em uma dose/uma única vez/única via/único ponto de contato, i.e., único evento de administração.

[001711] A dosagem desejada das partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas como uma "dose pulsada" ou como um "fluxo contínuo".

[001712] Conforme usado neste pedido, uma "dose pulsada" é uma série de doses unitárias individuais de qualquer terápico administrado com uma frequência estabelecida por um período de tempo.

[001713] Conforme usado neste pedido, um "fluxo contínuo" é uma dose de um terápico administrada continuamente por um período de tempo de tempo em uma única via/único ponto de contato, i.e., um evento de administração contínuo.

[001714] Uma dose diária total, uma quantidade dada ou prescrita em um período de 24 horas, pode ser administrada por qualquer um desses métodos, ou como uma combinação desses métodos, ou por quaisquer outros métodos adequados para uma administração farmacêutica.

[001715] Em uma modalidade, a distribuição das partículas de AAV da presente invenção para um indivíduo proporciona atividade reguladora de AADC em um indivíduo.

[001716] A atividade reguladora pode ser um aumento na produção de AADC em um indivíduo.

[001717] A atividade reguladora pode ser por pelo menos 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano, 13 meses, 14 meses, 15 meses,

16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 7 anos, 8 anos, 9 anos, 10 anos ou mais de 10 anos.

[001718] Em algumas modalidades, a partícula de AAV da presente invenção pode ser administrada a um indivíduo usando uma única dose, com uma única aplicação.

[001719] A dose na aplicação única pode ser administrada por qualquer método conhecido na literatura e/ou descrito neste pedido.

[001720] Conforme usado neste pedido, uma "uma única aplicação" refere-se a uma composição que é administrada apenas uma vez.

[001721] Se necessário, uma dose de reforço pode ser administrada ao indivíduo para garantir que a eficácia apropriada seja atingida.

[001722] Um reforço pode ser administrado 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 1 ano, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 19 meses, 20 meses, 21 meses, 22 meses, 23 meses, 24 meses, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 7 anos, 8 anos, 9 anos, 10 anos, ou mais de 10 anos da aplicação única.

Métodos de Distribuição.

[001723] Em uma modalidade, as partículas de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos de tratamento de doenças descritos na Patente US N° 8,999,948, ou Publicação Internacional N° WO2014178863, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001724] Em uma modalidade, as partículas de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos de distribuição de terapia genética para mal de Alzheimer ou outras condições neurodegenerativas descritas no

Pedido US N° 20150126590, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001725] Em uma modalidade, as partículas de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos de distribuição de terapia genética para o SNC descritos nas Patentes US N°s 6,436,708, e 8,946,152, e Publicação Internacional N° WO2015168666, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001726] Em uma modalidade, a partícula de AAV compreendendo an AADC polynucleotídeo podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de vírions de AAV descritos no Pedido de Patente Europeia N° EP1857552, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001727] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de proteínas usando as partículas de AAV descritos no Pedido de Patente Europeia N° EP2678433, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001728] Em uma modalidade, a partícula de AAV compreendendo um polinucleotídeo de AADC podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de moléculas de DNA usando as partículas de AAV descritos na Patente US N° US 5,858,351, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001729] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de DNA para a corrente sanguínea descritos na Patente US N° US 6,211,163, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001730] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou

distribuídas pelos métodos para a distribuição de uma carga útil para o sistema nervoso central descritos na Patente US N° US 7,588,757, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001731] Em uma modalidade, a partícula de AAV podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de vírions de AAV descritos na Patente US N° US 6,325,998, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001732] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de uma carga útil descritos na Patente US N° US 8,283,151, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001733] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de uma carga útil usando um vetor de distribuição de ácido glutâmico descarboxilase (GAD) descrito na Publicação de Patente Internacional N° WO2001089583, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001734] Em uma modalidade, a partícula de AAV ou composições farmacêuticas da presente invenção podem ser administradas ou distribuídas pelos métodos para a distribuição de uma carga útil para células neurais descritos na Publicação de Patente Internacional N° WO2012057363, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

Distribuição para Células.

[001735] A presente invenção apresenta um método para distribuir para uma célula ou tecido qualquer uma das partículas de AAV descritas acima, compreendendo colocar a célula ou tecido em contato com a referida partícula de AAV ou colocar a célula ou tecido em

contato com uma formulação compreendendo a referida partícula de AAV, ou contacting the colocar a célula ou tecido em contato com qualquer uma das composições descritas, incluindo as composições farmacêuticas.

[001736] O método de distribuição da partícula de AAV para uma célula ou tecido pode ser realizado in *vitro, ex vivo*, ou *in vivo*.

Distribuição para Indivíduos.

[001737] A presente invenção apresenta ainda um método para distribuir para um indivíduo, incluindo um indivíduo mamífero, qualquer uma das partículas de AAV descritas acima compreendendo administrar ao indivíduo a referida partícula de AAV, ou administrar ao indivíduo uma formulação compreendendo a referida partícula de AAV, ou administrar ao indivíduo qualquer uma das composições descritas, incluindo as composições farmacêuticas.

Combinações.

[001738] As partículas de AAV podem ser usadas em combinação com um ou mais outros agentes terapêuticos, profiláticos, de pesquisa ou diagnósticos.

[001739] Por "em combinação com" não se pretende sugerir que os agentes precisam ser administrados ao mesmo tempo e/ou formuladas para distribuição conjunta, embora estes métodos de distribuição estejam no escopo da presente invenção.

[001740] As composições podem ser administradas concomitantemente, antes, ou subsequente a um ou mais outros terápicos ou procedimentos médicos desejados.

[001741] Em geral, cada agente será administrado a uma dose e/ou conforme uma agenda determinada para aquele agente.

[001742] Em algumas modalidades, a presente invenção abrange a distribuição de composições farmacêuticas, profiláticas, de pesquisa, ou diagnósticas em combinação com agentes que podem aumentar

sua biodisponibilidade, reduzir e/ou modificar seu metabolismo, inibir sua excreção, e/ou modificar sua distribuição no corpo.

[001743] Em uma modalidade, as partículas de AAV descritas neste pedido podem ser administradas a um indivíduo que também está passando por terapia com levodopa.

[001744] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter uma resposta positiva à terapia com levodopa e pelo menos um sintoma de PD é reduzido.

[001745] Como um outro exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter uma resposta à terapia com levodopa onde os sintomas de PD experimentados pelo indivíduo são estáveis.

[001746] Como ainda um outro exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter uma resposta negativa à terapia com levodopa onde os sintomas de PD experimentados pelo indivíduo aumentam.

[001747] Em uma modalidade, a dose de levodopa administrada ao indivíduo antes das partículas de AAV é de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 ou mais de 25 mg/kg.

[001748] Como um exemplo não limitativo, a dose é 3 mg/kg.

[001749] Como um outro exemplo não limitativo, a dose é 10 mg/kg.

[001750] Como ainda um outro exemplo não limitativo, a dose é 20 mg/kg.

[001751] A resposta do indivíduo (por exemplo, resposta comportamental) à levodopa deve ser avaliada antes da administração das partículas de AAV.

[001752] Adicionalmente, o indivíduo pode receber levodopa mais uma vez depois da administração dos polinucleotídeos de AADC (por exemplo, 1 semana, 2, semanas, 3 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 1 ano ou mais de 1 ano after a administração das partículas de AAV).

[001753] A resposta comportamental pode ser reavaliada e comparada com a resposta inicial para determinar os efeitos das partículas de AAV.

[001754] O indivíduo pode ter 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou 100% de melhora no comportamento.

[001755] Em uma modalidade, Levodopa pode ser administrada várias vezes depois da administração das partículas de AAV.

[001756] Levodopa pode ser administrada em um esquema de repetição (por exemplo, a cada 5 dias, uma vez por semana, a cada 10 dias, a cada 15 dias, a cada 30 dias, mês, a cada dois meses, a cada 3 meses, a cada 4 meses, a cada 5 meses, a cada 6 meses, a cada 7 meses, a cada 8 meses, a cada 9 meses, a cada 10 meses, a cada 11 meses ou uma vez ao ano) ou quando surgem sintomas.

[001757] Como um exemplo não limitativo, 3 anos após a administração de polinucleotídeos de AADC um indivíduo pode ter 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% dos neurônios estriatais na região infundida do putâmen imunorreativos à AADC.

[001758] Como um exemplo não limitativo, 6 anos após a administração de partículas de AAV um indivíduo pode ter 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% dos neurônios estriatais na região infundida do putâmen imunorreativos à AADC.

[001759] Como um exemplo não limitativo, 9 anos após a administração de polinucleotídeos de AADC um indivíduo pode ter 1-10%, 5-15%, 10-20%, 15-30%, 20-40%, 25-50%, 30-50%, 40-50%, 40-

60%, 50-70%, 50-80%, 60-70%, 60-75%, 60-80%, 60-90%, 70-80%, 70-90%, 75-90%, 80-90%, 90-100% dos neurônios estriatais na região infundida do putâmen imunorreativos à AADC.

[001760] Em uma modalidade, um indivíduo que pode receber as partículas de AAV descritas neste pedido tem uma resposta documentada à terapia com levodopa, mas apresenta flutuações clinicamente refratárias é é considerado um bom candidato à cirurgia.

[001761] A decisão se um indivíduo é um bom candidato à cirurgia pode ser tomada pelo médico que trata o indivíduo para PD ou pelo médico que administra as partículas de AAV que levam em consideração a razão risco - benefício global para o paciente para a intervenção cirúrgica requerida para distribuição das partículas de AAV.

Medição da Expressão.

[001762] A expressão de cargas úteis a partir de genomas virais pode ser determinada por vários métodos conhecidos na literatura, tais como, porém sem limitação, imunoquímica (por exemplo, IHC), hibridização *in situ* (ISH), ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), ELISA por afinidade, ELISPOT, citometria de fluxo, imunocitologia, análise de ressonância de plasmon de superfície, ensaio de exclusã cinética, cromatografia líquida-espectrometria de massas (LCMS), cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), ensaio BCA, imunoelctroforese, análise da mancha ocidental, SDS-PAGE, imunoprecipitação de proteínas, e/ou PCR.

[001763] As composições farmacêuticas de partículas de AAV descritas neste pedido podem ser caracterizadas por uma ou mais dentre biodisponibilidde, janela terapêutica e/ou volume de distribuição.

[001764] *Biodisponibilidade*.

[001765] As partículas de AAV, quando formuladas em uma

composição com um agente de distribuição descrito neste pedido, pode apresentar um aumento na biodisponibilidade comparada a uma composição sem um agente de distribuição descrito neste pedido.

[001766] Conforme usado neste pedido, o termo "biodisponibilidade" refere-se à disponibilidade sistêmica de uma dada quantidade de partículas de AAV ou de carga útil expressa administrada a um mamífero.

[001767] A biodisponibilidade pode ser avaliada medindo-se a área sob a curva (AUC) ou a concentração sérica ou plasmática máxima (Cmax) da composição.

[001768] AUC é uma determinação da área sob curva que representa graficamente a concentração sérica ou plasmática de um composto (por exemplo, partículas de AAV ou cargas úteis expresssas) ao londo das ordenas (eixo Y) contra o tempo ao longo da abscissa (eixo X).

[001769] Geralmente, a AUC para um composto particular pode ser calculada por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica e descritos por G. S. Banker, Modern Pharmaceutics, Drugs and the Pharmaceutical Sciences, v. 72, Marcel Dekker, New York, Inc., 1996, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[001770] O valor Cmax é a concentração máxima da partícula de AAV ou carga útil expressa atingida no soro ou no plasma de um mamífero depois da administração da partícula de AAV ao mamífero.

[001771] O valor Cmax pode ser medido por métodos conhecidos pelos especialistas na técnica.

[001772] As extressões "biodisponibilidade aumentada" ou "melhora da farmacocinética:, conforme usado neste pedido significa que a biodisponibilidade sistêmica de uma primeira partícula de AAV ou carga útil expressa, medida como AUC, Cmax, ou Cmin em um mamífero é mais alto, quando coadministrado com um agente de

distribuição descrito neste pedido, do que quando não ocorre tal coadministração.

[001773] Em algumas modalidades, a biodisponibilidade pode aumentar em pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou cerca de 100%.

Janela Terapêutica.

[001774] Conforme usado neste pedido "janela terapêutica" refere-se à gama de concentrações plasmáticas, ou à gama de níveis da substância terapeuticamente ativa no sítio de ação, com uma grande probabilidade de provocar um efeito terapêutico.

[001775] Em algumas modalidades, a janela terapêutica da partícula de AAV descrita neste pedido pode aumentar em pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 75%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 85%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, ou cerca de 100%.

Volume de Distribuição.

[001776] Conforme usado neste pedido, o termo "volume de

distribuição" refere-se ao volume de líquido que seria necessário para conter a quantidade total da droga no corpo na mesma concentração que no sangue ou no plasma: Vdist é igual à quantidade de droga no corpo/concentração de droga no sangue ou no plasma.

[001777] Por exemplo, para uma dose de 10 mg e uma concentração plasmática de 10 mg/L, o volume de distribuição seria igual a 1 litro.

[001778] O volume de distribuição reflete a extensão em que a droga ésta presente no tecido extravascular.

[001779] Um volume de distribuição grande reflete a tendência de um composto a se ligar aos componentes teciduais comparado com a ligação a proteínas do plasma.

[001780] Em um cenário clínico, a Vdist pode ser usada para determinar uma dose de carga para atingir uma concentração em estado estacionário.

[001781] Em algumas modalidades, o volume de distribuição das partículas de AAV descritas neste pedido pode diminuir pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 25%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 35%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 45%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 55%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 65%, pelo menos cerca de 70%.

Efeito Biológico.

[001782] Em uma modalidade, o efeito biológico das partículas de AAV distribuídas para os animais pode ser classificado analisando-se a expressão de carga útil nos animais.

[001783] A expressão de carga útil pode ser determinada a partir da análise de uma amostra biológica coletada de um mamífero que recebera as partículas de AAV da presente invenção.

[001784] Por exemplo, uma expressão de proteína de 50-200 pg/ml

para a proteína codificada pelas partículas de AAV distribuídas para o mamífero pode ser considerada como uma quantidade terapeuticamente eficaz de proteína no mamífero.

MÉTOS E USOS DAS COMPOSIÇÕES DA INVENÇÃO.

Doenças do SNC.

[001785] Os polinucleotídeos da presente invenção podem ser usados no tratamento, na profilaxia ou na melhora de qualquer doença ou distúrbio caracterizado por expressão alvo aberrante ou indesejada.

[001786] Em uma modalidade, a invenção refere-se a partículas de AAV para uso no tratamento do mal de Parkinson.

[001787] Em algumas modalidades, as partículas de AAV podem ser usadas no tratamento, na profilaxia ou na melhora de qualquer doença ou distúrbio caracterizado por expressão alvo aberrante ou indesejada em que a carga útil, i.e., AADC, é trocada por uma carga útil alternativa.

[001788] A presente invenção apresenta um método para o tratamento de uma doença, distúrbio e/ou condição em um indivíduo mamífero, incluindo um indivíduo humano, compreendendo administrar ao indivíduo as partículas de AAV descritas neste pedido.

[001789] Em uma modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição é uma doença, distúrbio e/ou condição neurológica.

[001790] As doenças do SNC podem ser doenças que afetam qualquer componente do cérebro (incluindo os hemisférios cerebrais, diencéfalo, tronco cerebral, e cerebel) ou do cordão espinhal.

[001791] Em algumas modalidades, as partículas virais da presente invenção, por meio da distribuição de uma carga útil funcional que pode ser um produto terapêutico que pode modular o nível ou a função de um produto gênico no SNC, podem ser usadas para tratar doenças neurodegenerativas e/ou doenças ou distúrbios que são característicos em neurodegeneração, doenças neuromusculares,

doenças lisossômicas, trauma, lesões na medula óssea, dor (inclusive dor neuropática), cânceres do sistema nervoso, doenças desmielinizantes, doenças autoimunes do sistema nervoso, síndromes neurotóxicas, distúrbios do sono, distúrbios cerebrais genéticos e distúrbios de desenvolvimento do SNC.

[001792] Uma carga útil funcional pode aliviar ou reduzir sintomas que resultam do nível e/ou função anormal de um produto gênico (por exemplo, uma ausência ou um defeito em uma proteína) em um indivíduo com necessidade do mesmo ou que de alguma forma confere um benefício a um distúrbio do SNC em um indivíduo com necessidade do mesmo.

[001793] Como exemplos não limitativos, os produtos terapêuticos distribuídos pelas partículas de AAV da presente invenção podem incluir, porém sem limitação, fatores de crescimento e fatores tróficos, citocinas, hormônios, neutrotransmissores, enzimas, fatores anti-apoptóticos, fatores angiogênicos, e qualquer proteína que é sabidamente mutada em distúrbios patológicos tal como a proteína de "sobrevivência de neurônios motores" (SMN); RNA ou RNAi antissenso vetorizando RNAs mensageiros codificando proteínas de interesse terapêutico em qualquer uma das doenças do SNC discutidas neste pedido; ou microRNAs que funcionam no silenciamento gênico e na regulação pós-transcricional da expressão gênica no SNC (por exemplo, Mir-128a específico para o cérebro, vide Adlakha e Saini, Molecular cancer, 2014, 13:33).

[001794] Por exemplo, um RNAi vetorizando a enzima superóxido dismutase pode ser embalado pelas partículas virais da presente invenção, para o tratamento de ALS.

[001795] Os fatores de crescimento e trófico podem incluir, porém sem limitação, fator de crescimento derivado do cérebro (BDNF), fator de crescimento epidérmico (EGF), fator de crescimento de fibroblastos

básicos (bFGF), fator neurotrófico ciliar (CNTF), fator de liberação de corticotropina (CRF), fator de crescimento derivado da linhagem de células gliais (GDNF), fator de crescimento 1 semelhante à insulina (IGF-1), fator de crescimento nervoso (NGF), neurotrofina-3 (NT-3), neurotrofina-4 (NT-4), e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF).

[001796] As citocinas podem incluir nterleucina-10 (IL-10), interleucina-6, Interleucina-8, quimiocina CXCL12 (SDF-1), TGF- beta, e fator de crescimento e diferenciação (GDF-1/10).

[001797] Em algumas modalidades, os distúrbios neurológicos podem ser distúrbios neurodegenerativos incluindo, porém sem limitação, mal de Alzheimer (AD); esclerose lateral amiotr'fica (ALS); doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD); doença de Huntingtin (HD); ataxia de Friedreich (FA); mal de Parkinson (PD); atrofia sistêmica múltipla (MSA); atrofia muscular espinhal (SMA), esclerose múltipla (MS); afasia progressiva primária; paralisina supranuclear progressiva (PSP); demência; câncer de cérebro, doenças nervosas degenerativas, encefalite, epilepsia, distúrbios cerebrais genéticos que caum neurodegeneração, retinite pigmentosa (RP), malformações da cabeça e do cérebro, hidrocefalia, derrame, doença priônica, lipofuscinose ceroide neuronal infantil (INCL) (uma doença neurodegenerativa de crianças causada por uma deficiência na enzima lisossômica palmitoil proteína tioesterase-1 (PPT1)), e outras.

[001798] Em algumas modalidades, as partículas virais da presente invenção podem ser usadas para tratar doenças que são associadas a comprometimentos do crescimento e do desenvolvimento do SNC, i.e., distúrbios de neurodesenvolvimento.

[001799] Em alguns aspectos, tais distúrbios de neurodesenvolvimento podem ser causados por mutações genéticas incluindo, porém sem limitação, síndrome do X frágil (causada por

mutações no gene FMR1), síndrome de Down (causada por trissomia do cromossoma 21), síndrome de Rett, síndrome de Williams, síndrome de Angelman, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de ATR-X, síndrome de Barth, disfunção imune e/ou doenças infecciosas durante a infância tais como coreia de Sydenham, esquizofrenia, toxoplasmose congênita, síndrome da rubéolo congênita, distúrbios metabólicos tais como diabetes mellitus e fenilcetonúria; defeitos nutricionais e/ou traumatismo craniano, autismo e espectro do autismo.

[001800] Em algumas modalidades, as partículas virais da presente invenção podem ser usadas para tratar um tumor no SNC, incluindo, porém sem limitação, neuroma acústico, astrocitoma (Graus I, II, III e IV), cordoma, linfoma do SNC, craniofaringioma, gliomas (por exemplo, glioma do tronco cerebral, ependimoma, glioma do nervo óptico, subependimoma), meduloblastoma, meningioma, tumores metastáticos no cérebro, oligodendroglioma, tumores pituitários, neuroectoderma primitivo (PNET), e schwannoma.

[001801] Em algumas modalidades, os distúrbios neurológicos podem ser distúrbios neurológicos funcionais com sintomas motores e/ou sensorias que têm origem neurológica no SNC.

[001802] Como exemplos não limitativos, os distúrbios neurológicos funcionais podem ser dor crônica, convulsões, problemas de fala, movimentos involuntários, e transtornos do sono.

[001803] Em algumas modalidades, os distúrbios neurológicos podem ser distúrbios da substância branca (um grupo de doenças que afetam as fibras nervosos no SNC) incluindo, parceiros de ligação, doença de Pelizaeus-Merzbacher, hipermielinização com atrofia dos gânglios basais e cerebelo, síndrome de Aicardi-Goutières, leuencefalopatia megaloencefálico com citos subcorticais, distrofias musculares congênitas, distrofia miotônica, doença de Wilson,

síndrome de Lowe, síndrome de Sjögren-Larsson, síndrome de PIBD ou Tay, doença de Cockayne, xantomatose erebrotendinosa, síndrome de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal, doença de Refsum infantil, síndrome semelhante a Zellweger, síndrome pseudo-Zellweger, pseudo- adrenoleucodistrofia neonatal, deficiência de proteína bifuncional, adrenoleucodistrofia ligada ao X e adrenomieloneuropatia e doença de Refsum.

[001804] Em algumas modalidades, os distúrbios neurológicos podem ser distúrbios do armazenamento lisossômico (LSDs) causados pela incapacidade das células do SNC de quebrar produtos metabólicos finais incluindo, porém sem limitação, doença de Niemann-Pick (um LSD resultante de deficiência hereditária em esfingomielinase ácida (ASM); leucodistrofia metacromática (MLD) (um LSD caracterizado pelo acúmulo de sulfatídeos nas células gliais e nos neurônios, o resultado de uma deficiência hereditária em arilsulfatase A (ARSA)); leucodistrofia de células globoides (GLD) (um LSD causado por mutações na galactosilceramidase); doença de Fabry (um LSD causado por mutações no gene da alfa-galactosidase A (GLA)); doença de Gaucher (causada por mutações no gene da beta-glucocerebrosidase (GBA)); gangliosidose GM1/GM2; distúrbio de mucopolissacaridose; doença de Pompe; e lipofuscinose ceroide neuronal.

[001805] Em uma outra modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição neurológica é ataxia de Friedreich.

[001806] Em uma modalidade, a partícula de AAV usada para tratar ataxia de Friedreich compreende uma sequência de ácidos nucleicos tal como, porém sem limitação, SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma, onde a carga útil é substituída por frataxina ou qualquer outra carga útil conhecida no estado da técnica para tratar ataxia de Friedreich.

[001807] Em uma outra modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição neurológica é esclerose lateral amiotrófica (ALS).

[001808] Em uma modalidade a partícula de AAV usada para tratar ALS compreende uma sequência de ácidos nucleicos tal como, porém sem limitação, SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma, onde a carga útil é substituída por um shRNA, miRNA, siRNA, RNAi para SOD1 ou qualquer outra carga útil conhecida no estado da técnica para tratar ALS.

[001809] Em uma outra modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição neurológica é doença de Huntington.

[001810] Em uma modalidade a partícula de AAV usada para tratar doença de Huntington compreende uma sequência de ácidos nucleicos tal como, porém sem limitação, SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma, onde a carga útil é substituída por um shRNA, miRNA, siRNA, RNAi para Htt ou qualquer outra carga útil conhecida no estado da técnica para tratar doença de Huntington.

[001811] Em uma outra modalidade, a doença, distúrbio ou condição neurológica é atrofia muscular espinhal (SMA).

[001812] Em uma outra modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição neurológica é ataxia de Friedreich.

[001813] Em uma modalidade a partícula de AAV usada para tratar SMN compreende uma sequência de ácidos nucleicos tal como, porém sem limitação, SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma, onde a carga útil é substituída por frataxina ou qualquer outra carga útil conhecida no estado da técnica para tratar SMA.

Mal de Parkinson.

[001814] Em uma modalidade, a doença, distúrbio e/ou condição neurológica é mal de Parkinson.

[001815] Em uma modalidade a partícula de AAV usada para tratar mal de Parkinson compreende uma carga útil tal como, porém sem

limitação, SEQ ID Nº: 979 ou um fragmento ou variante da mesma.

[001816] Em uma modalidade, o indivíduo é um paciente humano que tem um escore motor mínimo de cerca de 30 até um escore máximo de cerca de 100, cerca de 10 até um escore máximo de cerca de 100, cerca de 20 até um escore máximo de cerca de 100 na Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson.

[001817] Em uma modalidade, o indivíduo fora diagnosticado com mal de Parkinson nos últimos 5 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001818] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter sido diagnosticado com mal de Parkinson na última semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 1 mês, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, 12 meses, 13 meses, 14 meses, 15 meses, 16 meses, 17 meses, 18 meses, 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos ou menos de 5 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001819] Em uma modalidade, o indivíduo fora diagnosticado com mal de Parkinson entre 5 e 10 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001820] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter sido diagnosticado com mal de Parkinson 5, 5,5,, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 ou 10 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001821] Em uma modalidade, o indivíduo fora diagnosticado com mal de Parkinson mais de 10 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001822] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter sido diagnosticado com mal de Parkinson 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13, 13,5, 14, 14,5, 15, 15,5, 16, 16,5, 17, 17,5, 18, 18,5, 19, 19,5, 20, 20,5, 21,

21,5, 22, 22,5, 23, 23,5, 24 ou mais de 24 anos antes do tratamento com as composições descritas neste pedido.

[001823] Em uma modalidade, um indivíduo tem 50-65 anos de idade.

[001824] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, ou 65 anos de idade.

[001825] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 50 anos de idade.

[001826] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 51 anos de idade.

[001827] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 52 anos de idade.

[001828] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 53 anos de idade.

[001829] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 54 anos de idade.

[001830] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 55 anos de idade.

[001831] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 56 anos de idade.

[001832] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 57 anos de idade.

[001833] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 58 anos de idade.

[001834] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 59 anos de idade.

[001835] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 60 anos de idade.

[001836] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 61 anos de idade.

[001837] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 62 anos de idade.

[001838] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 63 anos de idade.

[001839] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 64 anos de idade.

[001840] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 65 anos de idade.

[001841] Em uma modalidade, um indivíduo tem 30 a 50 anos de idade.

[001842] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 30 anos de idade.

[001843] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 31 anos de idade.

[001844] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 32 anos de idade.

[001845] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 33 anos de idade.

[001846] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 34 anos de idade.

[001847] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 35 anos de idade.

[001848] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 36 anos de idade.

[001849] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 37 anos de idade.

[001850] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 38 anos de idade.

[001851] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 39 anos de idade.

[001852] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 40 anos de idade.

[001853] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 41 anos de idade.

[001854] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 42 anos de idade.

[001855] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 43 anos de idade.

[001856] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 44 anos de idade.

[001857] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 45 anos de idade.

[001858] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 46 anos de idade.

[001859] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 47 anos de idade.

[001860] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 48 anos de idade.

[001861] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 49 anos de idade.

[001862] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 50 anos de idade.

[001863] Em uma modalidade, um indivíduo tem 65 a 85 anos de idade.

[001864] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 65 anos de idade.

[001865] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 66 anos de idade.

[001866] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 67 anos de idade.

[001867] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 68 anos de idade.

[001868] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 69 anos de idade.

[001869] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 70 anos de idade.

[001870] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 71 anos de idade.

[001871] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 72 anos de idade.

[001872] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 73 anos de idade.

[001873] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 74 anos de idade.

[001874] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 75 anos de idade.

[001875] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 76 anos de idade.

[001876] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 77 anos de idade.

[001877] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 78 anos de idade.

[001878] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 79 anos de idade.

[001879] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 80 anos de idade.

[001880] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 81 anos de idade.

[001881] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 82 anos de idade.

[001882] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 83 anos de idade.

[001883] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 84 anos de idade.

[001884] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem 85 anos de idade.

[001885] Em uma modalidade, um indivíduo apresenta uma alteração nos sintomas motores tal como tremores e movimentos antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001886] Exemplos não limitativos de tremores incluem tremores leves unilaterais ou bilaterais, tremores moderados bilaterais ou na linha média ou tremores não tratáveis.

[001887] Exemplos não limitativos de movimentos incluem bradicinesia leve, bradicinesia moderada, bradicinesia severa e acinesia matinal.

[001888] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter alterações no equilíbrio tal como, porém sem limitação, equilíbrio comprometido, reflexos posturais comprometidos, distúrbio de equilíbrio significativo ou queda.

[001889] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter uma qualidade de vida reduzida.

[001890] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter um impacto moderado na qualidade de vida tal como ter algumas limitações das atividades diárias.

[001891] Como um outro exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter uma qualidade de vida que fora diminuída pela doença.

[001892] Em uma modalidade, um indivíduo observara uma alteração em sintomas não motores antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001893] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode

apresentar enfraquecimento cognitivo leve a moderado antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001894] Como um outro exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter apresentar enfraquecimento cognitivo significativo tal como demência que também pode incluir transtornos de comportamento tais como alucinações.

[001895] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter uma resposta satisfatória com flutuações limitadas em um ou mais medicamentos dopaminérgicos antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001896] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter flutuações motoras que causam incapacidade leve a moderada em um ou mais medicamentos dopaminérgicos antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001897] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter flutuações motoras clinicamente refratárias consistindo em "desgaste" ("wearing off") e/ou discinesias induzidas por levodopa que causam significativa incapacidade antes da administração da composição descrita neste pedido.

[001898] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter sintomas leves associados ao mal de Parkinson tais como, porém sem limitação, sem enfraquecimento cognitivo, diagnosticado nos últimos 5 anos, resposta satisfatória com flutuações limitadas em um ou mais medicamentos dopaminérgicos, tremores leves unilaterais ou bilaterais, pouco a nenhum impacto na qualidade de vida, e/ou sem comprometimento do equilíbrio.

[001899] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter sintomas moderados associados ao mal de Parkinson tais como, porém sem limitação, enfraquecimento cognitivo leve a moderado, primeiros sinais de equilíbrio e reflexos posturais comprometidos, flutuações motoras que causam incapacidade leve a moderada em um ou mais

medicamentos dopaminérgicos, diagnosticado nos últimos 5 a 10 anos, tremores moderados bilaterais ou na linha média, bradicinesia moderada e/ou um indivíduo experimentando algumas limitações nas atividades diárias.

[001900] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter sintomas avançados associados ao mal de Parkinson tais como, porém sem limitação, tendo sido diagnosticado com Parkinson há mais de 10 anos, flutuações motoras refratárias medias, desgaste e/ou discinesia induzida por levodopa que causam significativa incapacidade, tremores não tratáveis, distúrbio de equilíbrio significativo e/ou queda, enfraquecimento cognitivo significativo (tal como demência com ou sem distúrbios de comportamento), bradicinesia severa, qualidade de vida acentuadamente diminuída pela doença e/ou acinesia matinal.

[001901] Em uma modalidade, um indivíduo fora encaminhado para um especialista em distúrbios de movimento (MDS), mas não passou por estimulação cerebral profunda.

[001902] Em uma modalidade, um indivíduo está fazendo uso de DUOPA™ em combinação com as composições descritas neste pedido.

[001903] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode ter sucesso com o uso de DUOPA™ apenas.

[001904] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo pode não ter sucesso ou ter sucesso limitado com o uso de DUOPA™ apenas.

[001905] Em uma modalidade, um indivíduo é um indivíduo que era candidato à intervenção cirúrgica incluindo, porém sem limitação, estimulação cerebral profunda.

[001906] Como um exemplo não limitativo, a estimulação cerebral profunda foi sugerida por causa de complicações motoras incapacitantes apesar do tratamento com ótima medicação anti- parkinsoniana.

[001907] Em uma modalidade, um indivíduo tem um tempo de vigília médio de 7,5-14 horas com base no dia do indivíduo.

[001908] Como um exemplo não limitativo, o tempo de vigília médio é 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, ou 14 horas.

[001909] Em uma modalidade, um indivíduo tem um tempo de vigília médio de 10,5 horas com base no dia do indivíduo.

[001910] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 1,5 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001911] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 1,5 horas do tempo de vigília diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $4,5 \times 10^{12}$ vector genome.

[001912] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 2.

[001913] Duas horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001914] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 2.

[001915] Duas horas do tempo de vigília diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[001916] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de

cerca de 4 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001917] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 4 horas do tempo de vigília diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[001918] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 1,6 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001919] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 1,6 horas do tempo de vigília diário 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de $7,5 \times 10^{11}$ genomas vetoriais.

[001920] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 3,3 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001921] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 3,3 horas do tempo de vigília diário 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[001922] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 4 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001923] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 4 horas do tempo de vigília diário 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[001924] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta mais de cerca de 2,3 horas do tempo de vigília diário (sem discinesia incômoda), comparado à linha basal, 24 meses depois da administração da presente invenção.

[001925] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta mais de cerca de 2,3 horas do tempo de vigília diário 24 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[001926] Em uma modalidade, um indivíduo tem um tempo de repouso médio de 2-7 horas com base no dia do indivíduo.

[001927] Como um exemplo não limitativo, o tempo de repouso médio é 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, ou 7.

[001928] Em uma modalidade, um indivíduo tem um tempo de repouso médio de 4,6 horas com base no dia do indivíduo.

[001929] Em uma modalidade, um indivíduo passa menos de cerca de 1,3 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001930] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,3 horas do tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 4 5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[001931] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,1 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001932] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,1 horas do tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[001933] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta menos de cerca de 0,8 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001934] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta menos de cerca de 0,8 horas do tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de $7,5 \times 10^{11}$ genomas vetoriais.

[001935] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta menos de cerca de 2,3 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001936] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta menos de cerca de 2,3 horas do tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[001937] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,4 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001938] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo

experimenta menos de cerca de 1,4 horas do tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[001939] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,8 horas do tempo de repouso diário, comparado à linha basal, 24 meses depois da administração da presente invenção.

[001940] Como um exemplo não limitativo, um indivíduo experimenta menos de cerca de 1,8 horas do tempo de repouso diário 24 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[001941] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 10% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001942] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 10% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001943] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 20% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001944] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 20% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001945] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 30% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001946] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 30% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001947] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 40% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001948] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 40% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001949] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 50% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001950] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 50% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001951] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 60% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001952] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 60% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001953] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 70% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001954] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 70% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001955] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 80% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001956] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 80% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001957] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 90% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001958] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 90% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001959] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 95% menos tempo de repouso diário 6 meses depois da administração da presente invenção.

[001960] Em uma modalidade, um indivíduo experimenta 95% menos tempo de repouso diário 12 meses depois da administração da presente invenção.

[001961] Em uma modalidade, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo é avaliado antes da administração da presente invenção.

[001962] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) do indivíduo antes da administração da presente invenção está entre 1-40, 1-10, 1-15, 1-20, 1-25, 1-30, 1-35, 1-40, 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 5-30, 5-35, 5-40, 10-15, 10-20, 10-25, 10-30, 10-35, 10-40, 15-20, 15-25, 15-30, 15-35, 15-40, 20-25, 20-30, 20-35, 20-40, 25-30, 25-35, 25-40, 30-35, 30-40, ou 35-40.

[001963] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) do indivíduo antes da administração da presente invenção é 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, ou 40.

[001964] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) do indivíduo antes da administração da presente invenção é 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2,

12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15.

[001965] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 do indivíduo antes da administração da presente invenção é 13,5.

[001966] Em uma modalidade, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo é reduzido depois da administração da presente invenção.

[001967] O escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo pode ser reduzida em uma percentagem tal como, porém sem limitação, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% ou mais de 95%.

[001968] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 10% depois da administração da presente invenção.

[001969] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 20% depois da administração da presente invenção.

[001970] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 30% depois da administração da presente invenção.

[001971] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 40% depois da administração da presente invenção.

[001972] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 50% depois da administração da presente invenção.

[001973] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação

com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 60% depois da administração da presente invenção.

[001974] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 70% depois da administração da presente invenção.

[001975] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 80% depois da administração da presente invenção.

[001976] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido 90% depois da administração da presente invenção.

[001977] O escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo pode ser alterado em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[001978] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é alterado em 0,4 pontos.

[001979] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é alterado em 1,6 pontos.

[001980] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é alterado em 1,8 pontos.

[001981] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação

com UPDRS-3 de um indivíduo é alterado em 8,6 pontos.

[001982] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é alterado em 9,6 pontos.

[001983] O escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo pode aumentar em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[001984] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é aumentado em 0,4 pontos.

[001985] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é aumentado em 1,6 pontos.

[001986] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é aumentado em 1,8 pontos.

[001987] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é aumentado em 8,6 pontos.

[001988] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é aumentado em 9,6 pontos.

[001989] O escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo pode diminuir em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6,

6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[001990] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido em 0,4 pontos.

[001991] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido em 1,6 pontos.

[001992] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido em 1,8 pontos.

[001993] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido em 8,6 pontos.

[001994] Como um exemplo não limitativo, o escore de medicação com UPDRS-3 de um indivíduo é reduzido em 9,6 pontos.

[001995] Em uma modalidade, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo é reduzido em 8,6 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 4,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[001996] Em uma modalidade, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo é reduzido em 9,6 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[001997] Em uma modalidade, o escore de medicação com UPDRS-3 (ou UPDRS-III) de um indivíduo é reduzido em 9,6 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até

900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[001998] Em uma modalidade, a quantidade média de medicação para mal de Parkinson em um indivíduo foi de cerca de 1500 mg ao dia antes da administração da presente invenção.

[001999] Como um exemplo não limitativo, a medicação para mal de Parkinson é levodopa.

[002000] Em uma modalidade, o escore de UPDRS-II de um indivíduo é avaliado antes da administração da presente invenção.

[002001] O escore de UPDRS-II de um indivíduo antes da administração da presente invenção is entre 20 e 50, tal como, porém sem limitação, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, e 50.

[002002] O escore de UPDRS-2 (ou UPDRS-II) de um indivíduo pode alterar em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[002003] O escore de UPDRS-2 (ou UPDRS-II) de um indivíduo pode aumentar em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3,

6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[002004] O escore de UPDRS-2 (ou UPDRS-II) de um indivíduo pode diminuir em 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,1, 2,2, 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 2,7, 2,8, 2,9, 3, 3,1, 3,2, 3,3, 3,4, 3,5, 3,6, 3,7, 3,8, 3,9, 4, 4,1, 4,2, 4,3, 4,4, 4,5, 4,6, 4,7, 4,8, 4,9, 5, 5,1, 5,2, 5,3, 5,4, 5,5, 5,6, 5,7, 5,8, 5,9, 6, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9, 7, 7,1, 7,2, 7,3, 7,4, 7,5, 7,6, 7,7, 7,8, 7,9, 8, 8,1, 8,2, 8,3, 8,4, 8,5, 8,6, 8,7, 8,8, 8,9, 9, 9,1, 9,2, 9,3, 9,4, 9,5, 9,6, 9,7, 9,8, 9,9, 10, 10,1, 10,2, 10,3, 10,4, 10,5, 10,6, 10,7, 10,8, 10,9, 11, 11,1, 11,2, 11,3, 11,4, 11,5, 11,6, 11,7, 11,8, 11,9, 12, 12,1, 12,2, 12,3, 12,4, 12,5, 12,6, 12,7, 12,8, 12,9, 13, 13,1, 13,2, 13,3, 13,4, 13,5, 13,6, 13,7, 13,8, 13,9, 14, 14,1, 14,2, 14,3, 14,4, 14,5, 14,6, 14,7, 14,8, 14,9, ou 15 pontos.

[002005] Como um exemplo não limitativo, uma redução de 3,6 pontos é observada 12 meses depois da administração da presente invenção.

[002006] Como um exemplo não limitativo, uma redução de 3,6 pontos é observada 6 meses depois da administração da presente invenção.

[002007] Em uma modalidade, o escore de UPDRS-II de um indivíduo é diminuído em 2 a 4 pontos depois da administração da presente invenção em relação ao escore de UPDRS-II antes da administração.

[002008] Em uma modalidade, o escore de UPDRS-II de um

indivíduo é diminuído em 2 a 3 pontos 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetorias, em relação ao escore de medicação com UPDRS-II antes da administração.

[002009] Em uma modalidade, o escore de UPDRS-II de um indivíduo é diminuído em 2 a 3 pontos 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetorias, em relação ao escore de medicação com UPDRS-II antes da administração.

[002010] Em uma modalidade, o escore de UPDRS-II de um indivíduo é diminuído em 3 a 4 pontos 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 4,5 x 10^{12} genomas vetorias, em relação ao escore de medicação com UPDRS-II antes da administração.

[002011] Em uma modalidade, a presente invenção é usada para melhorar a função motora de um indivíduo.

[002012] Em uma modalidade, a presente invenção é usada para controlar a função motora de um indivíduo e melhorar sua qualidade de vida.

[002013] Em uma modalidade, a presente invenção é usada para reduzir a dosagem de medicação para Parkinson em um indivíduo que precisa da mesma para melhorar a função motora do indivíduo.

[002014] Em uma modalidade, uma única administração da presente invenção no putâmen de um indivíduo proporciona função motora melhorada em comparação com a função motora antes do tratamento.

[002015] Em uma modalidade, uma única administração da presente invenção no putâmen de um indivíduo proporciona função motora

melhorada e uma redução da quantidade de levodopa que o indivíduo requer para controlar os sintomas.

[002016] Em uma modalidade, uma única administração da presente invenção no putâmen de um indivíduo proporciona função motora melhorada e uma redução da quantidade de medicação dopaminérfica que o indivíduo requer para controlar os sintomas.

[002017] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 10-50% depois da administração da presente invenção.

[002018] Como um exemplo não limitativo, a redução é observada 6 meses depois da administração da presente invenção.

[002019] Como um exemplo não limitativo, a redução é observada 12 meses depois da administração da presente invenção.

[002020] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 10-20% depois da administração da presente invenção.

[002021] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) is 10%.

[002022] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 11%.

[002023] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 12%.

[002024] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 13%.

[002025] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 14%.

[002026] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 15%.

[002027] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 16%.

[002028] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 17%.

[002029] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 18%.

[002030] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 19%.

[002031] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 20%.

[002032] Em uma modalidade, uma redução de 14% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de $7,5 \times 10^{11}$ genomas vetoriais.

[002033] Em uma modalidade, uma redução de 10% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de $7,5 \times 10^{11}$ genomas vetoriais.

[002034] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 20-30% depois da administração da presente invenção.

[002035] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 20%.

[002036] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 21%.

[002037] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 22%.

[002038] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 23%.

[002039] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 24%.

[002040] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 25%.

[002041] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 26%.

[002042] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 27%.

[002043] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 28%.

[002044] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 29%.

[002045] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 30%.

[002046] Em uma modalidade, uma redução de 27% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[002047] Em uma modalidade, uma redução de 28% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[002048] Em uma modalidade, uma redução de 29% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa)

requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[002049] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 30-40% depois da administração da presente invenção.

[002050] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 30%.

[002051] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 31%.

[002052] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 32%.

[002053] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 33%.

[002054] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 34%.

[002055] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 35%.

[002056] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 36%.

[002057] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 37%.

[002058] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 38%.

[002059] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 39%.

[002060] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 40%.

[002061] Em uma modalidade, uma redução de 34% na quantidade

da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[002062] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 40-50% depois da administração da presente invenção.

[002063] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 40%.

[002064] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 41%.

[002065] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 42%.

[002066] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 43%.

[002067] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 44%.

[002068] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 45%.

[002069] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 46%.

[002070] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 47%.

[002071] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 48%.

[002072] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 49%.

[002073] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 50%.

[002074] Em uma modalidade, uma redução de 34% na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 4.

[002075] 5×10^{12} genomas vetoriais.

[002076] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 108-641 mg depois da administração da presente invenção.

[002077] Como um exemplo não limitativo, a redução é observada 6 meses depois da administração da presente invenção.

[002078] Como um exemplo não limitativo, a redução é observada 12 meses depois da administração da presente invenção.

[002079] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 108-339 mg depois da administração da presente invenção.

[002080] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 108 mg.

[002081] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 134 mg.

[002082] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 159 mg.

[002083] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 154 mg.

[002084] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 208 mg.

[002085] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 231 mg.

[002086] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 254 mg.

[002087] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 276 mg.

[002088] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 298 mg.

[002089] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 319 mg.

[002090] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 339 mg.

[002091] Em uma modalidade, uma redução de 208 mg na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[002092] Em uma modalidade, uma redução de 108 mg na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[002093] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 339-505 mg depois da administração da presente invenção.

[002094] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 339 mg.

[002095] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 358 mg.

[002096] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 377 mg.

[002097] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 396 mg.

[002098] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 413 mg.

[002099] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 430 mg.

[002100] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 446 mg.

[002101] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 462 mg.

[002102] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 477 mg.

[002103] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 491 mg.

[002104] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 505 mg.

[002105] Em uma modalidade, uma redução de 462 mg na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[002106] Em uma modalidade, uma redução de 477 mg na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[002107] Em uma modalidade, a 491 mg reduction na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa)

requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 12 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[002108] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 505-606 mg depois da administração da presente invenção.

[002109] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 505 mg.

[002110] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 518 mg.

[002111] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 530 mg.

[002112] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 542 mg.

[002113] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 553 mg.

[002114] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 563 mg.

[002115] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 573 mg.

[002116] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 582 mg.

[002117] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 591 mg.

[002118] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 599 mg.

[002119] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 606 mg.

[002120] Em uma modalidade, uma redução de 553 mg na

quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[002121] Em uma modalidade, a quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é reduzida em 606-641 mg depois da administração da presente invenção.

[002122] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 606 mg.

[002123] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 612 mg.

[002124] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 618 mg.

[002125] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 623 mg.

[002126] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 628 mg.

[002127] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 632 mg.

[002128] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 635 mg.

[002129] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 637 mg.

[002130] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 639 mg.

[002131] Como um exemplo não limitativo, a redução da medicação para Parkinson (por exemplo, Levodopa) é 641 mg.

[002132] Em uma modalidade, uma redução de 553 mg na quantidade da dose diária de medicação para Parkinson (por exemplo,

Levodopa) requerida por um indivíduo para controlar os sintomas ocorre 6 meses depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 4.

[002133] 5×10^{12} genomas vetoriais.

[002134] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em um indivíduo depois da administração da presente invenção.

[002135] Como um exemplo não limitativo, o aumento sendo observado por pelo menos 6 meses em relação à linha basal.

[002136] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em 10-20% em um indivíduo depois da administração da presente invenção.

[002137] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 10%.

[002138] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 11%.

[002139] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 12%.

[002140] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 13%.

[002141] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 14%.

[002142] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 15%.

[002143] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 16%.

[002144] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 17%.

[002145] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 18%.

[002146] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 19%.

[002147] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 20%.

[002148] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em cerca de 13% em um indivíduo depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 450 uL por putâmen e uma dose total de 7,5 x 10^{11} genomas vetoriais.

[002149] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em 50-60% em um indivíduo depois da administração da presente invenção.

[002150] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 50%.

[002151] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 51%.

[002152] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 52%.

[002153] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 53%.

[002154] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 54%.

[002155] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 55%.

[002156] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 56%.

[002157] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 57%.

[002158] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 58%.

[002159] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 59%.

[002160] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 60%.

[002161] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em cerca de 56% em um indivíduo depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de 1,5 x 10^{12} genomas vetoriais.

[002162] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em 70-85% em um indivíduo depois da administração da presente invenção.

[002163] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 70%.

[002164] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 71%.

[002165] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 72%.

[002166] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 73%.

[002167] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 74%.

[002168] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 75%.

[002169] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 76%.

[002170] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 77%.

[002171] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 78%.

[002172] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 79%.

[002173] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 80%.

[002174] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 81%.

[002175] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 82%.

[002176] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 83%.

[002177] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 84%.

[002178] Como um exemplo não limitativo, o aumento na atividade da enzima AADC putaminal é de cerca de 85%.

[002179] Em uma modalidade, a atividade da enzima AADC putaminal é aumentada em cerca de 79% em um indivíduo depois da administração da presente invenção em um volume de dose de até 900 uL por putâmen e uma dose total de $4,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais.

[002180] Em uma modalidade, o nível de dopamina de um indivíduo aumenta depois da administração da presente invenção.

[002181] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de dopamina é aumentada em 10-20%, 15- 25%, 20-30%, 25-35%, 30-40%, 35-45%, 40-50%, 45-55%, 50-60%, 55-65%, 60-70%, 65-75%, 70-80%, 75-85%, 80-90%, 85-95%, 90-100%, ou 95-100%.

Ritmo Circadiano e Ciclos de Sono-Vigília.

[002182] Ritmos circadianos são alterações físicas, mentais e comportamentais que tendem a seguir um ciclo de 24 horas.

[002183] Os ritmos circadianos podem influenciar os ciclos sono-vigília, a liberação de hormônios, a temperatura do corpo e outras funções corporais.

[002184] Alterações no ciclo circadiano podem causar condições e/ou distúbios tais como, porém sem limitação distúrbios do sono (por exemplo, insônia), depressão, transtorno bipolar, distúrbio afetivo sazonal, obesidade e diabetes.

[002185] Em uma modalidade, as partículas de AAV descritas neste pedido podem ser usadas para tratar insônia.

[002186] O ciclo sono-vigília compreende períodos de sono e períodos de vigília.

[002187] Geralmente, em um período de 24 horas o número de horas totais de sono é menor que o número de horas totais de vigília.

[002188] Como um exemplo não limitativo, o ciclo sono-vigília compreende 7-9 horas de sono e 15-17 horas de vigília.

[002189] Como um exemplo não limitativo, o ciclo sono-vigília compreende 8 horas de sono e 16 horas de vigília.

[002190] Como um exemplo não limitativo, o ciclo sono-vigília compreende 8-10 horas de sono e 14-16 horas de vigília.

[002191] Em uma modalidade, o ciclo sono-vigília de um indivíduo é melhorado com a administração ao indivíduo das partículas de AAV descritas neste pedido.

[002192] Em uma modalidade, o ciclo sono-vigília de um indivíduo é regulado com a administração ao indivíduo das partículas de AAV descritas neste pedido.

[002193] Como um exemplo não limitativo, a regulação pode ser a correção de mais períodos de sono ocorrendo à noite e menos períodos de sono ocorrendo.

[002194] Em uma modalidade, o ciclo sono-vigília de um indivíduo que recebeu as partículas de AAV descritas neste pedido melhora em comparação com o ciclo sono-vigília do indivíduo antes da administração das partículas de AAV.

[002195] Como um exemplo não limitativo, o indivíduo tem um período de sono aumentado e um período de vigília reduzido.

[002196] Como um outro exemplo não limitativo, o indivíduo tem um período de de sono reduzido e um período de vigília aumentado.

[002197] Em uma modalidade, o ciclo sono-vigília de um indivíduo que recebeu as partículas de AAV descritas neste pedido é regulado em comparação com o ciclo sono-vigília do indivíduo antes da administração das partículas de AAV.

[002198] Como um exemplo não limitativo, a duração dos períodos de sono e dos períodos de vigília podem ser aproximadamente as mesmas (por exemplo, +/- 1 hora) por pelo menos 2 dias.

[002199] Como um outro exemplo não limitativo, a duração dos períodos de sono e dos períodos de vigília se um período de 24 horas pode estar dentro de 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos, 30 minutos, 35 minutos, 40 minutos, 45 minutos, 50 minutos, 55 minutos, uma hora, 1,5 horas, ou duas horas do período de 24 horas anterior.

[002200] Em uma modalidade, a quantidade de sono de movimento rápido do olho (REM) que um indivíduo experimenta em um período de 24 horas é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002201] O sono REM geralmente é considerado um período de sono ativo marcado por intensa atividade cerebral onde as ondas cerebrais são rápidas e dessincronizadas.

[002202] Um adulto gasta, em média, cerca de 20-25% de seu período de sono total diário em sono REM.

[002203] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono REM é diminuída em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002204] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono REM é diminuída em 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002205] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono REM é aumentada em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002206] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono REM é aumentada em 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002207] Em uma modalidade, a quantidade de sono não REM (NREM) que um indivíduo experimenta em um período de 24 horas é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002208] O sono NREM geralmente é caracterizado por uma redução na atividade fisiológica visto que as ondas cerebrais, medidas por EEG, ficam mais lentas e têm amplitude maior.

[002209] NREM tem quatro estágios: o Estágio 1 é o tempo de sonolência ou transição de estar acordado e cair no sono onde as ondas cerebrais e a atividade muscular começam a ficar lentas; o Estágio 2 é um período de sono leve durante o qual os movimentos dos olhos param e as ondas cerebrais ficam mais lentas com repentes ocasionais de ondas rápidas (às vezes chamados de fusos de sono); o Estágio 3 e o Estágio 4 (conjuntamente chamados de sono de ondas lentas) são caracterizados pela presença de ondas cerebrais lentas (ondas delta) intercaladas com ondas menores e mais rápidas onde não há movimento dos olhos.

[002210] Um adulto gasta, em média, cerca de 75-80% de seu

período de sono total diário em sono NREM com cerca da metade de seu período de sono total diário no estágio 2 de sono NREM.

[002211] Em uma modalidade, a quantidade de sono NREM que um indivíduo experimenta é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002212] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM é diminuída em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002213] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM é diminuída em 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002214] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM é aumentada em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002215] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM é aumentada em 1- 5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002216] Em uma modalidade, a quantidade de sono NREM Estágio 1 que um indivíduo experimenta é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002217] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 1 é diminuída em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002218] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 1 é diminuída em 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-

20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002219] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 1 é aumentada em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002220] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 1 é aumentada em 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002221] Em uma modalidade, a quantidade de sono NREM Estágio 2 um indivíduo experimenta é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002222] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 2 é diminuída em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002223] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 2 é diminuída em 1-10%, 5-10%, 5- 15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002224] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 2 é aumentada em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002225] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 2 é aumentada em 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002226] Em uma modalidade, a quantidade de sono NREM Estágio

3 e 4 um indivíduo experimenta é alterada depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002227] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 3 e 4 é diminuída em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002228] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 3 e 4 é diminuída em 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002229] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 3 e 4 é aumentada em 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65% ou mais de 65%.

[002230] Como um exemplo não limitativo, a quantidade de sono NREM Estágio 3 e 4 é aumentada em 1-5%, 1-10%, 5-10%, 5-15%, 10-15%, 15-20%, 15-25%, 20-25%, 20-30%, 25-30%, 25-35%, 30-35%, 30-40%, 35-40%, 40-50% ou 40-60%.

[002231] Em uma modalidade, os períodos dos ciclos NREM e REM são mais consistentes em um indivíduo depois de o indivíduo receber as partículas de AAV descritas neste pedido.

[002232] Geralmente os ciclos NREM e REM se alternam em intervalos de 90 a 110 minutos quatro a seis vezes por noite.

KITS E DISPOSITIVOS.

Kits.

[002233] Em uma modalidade, a invenção apresenta uma variedade de kits para a realização conveniente e/ou eficiente dos métodos da presente invenção.

[002234] Os kits compreenderão tipicamente quantidades e/ou números de componentes suficientes para permitir ao usuárito a

realização de múltiplos tratamentos de um indivíduo e/ou a realização de múltiplos experimentos.

[002235] Qualquer uma das partículas de AAV da presente invenção pode estar compreendida em um kit.

[002236] Em algumas modalidades, os kits podem incluir ainda reagentes e/ou instruções para criar e/ou sintetizar os compostos e/ou as composições da presente invenção.

[002237] Em algumas modalidades, os kits também podem incluir um ou mais tampões.

[002238] Em algumas modalidades, os kits da invenção podem incluir componentes para fazer arranjos ou bibliotecas de proteínas ou ácidos nucleicos e, portanto, podem incluir, por exemplo, suportes sólidos.

[002239] Em algumas modalidades, os componentes do kit podem ser embalados em meios aquosos ou na forma liofilizada.

[002240] Os recipientes dos kits geralmente vão incluir pelo menos um frasco, tubo de ensaio, balão, garrafa, seringa ou outro recipiente, no qual um componente possa ser colocado e, de preferência, adequadamente dividido em alíquotas.

[002241] oted.

[002242] Quando há mais de um componente no kit, (reagente de marcação e marcador podem ser embalados juntos), os kits geralmente também podem conter um terceiro ou terceiro recipiente ou outros recipientes adicionais nos quais componentes os adicionais podem ser colocados separadamente.

[002243] Em algumas modalidades, os kits também podem compreender um segundo recipiente para conter tampões farmaceuticamente aceitáveis estéreis e/ou outros diluentes.

[002244] Em algumas modalidades, várias combinações de componentes podem estar contidas em um ou mais frascos.

[002245] Os kits da presente invenção também podem incluir temperatura meios para conter os compostos e/ou as composições da presente invenção, por exemplo, proteínas, ácidos nucleicos, e quaisquer outros recipientes de reagente em uma mesma embalagem para comercialização.

[002246] Tais recipientes podem incluir recipientes plásticos moldados por injeção ou por sopro nos quais os frascos desejados ficam contidos.

[002247] Em algumas modalidades, os componentes do kit são apresentados em uma e/ou mais soluções líquidas.

[002248] Em algumas modalidades, as soluções líquidas são soluções aquosas, com soluções aquosas estéreis sendo particularmente preferidas.

[002249] Em algumas modalidades, os componentes do kit podem ser apresentados como pós secos.

[002250] Quando os reagentes e/ou componentes são apresentados como pós secos, tais pós podem ser reconstituídos pela adição de volumes adequados de solvente.

[002251] Em algumas modalidades, está previsto que os solventes também podem ser apresentados em um outro recipiente.

[002252] Em algumas modalidades, os corantes de marcação são apresentados como pós secos.

[002253] Em algumas modalidades, contempla-se que 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 microgramas ou pelo menos ou no máximo essas quantidades de corantes são apresentadas nos kits da invenção.

[002254] Em tais modalidades, o corante pode ser então ressuspendido em qualquer solvente adequado, tal como DMSO.

[002255] Em algumas modalidades, os kits podem incluir instruções

de uso dos componentes do kit bem como instruções de uso de qualquer outro reagente não incluído no kit.

[002256] As instruções podem incluir variações que podem ser implementadas.

Dispositivos

[002257] Em algumas modalidades, As partículas de AAV da presente invenção podem ser combinadas, aplicadas como revestimento ou embutidas em um dispositivo.

[002258] Os dispositivos podem incluir, porém sem limitação stents, bombas, e/ou outro dispositivo terapêutico implantável.

[002259] Adicionalmente as partículas de AAV podem ser distribuídas para um indivíduo enquanto o indivíduo está usando um dispositivo de compressão tal como, porém sem limitação, um dispositivo de compressão para reduzir as chances de trombose da veia profunda (DVT) em um indivíduo.

[002260] A presente invenção apresenta dispositivos que podem incorporar as partículas de AAV.

[002261] Estes dispositivos contêm em uma formulação adequada as partículas de AAV que podem ser imediatamente distribuídas para um indivíduo com necessidade das mesmas, tal como um paciente humano.

[002262] Dispositivos para administração podem ser empregados para distribuir as partículas de AAV da presente invenção de acordo com os regimes de dose única, múltiplas doses ou doses fracionadas ensinados neste pedido.

[002263] Os métodos e os dispositivos conhecidos na literatura para múltiplas administrações a células, órgãos e tecidos são contemplados para uso junto com os métodos e as composições revelados neste pedido como modalidades da presente invenção.

[002264] Estes incluem, por exemplo, os métodos e dispositivos que

possuem múltiplas agulhas, dispositivos híbridos que empregam, por exemplo, lúmens ou cateteres asscim como dispositivos que utilizam mecanismos acionados por calor, corrente elétrica ou radiação.

[002265] Em algumas modalidades, as partículas de AAV da presente invenção podem ser distribuídas por um dispositivo tal como, porém sem limitação, um stent, um tubo, um cateter, uma tubagem, um canudo, uma agulha e/ou um duto.

[002266] Métodos de uso destes dispositivos estão descritos neste pedido e são conhecidos no estado da técnica.

[002267] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por sistemas de distribuição que integram terapia guiada por imagem e integram imagem tal como, porém sem limitação, dispositivos de cirurgia a laser, MRgFUS, endoscópica e robótica.

[002268] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio do sistema de neurointervenção CLEARPOINT® da MRI Interventions, Inc.

[002269] O sistema de neurointervenção CLEARPOINT® pode ser usado sozinho ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002270] O sistema de neurointervenção CLEARPOINT® ajuda a proporcionar orientação estereotáxica na colocação e operação dos instrumentos ou dispositivos durante o planejamento e a operação de procedimentos neurológicos.

[002271] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio do sistema de robô estereotáxico NEUROMATE® da Renishaw PLC.

[002272] O sistema NEUROMATE® pode ser usado sozinho ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002273] Como um exemplo não limitativo, o sistema NEUROMATE® podem ser usado com apoios para a cabeça, localizadores de imagem de CT, acessórios estruturais, controles remotos e software.

[002274] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio do dispositivo Elekta MICRODRIVE™ da Elekta AB.

[002275] O dispositivo MICRODRIVE™ pode ser usado sozinho ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002276] Como um exemplo não limitativo, o dispositivo MICRODRIVE™ pode ser usado para posicionar eletrodos (por exemplo, para registro de microeletrodos (MER), implantação de eletrodos de macroestimulação e estimulação cerebral profunda (DBS)), implantação de cateteres, tubos, ou eletrodos DBS usando suportes de fios cruzados e A-P para verificação da posição, biópsias, injeções e aspirações, danos cerebrais, orientação por endoscópio e radiocirurgia GAMMA KNIFE®.

[002277] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio da miniestrutura estereotáxica AXIIIS® da MONTERIS® Medical, Inc.

[002278] A miniestrutura estereotáxica AXIIIS® pode ser usada sozinha ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002279] A miniestrutura estereotáxica AXIIIS® é um dispositivo de alinhamento de trajetórias que pode ser usado para coagulação a laser, biópsias, coloração de cateter, implante de eletrodo, endoscopia, e eliminação de coágulos.

[002280] A miniestrutura possibilita uma interface de 360 graus e oferece acesso a múltiplos alvos intracranianos com um simples ajuste.

[002281] Ainda, a miniestrutura é compatível com MRI.

[002282] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio do sistema INTEGRA™ CRW® da Integra LifeSciences Corporation.

[002283] O sistema INTEGRA™ CRW® pode ser usado sozinho ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002284] O sistema CRW® pode ser usado para várias aplicações tais como, porém sem limitação, cirurgia estereotáxica, microcirurgia, cateterismo e biópsia.

[002285] O sistema CRW® é projetado para proporcionar precisão àqueles que usam o sistema (por exemplo, parafusos de trava com o polegar, escala Vernier, fixação de parafuso duplo e uma estrutura sólida).

[002286] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio do sistema de soluções EPOCH® da Stereotaxis, Inc. que pode incluir o sistema de navegação magnética NIOBE® ES, o sistema de navegação robótica VDRIVE® e/ou a solução de informações ODYSSEY® (todos da Stereotaxis, Inc.).

[002287] O sistema de soluções EPOCH® pode ser usado sozinho ou em combinação com quaisquer outros métodos e dispositivos de administração descritos neste pedido.

[002288] Como um exemplo não limitativo, o sistema de navegação magnética NIOBE® ES pode ser usado para contactar precisamente um indivíduo.

[002289] Como um outro exemplo não limitativo, o sistema de navegação magnética NIOBE® ES pode ser usado com o o sistema de navegação robótica VDRIVE® para proporcionar movimentos precisos e estabilidade.

[002290] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio de uma estação de trabalho NeuroStation que usa métodos estereotáxicos sem armação para oferecer orientação por imagem para aplicações tais como, porém sem limitação, planejamento cirúrgico, biópsias, craniotomias, endoscopia, ultrassom intra-operatório e radioterapia.

[002291] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por de meio de um sistema estereotáxico robótico tal como, porém sem limitação, o dispositivo descrito na Patente US N° 5,078,140, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002292] O braço robótico do dispositivo pode ser usado para orientar com precisão as ferramentas cirúrgicas ou outros implementos usados para conduzir um procedimento.

[002293] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo por meio de um sistema de distribuição automática tal como, porém sem limitação, o dispositivo descrito na Patente US N° 5,865,744, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002294] Com base nas imagens reunidas pelo sistema de distribuição, o computador ajusta a administração da agulha para que fique na profundidade apropriada para o indivíduo particular.

[002295] Em uma modalidade, as partículas de AAV da presente invenção podem ser administradas a um indivíduo que está simultaneamente usando durante a administração, e/ou usa por período de tempo antes e/ou depois da administração um dispositivo de compressão tal como, porém sem limitação, um dispositivo de compressão que reduz as chances de trombose da veia profunda (DVT) em um indivíduo.

[002296] O dispositivo de compressão pode ser usado por pelo

menos 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, uma hora, duas horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, ou mais de 8 horas antes de um indivíduo receber as partículas de AAV.

[002297] O dispositivo de compressão pode ser usado por pelo menos 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas, 13 horas, 14 horas, 15 horas, 16 horas, 17 horas, 18 horas, 19 horas, 20 horas, 21 horas, 22 horas, 23 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, uma semana, duas semanas, 3 semanas ou um mês depois de as partículas de AAV serem administradas.

[002298] Como um exemplo não limitativo, o dispositivo de compressão é usado simultaneamente durante o processo de distribuição das partículas de AAV.

[002299] Como um outro exemplo não limitativo, o dispositivo de compressão é usado antes da administração das partículas de AAV.

[002300] Como um outro exemplo não limitativo, o dispositivo de compressão is used depois da administração das partículas de AAV.

[002301] Como um outro exemplo não limitativo, o dispositivo de compressão é usado antes, durante e depois da administração das partículas de AAV.

[002302] Exemplos não limitativos de dispositivos de compressão incluem dispositivo de compressão intermitente ActiveCare +S.F.T., dispositivo de compressão pneumática ActiveCare +S.F.T, Venowave da DVTlite, bomba de compressão da KCI system, equipamento de terapia por compressão pneumática da Aircast VenaFlow system, SCD Express Compression System ou Bio Compression Systems, Inc. (por exemplo, a bomba pode ser selecionada de Modelo SC-2004, Modelo SC-2004-FC, Modelo SC-3004, Modelo SC-3004-FC, Modelo SC-2008, Modelo SC-2008-DL, Modelo SC-3008-T, da BioCryo system,

Modelo IC-BAP-DL ou multi-flo DVT combo IC_1545-DL e a luva ("garment") usada com a bomba pode ser uma luva de 4 câmaras, 8 câmaras, BioCryo, Multi-Flo ou BioArterial).

[002303] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas para um indivíduo por meio de um dispositivo para distribuir as partículas de AAV e uma armação de fixação da cabeça.

[002304] A armação de fixação da cabeça pode ser, porém sem limitação, qualquer uma das armações de fixação da cabeça comercializadas pela MRI interventions.

[002305] Como um exemplo não limitativo, a armação de fixação da cabeça pode ser qualquer uma das armações descritas nas Patentes US N°s 8,099,150, 8,548,569 e 9,031,636 e nas Publicações de Patente Internacional N°s WO201108495 e WO2014014585, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002306] Uma armação de fixação da cabeça pode ser usada em combinação com uma broca compatível com MRI tal como, porém sem limitação, as brocas compatíveis com MRI descritas na Publicação de Patente Internacional N° WO2013181008 e na Publicação de Patente US N° US20130325012, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002307] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por um método, sistema e/ou programa de computador para posicionar o aparelho para um ponto alvo em um indivíduo para distribuir as partículas de AAV.

[002308] Como um exemplo não limitativo, método, sistema e/ou programa de computador podem ser os métodos, sistemas e/ou programas de computador descritos na Patente US N° 8, 340,743, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002309] O método pode incluir: determinar um ponto alvo no corpo e um ponto de referência, onde o ponto alvo e o ponto de referência

definem uma linha de trajetória planejada (PTL) que se estendem uma através da outra; determinar um palno de visualização, no qual a PTL intersecta o plano de visualização em um ponto de mira; ajustar o dispositivo guia em relação ao corpo para se deslocar em relação à PTL, onde o dispositivo guia não intersecta o plano de visualização; determinar um ponto de interseção (GPP) entre o eixo guia e o plano de visualização; e alinhar o GPP com o ponto de mira no plano de visualização.

[002310] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas para um indivíduo por meio de um dispositivo de distribuição melhorada por convecção ("convention-enhanced delivery device").

[002311] Exemplos não limitativos de distribuição vetorizada de drogas usando convecção estão descritos nas Publicações de Patente US N°s US20100217228, US20130035574 e US20130035660 e Publicação de Patente Internacional N° WO2013019830 e WO2008144585, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002312] Em uma modalidade, um indivíduo pode ter as imagens feitas antes, durante e/ou depois da distribuição das partículas de AAV.

[002313] O método de imagem pode ser um método conhecido na literatura e/ou descrito neste pedido, tal como, porém sem limitação, imagem por ressonância magnética (MRI).

[002314] Como um exemplo não limitativo, as imagens podem ser usadas para avaliar o efeito terapêutico.

[002315] Como um outro exemplo não limitativo, as imagens podem ser usadas para distribuição assistida das partículas de AAV.

[002316] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por um dispositivo guiado por MRI.

[002317] Exemplos não limitativos de dispositivos guiados por MRI estão descritos nas Patentes US N°s 9.055.884, 9.042.958, 8.886.288, 8.768.433, 8.396.532, 8.369.930, 8.374.677 e 8.75.677 e no Pedido de Patente US N° US20140024927 a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002318] Como um exemplo não limitativo, o dispositivo guiado por MRI também deve ser capaz de fornecer dados em tempo real tal como aqueles descritos nas Patentes US N°s 8.886.288 e 8.768.433, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002319] Como um outro exemplo não limitativo, o dispositivo ou sistema guiado por MRI pode ser usado com uma cânula direcionadora tal como os sistemas descritos nas 8.175.677 e 8.374.677, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002320] Como ainda um outro exemplo não limitativo, o dispositivo guiado por MRI inclui uma armação guia da trajetória para guiar um dispositivo interventivo como descrito, por exemplo, na Patente US N° 9,055,884 e no Pedido de Patente US N° US20140024927, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002321] Em uma modalidade as partículas de AAV podem ser distribuídas por meio de um conjunto de tubeiras compatível com MRI.

[002322] Exemplos não limitativos de conjuntos de tubeiras compatíveis com MRI estão descritos na Publicação de Patente US N° US20140275980, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002323] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por meio de uma cânula que é compatível com MRI.

[002324] Exemplos não limitativos de cânulas compatíveis com MRI incluem aquelas ensinadas na Publicação de Patente Internacional N°

WO2011130107, cuja íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002325] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por meio de um cateter que é compatível com MRI.

[002326] Exemplos não limitativos de cateteres compatíveis com MRI incluem aqueles ensinados na Publicação de Patente Internacional N° WO2012116265, Publicação de Patente US N° 8.825.133 e Publicação de Patente US N° US20140024909, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002327] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por meio de um dispositivo com um corpo tubular alongado e um diafragma como descrito nas Publicações de Patente US N°s US20140276582 e US20140276614, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002328] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas por meio de um sistema de localização e/ou guia compatível com MRI tal como, porém sem limitação, aqueles descritos nas Publicações de Patente US N°s US20150223905 e US20150230871, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002329] Como um exemplo não limitativo, os sistemas de localização e/ou guia compatíveis com MRI podem compreender uma moldura adaptada para fixação a um paciente, uma cânula direcionadora com um lúmen configurado para ser peso à moldura para que possa ser translado de forma controlável em pelo menos três dimensões, e uma sonda alongada configurada para avançar de forma perfeitamente ajustada por deslizamento e retrair no lúmen da cânula direcionadora, a sonda alongada compreendendo pelo menos um de um eletrodo de estimulação ou de registro.

[002330] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser

distribuídas para um indivíduo por meio de um quadro de trajetória como descrito Publicações de Patente US N°s US20150031982 e US20140066750 e Publicações de Patente Internacional N°s WO2015057807 e WO2014039481, a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002331] Em uma modalidade, as partículas de AAV podem ser distribuídas para um indivíduo por meio de uma pistola de genes.

DEFINIÇÕES

[002332] Em várias partes do presene relatório descritivo, os substituintes dos compostos da presente invenção estão apresentados em grupos ou em faixas.

[002333] Pretende-se especificamente que o presente relatório inclua toda e qualquer subcombinação individual dos membros de tais grupos e faixas.

[002334] *Cerca de:* Conforme usado neste pedido, o termo "cerca de" means +/- 10% do valor mencionado.

[002335] *Atividade*: Conforme usado neste pedido, o termo "atividade" refere-se à condição em que as coisas estão acontecendo ou sendo feitas.

[002336] As composições descritas neste pedido podem ter atividade e esta atividade pode envolver um ou mais eventos biológicos.

[002337] *Vírus adenoassociado*: O termo "vírus adenoassociado" ou "AAV", conforme usado neste pedido, refere-se a membros do gênero dependovírus compreendendo qualquer partícula, sequência, gene, proteína, ou componente derivado do mesmo.

[002338] O termo "partícula de AAV", conforme usado neste pedido, compreende um capsídeo e um polinucleotídeo.

[002339] A partícula de AAV pode ser derivada de qualquer sorotipo, descrito neste pedido ou conhecido na literatuva, incluindo combinações de sorotipos (i.e., AAV "pseudotificado") ou oriundos de

vários genomas (por exemplo, de cordão simples ou autocomplementar).

[002340] Além disso, a partícula de AAV pode ser de replicação defeituosa e/ou direcionada.

[002341] *Administrada em combinação:* Conforme usado neste pedido, o termo "administrada em combinação" ou "administração combinada" significa que dois ou mais agentes (por exemplo, AAV) são administrados a um indivíduo o mesmo tempo ou dentro de um intervalo de modo que possa haver uma sobreposição de um efeito de cada agente no paciente e/ou no indivíduo em algum instante exposto simultaneamente a ambos.

[002342] Em algumas modalidades, eles são administrados dentro de cerca de 60, 30, 15, 10, 5, ou 1 minuto um do outro ou dentro de cerca de 24 horas, 12 horas, 6 horas, 3 horas de pelo menos uma dose de um ou mais osutros agentes.

[002343] Em algumas modalidades, a administração ocorre em regimes de dosagem sobrepostos.

[002344] Conforme usado neste pedido, o termo "regime de dosagem" refere-se a uma pluralidade de doses éspaçadas no tempo.

[002345] Tais doses podem ocorrer em intervalos regulares ou podem incluir uma ou mais lacunas na administração.

[002346] Em algumas modalidades, as administrações dos agentes são espaçadas de forma suficientemente próximas uma da outro para que seja obtido um efito combinatorial (por exemplo, sinergístico).

[002347] *Melhora*: Conforme usado neste pedido, o termo "melhora" ou "melhorar" refere-se a uma redução da severidade de pelo menos um indicador de uma condição ou doença.

[002348] Por exemplo, no contexto dos distúrbios de neurodegeneração, melhora inclui a redução da perda de neruônios.

[002349] *Animal:* Conforme usado neste pedido, o termo "animal" refere-se a qualquer membro do reino animal.

[002350] Em algumas modalidades, "animal" refere-se a seres humanos em qualquer estágio de desenvolvimento.

[002351] Em algumas modalidades, "animal" refere-se a animais não humanos em qualquer estágio de desenvolvimento.

[002352] Em certas modalidades, o animal não humano é um mamífero (por exemplo, um roedor, um camundongo, um rato, um coelho, um macaco, um cachorro, um gato, um carneiro, gado bovino, um primata, ou um porco).

[002353] Em algumas modalidades, animais incluem, porém sem limitação, mamíferos, aves, répteis, anfíbios, peixes, e vermes.

[002354] Em algumas modalidades, o animal é um animal transgênico, animal geneticamente modificado, ou um clone.

[002355] *Cordão antissenso*: Conforme usado neste pedido, o termo "o cordão antissenso" ou "o primeiro cordão" ou "o cordão guia" de uma molécula de siRNA refere-se a um cordão que é substancialmente complementar a uma seção de cerca de 10-50 nucleotídeos, por exemplo, cerca de 15-30, 16-25, 18-23 ou 19-22 nucleotídeos do mRNA do gene alvo para silenciamento.

[002356] O cordão antissenso ou primeiro cordão tem uma sequência suficientemente complementar à sequência do mRNA alvo desejado para direcionar o silenciamento alvo-específica, por exemplo, complementaridade suficiente para dar início à destruição do mRNA alvo desejado pela maquinaria ou processo de RNAi.

[002357] *Aproximadamente:* Conforme usado neste pedido, o termo "aproximadamente" ou "cerca de," segundo aplicado a um ou mais valores de interesse, refere-se a um valor que é similar a um valor de referência estipulado.

[002358] Em certas modalidades, o termo "aproximadamente" ou

"cerca de" refere-se a um intervalo de valores que estão dentro de 25%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, ou menos em qualquer direção (maior que ou menor que) o valor de referência estipulado, a menos que indicado em contrário ou evidente em contrário a partir do contexto (exceto onde tal número ultrapasse 100% de um valor possível).

[002359] *Associado a:* Conforme usado neste pedido, os termos "associado a", "conjugado", "ligado", "preso", e "unido", quando usados em relação a uma ou mais porções, significa que as porções estão fisicamente associadas ou conectadas uma à outra, seja diretamente ou por meio de uma ou mais porções adicionais que servem como um agente de ligação, para formar uma estrutura que é suficientemente estável para que as porções permaneçam fisicamente associadas nas condições nas quais a estrutura é usada, por exemplo, condições fisiológicas.

[002360] Uma "associação" não precisa ser rigorosamente através de ligação química covalente direta.

[002361] Ela também pode sugerir uma ligação iônica ou hidrogênio ou uma conectividade baseada em hibridização suficientemente estável para que as entidades "associadas" permaneçam fisicamente associadas.

[002362] *Bifuncional:* Conforme usado neste pedido, o termo "bifuncional" refere-se a qualquer substância, molécula ou porção que é capaz de manter pelo menos duas funções.

[002363] As funções podem causar o mesmo desfecho ou um desfecho diferente.

[002364] A estrutura que produz a função pode ser a mesma ou diferente.

[002365] *Biologicmente ativo*: Conforme usado neste pedido, a expressão "biologicamente ativo" refere-se a uma característica de qualquer substância (por exemplo, AAV) que tem atividade em um sistema biológico e/ou organismo.

[002366] Por exemplo, uma substância que, quando administrada a um organismo, tem um efeito biológico naquele organismo, é considerada biologicamente ativa.

[002367] Em modalidades particulares, um polinucleotídeo da presente invenção pode ser biologicamente ativo se mesmo uma porçãop do polinucleotídeo for biologicamente ativa ou mimetizar uma atividade considerada biologicamente relevante.

[002368] *Sistema biológico*: Conforme usado neste pedido, o termo "sistema biológico" refere-se a um grupo de órgãos, tecidos, células, componentes intracelulares, proteínas, ácidos nucleicos, moléculas (incluindo, porém sem limitação, biomoléculas) que funcionam juntas para desempennha uma determinada tarefa biológica nas membranas celulares, compartimentos celulares, células, tecidos, órgãos, sistemas orgânicos, organismos multicelulares, ou qualquer entidade biológica.

[002369] Em algumas modalidades, sistemas biológicos são vias sinalizadoras de células compreendendo biomoléculas sinalizadoras de células intracelulares e/ou extracelulares.

[002370] Em algumas modalidades, os sistemas biológicos compreendem eventores sinalizadores de fator crescimento na matriz extracelular/matriz celular matrix e/ou nichos celulares.

[002371] *Biomolécula*: Conforme usado neste pedido, o termo "biomolécula" é qualquer molécula natural que é à base de aminoácidos, à base de ácidos nucleicos, à base de carboidratos ou à base de lipídios, entre outras.

[002372] *Complementar e substancialmente complementar*: Conforme usado neste pedido, o termo "complementar" refere-se à capacidade dos polinucleotídeos de formarem pares de bases um com outro.

[002373] Pares de bases são tipicamente formados por ligações hidrogênio entre unidades nucleotídicas em cordões de polinucleotídeos antiparalelos.

[002374] Cordões de polinucleotídeos complementares podem formar pares de bases na forma de Watson-Crick (por exemplo, A à T, A à U, C à G), ou de qualquer outra maneira que permita a formação de dúplexes.

[002375] Como sabem os especialistas na técnica, quando se usa RNA ao contrário de DNA, uracil e não timina é a base que é considerada complementar à adenosina.

[002376] No entanto, quando um U é indicado no contexto da presente invenção, a capacidade de substituir um T está implícita, a menos que indicado em contrário.

[002377] Complementaridade perfeita ou 100% de complementaridade refere-se à situação em que cada unidade nucleotídica de um cordão de polinucleotídeo pode formar uma ligação hidrogênio com uma unidade nucleotídica de um segundo cordão de polinucleotídeo.

[002378] Complementaridade menos que perfeita refere-se à situação em que algumas, mas não todas, unidades nucleotídicas de deois cordões podem formar ligações hidrogênio uma com a outra.

[002379] or exemplo, para dois 20-mers, se apenas dois pares de bases de cada cordão puderem formar ligações hidrogênio um com outro, os cordões de polinucleotídeo apresentam 10% de complementaridade.

[002380] No mesmo exemplo, se 18 pares de bases em cada

cordão puderem formar ligações hidrogênio um com outro, os cordões de polinucleotídeo apresentam 90% de complementaridade.

[002381] Conforme usado neste pedido, o termo "sub complementar" significa que o siRNA tem uma sequência (por exemplo, no cordão antissenso) que é suficiente para ligar o mRNA alvo desejado, e dar início ao silenciamento de RNA do mRNA alvo.

[002382] *Composto*: Conforme usado neste pedido, o termo "composto" refere-se a um entidade química distinta.

[002383] Em algumas modalidades, um composto particular pode existir em uma ou mais formas isoméricas ou isotópicas (incluindo, porém sem limitação, estereoisînerism isômeros geométricos e isótopos).

[002384] Em algumas modalidades, um composto é apresentado ou utilizado em apenas uma única dessas formas.

[002385] Em algumas modalidades, um composto é apresentado ou utilizado como uma mistura de duas ou mais dessas formas (incluindo, porém sem limitação, uma mistura racêmica de estereoisômeros).

[002386] Os especialistas na técnica sabem que alguns compostos existem em várias dessas formas, e apresentam propriedades e/ou atividades diferentes (incluindo, porém sem limitação, atividades biológicas).

[002387] Em tais casos, os especialistas na técnica sabem como selecionar ou evitar formas particulares do composto para uso de acordo com da presente invenção.

[002388] Por exemplo, compostos que contêm átomos de carbono distribuídos de forma assimétrica podem ser isolados em formas oticamente ativas ou racêmicas.

[002389] Métodos sobre como preparar formas oticamente ativas a partir de materiais de partida oticamente ativos são conhecidos no estado da técnica, tal como por resolução de misturas racêmicas ou por síntese estereosseletiva.

[002390] Muitos isômeros geométicos de olefinas, ligações duplas C=N, entre outros também podem estar presentes nos compostos descritos neste pedido, e todos estes isômeros estáveis são contemplados na presente invenção.

[002391] Isômeros geométricos cis e trans dos compostos da presente invenção estão descritos e podem ser isolados como uma mistura de isômeros ou como formas isoméricas separadas.

[002392] Os compostos da presente invenção também podem incluir formas tautoméricas.

[002393] As formas tautoméricas resultam da permuta de uma ligação simples por uma ligação dupla adjacente e a concomitante migração de um prótons.

[002394] As formas tautoméricas incluem tautômeros prototrópicos que são estados isoméricos de protonação tendo a mesma fórmula empírica e a mesma carga total.

[002395] Os compostos da presente invenção também incluem todos os isótopos dos átomos que ocorrem nos compostos intermediários ou finais.

[002396] "Isótopos" refere-se a átomos que têm o mesmo número atômico, porém números de massa diferentes resultantes de um número diferente de nêutrons nos núcleos.

[002397] Por exemplo, isótopos de hidrogênio incluem trítio e deutério.

[002398] Os compostos e sais da presente invenção podem ser preparados em combinação com moléculas de solvente ou água para formar solvatos e hidratos por métodos rotineiros.

[002399] *Conservado*: Conforme usado neste pedido, o termo "conservado" refere-se a resíduos nucleotídicos ou aminoacídicos de uma sequência de polinucleotídeos ou de uma sequência de polipeptídios, respectivamente, que são aqueles que ocorrem

inalterados na mesma posição de duas ou mais sequências sendo comparadas.

[002400] Nucleotídeos ou aminoácidos que são relativamente conservados são aqueles que são conservados entre mais sequências relacionados do que os nucleotídeos ou aminoácidos que aparecem em outra parte das sequências.

[002401] Em algumas modalidades, duas ou mais sequências são ditas "completamente conservadas" se elas forem 100% idênticas uma à outra.

[002402] Em algumas modalidades, duas ou mais sequências são ditas "highly conserved" se elas forem pelo menos 70% idênticas, pelo menos 80% idênticas, pelo menos 90% idênticas, ou pelo menos 95% idênticas uma à outra.

[002403] Em algumas modalidades, duas ou mais sequências são ditas "altamente conservas" se elas forem cerca de 70% idênticas, cerca de 80% idênticas, cerca de 90% idênticas, cerca de 95%, cerca de 98%, ou cerca de 99% idênticas uma à outra.

[002404] Em algumas modalidades, duas ou mais sequências são ditas "conservadas" se elas forem pelo menos 30% idênticas, pelo menos 40% idênticas, pelo menos 50% idênticas, pelo menos 60% idênticas, pelo menos 70% idênticas, pelo menos 80% idênticas, pelo menos 90% idênticas, ou pelo menos 95% idênticas uma à outra.

[002405] Em algumas modalidades, duas ou mais sequências são ditas "conservadas" se elas forem cerca de 30% idênticas, cerca de 40% idênticas, cerca de 50% idênticas, cerca de 60% idênticas, cerca de 70% idênticas, cerca de 80% idênticas, cerca de 90% idênticas, cerca de 95% idênticas, cerca de 98% idênticas, ou cerca de 99% idênticas uma à outra.

[002406] Conservação de sequência pode aplicar-se ao comprimento total de um oligonucleotídeo, de um polinucleotídeo ou de um

polipeptídio ou pode aplicar-se a uma porção, região ou aspecto do mesmo.

[002407] Em uma modalidade, as sequências conservadas não são contíguas.

[002408] Os especialistas na técnica são capazes de perceber como conseguir o alinhamento quando lacunas no alinhamento contínuo estão presentes entre as sequências, e alinhar resíduos correspondentes apesar das inserções ou deleções presentes.

[002409] Em uma modalidade, as sequências conservadas não são contíguas.

[002410] Os especialistas na técnica são capazes de perceber como conseguir o alinhamento quando lacunas no alinhamento contínuo estão presentes entre as sequências, e alinhar resíduos correspondentes apesar das inserções ou deleções presentes.

[002411] *Distribuição*: Conforme usado neste pedido, "distribuição" refere-se ao ato ou maneira de distribuir um composto tal como um parvovírus, por exemplo, um AAV e/ou um composto, substância, entidade, porção, carga ou carga útil de AAV para um alvo.

[002412] Tal alvo pode ser uma célula, tecido, órgão, organismo, ou sistema (seja biológico ou de produção).

[002413] *Agente de distribuição*: Conforme usado neste pedido, "agente de distribuição" refere-se a qualquer agente ou substância que facilita, pelo menos em particularmente, a distribuição *in vivo e/ou in vitro* de um polinucleotídeo e/ou de uma ou mais substâncias (incluindo, porém sem limitação, os compostos e/ou as composições da presente invenção, por exemplo, partículas virais ou vetores de expressão) para células-alvo.

[002414] *Desestabilizado*: Conforme usado neste pedido, o termo "desestabilizado", "desestabilizar", ou "região de desestabilizção" significa uma região ou molécula que é menos estável que a forma do

tipo selvagem ou nativa inicial de referência da mesma região ou molécula.

[002415] *Marcador detectável:* Conforme usado neste pedido, "marcador detectável" refere-se a um ou mais marcadores, sinais ou porções que são presas, incorporadas ou associadas a uma outra entidade que é prontamente detectada por métodos conhecidos na literatura incluindo radiografia, fluorescência, quimioluminescência, atividade enzimática, detecção imunológica por absorvência, entre outros.

[002416] Marcadores detectáveis podem incluir radioisótopos, fluoróforos, cromóforos, enzimas, corantes, íons metálicos, ligantes tais como biotina, avidina, estreptavidina e haptenos, pontos quânticos, entre outros.

[002417] Os marcadores detectáveis podem ser localizados em qualquer posição da entidade à qual eles são presos, incorporados ou associados.

[002418] Por exemplo, quando presos, incorporados ou associados a um peptídio ou proteína, eles podem estar nos aminoácidos, nos peptídios, ou nas proteínas localizadas nos terminais N- ou C-.

[002419] *Regime de dosagem*: Conforme usado neste pedido, "regime de dosagem" é um programa de administração ou regime de tratamento, de profilaxia ou de cuidado paliativo determinado pelo médico.

[002420] *Quantidade eficaz:* Conforme usado neste pedido, o termo "quantidade eficaz" de um agente é a quantidade suficiente para efetuar resultados benéficos ou desejados, por exemplo, mediante a administração de uma única dose ou de múltiplas doses a uma célula em questão, na cura, no alívio, na anetuação ou na melhora de um ou mais sintomas de um distúrbio, resultados clínicos, e, assim sendo, uma "quantidade eficaz" depende do contexto em que está sendo aplicada.

[002421] Por exemplo, no contexto de administração de um agente que trata mal de Parkinson, uma quantidade eficaz de um agente é, por exemplo, uma quantidade suficiente para efetuar o tratamento, segundo definido neste pedido, de mal de Parkinson, comparado com a resposta obtida sem a administração do agente.

[002422] *Encapsular:* Conforme usado neste pedido, o termo "encapsular" significa encerrar, envolver ou inserir.

[002423] *Manipulado geneticamente*: Conforme usado neste pedido, as modalidades são "manipuladas geneticamente" quando são projetadas para ter um atributo ou propriedade, seja estrutural ou química, que varia em relação a uma molécula de partida, do tipo selvagem ou nativa.

[002424] Dessa forma, agentes ou entidades manipulados geneticamente são aqueles cujo desenho e/ou produção inlcuem a ação da mão do homem.

[002425] *Epítopo*: Conforme usado neste pedido, um "epítopo" refere-se a uma superfície ou região em uma molécula que é capaz de interagir com uma biomolécula.

[002426] Por exemplo, uma proteína pode conter um ou mais aminoácidos, por exemplo, um epítopo, que interage com um anticorpo, por exemplo, uma biomolécula.

[002427] Em algumas modalidades, quando se refere a uma proteína ou a um módulo de proteína, um epítopo pode compreender um trecho linear de aminoácidos ou uma estrutura trudimensional formada por cadeias aminoacídicas enroladas.

[002428] *Expressão*: Conforme usado neste pedido, "expressão" de uma sequência de ácidos nucleicos refere-se a um ou mais dos seguintes eventos: (1) produção de um molde de RNA a partir de uma sequência de DNA (por exemplo, por transcrição); (2) processamento de um transcrito de RNA (por exemplo, por emenda, edição, formação do capuz 5', e/ou processamento da extremidade 3'); (3) translação de

um RNA para um polipeptídio ou proteína; (4) enrolamento de um polipeptídio ou proteína; e (5) modificação pós-translacional de um polipeptídio ou proteína.

[002429] *Aspecto:* Conforme usado neste pedido, um "aspecto" refere-se a uma característica, uma propriedade, ou um elemento distintivo.

[002430] *Formulação*: Conforme usado neste pedido, uma "formulação" inclui pelo menos um polinucleotídeo e/ou composto e/ou composição da presente invenção (por exemplo, um vetor, uma partícula de AAV, etc.) e um agente de distribuição.

[002431] *Fragmento:* Um "fragmento", conforme usado neste pedido, refere-se a uma porção contígua de um todo.

[002432] Por exemplo, fragmentos de proteínas podem compreender polipeptídios obtidos por digestão da proteína de comprimento integral isolada de células cultivadas.

[002433] Em algumas modalidades, um fragmento de uma proteína inclui pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 ou mais aminoácidos.

[002434] Em algumas modalidades, fragmentos de um anticorpo incluem porções de um anticorpo submetido à digestão enzimática ou sintetizadas como tal.

[002435] *Funcional*: Conforme usado neste pedido, uma molécula biológica "funcional" é uma molécula biológica e/ou entidade com uma estrutura e na forma em que apresenta uma propriedade e/ou atividade pela qual ela é caracterizada.

[002436] *Expressão gênica*: O termo "expressão gênica" refere-se ao processo pelo qual uma sequência de ácidos nucleicos sofre uma transcrição e na maioria dos casos uma translação bem-sucedidas para produzir uma proteína ou peptídio.

[002437] Para fins de clareza, quando se faz referência à medição da "expressão gênica", deve ficar entendido que as medições podem ser do produto de ácido nucleico da transcrição, por exemplo, RNA ou mRNA ou do produto de aminoácido da transcrição, por exemplo, polipeptídios ou peptídios.

[002438] Métodos para medir a quantidade ou os níveis de RNA, mRNA, polipeptídios e peptídios são bastante conhecidos no estado da técnica.

[002439] *Homologia*: Conforme usado neste pedido, o termo "homologia" refere-se à relação global entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por exemplo, moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídio.

[002440] Em algumas modalidades, moléculas poliméricas são consideradas "homólogas" uma à outra se suas sequências forem pelo menos 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, ou 99% idênticas ou similares.

[002441] O termo "homólogo" refere-se necessariamente a uma comparação entre pelo menos duas sequências (sequências de polinucleotídeos ou de polipeptídios).

[002442] De acordo com a invenção, duas sequências de polinucleotídeos são consideradas homólogas se os polipeptídios que elas condificam forem pelo menos cerca de 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, ou até mesmo 99% por pelo menos um trecho de pelo menos cerca de 20 aminoácidos.

[002443] Em algumas modalidades, as sequências de polinucleotídeos homólogas são caracterizadas pela capacidade de codificarem um trecho de pelo menos 4–5 aminoácidos exclusivamente especificados.

[002444] Para sequências de polinucleotídeos com menos de 60

nucleotídeos de comprimento, a homologia é tipicamente determinada pela capacidade de codificar um trecho de pelo menos 4–5 aminoácidos exclusivamente especificados.

[002445] De acordo com a invenção, duas sequências de proteínas são consideradas homólogas se as proteínas foram pelo menos cerca de 50%, 60%, 70%, 80%, ou 90% idênticas por pelo menos um trecho de pelo menos cerca de 20 aminoácidos.

[002446] Em muitas modalidades, as proteínas homólogas podem apresentar um grau de homologia total elevado e um alto grau de homologia por pelo menos um curto trecho de pelo menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 ou mais aminoácidos.

[002447] Em muitas modalidades, as proteínas homólogas compartilham um ou mais elementos de sequência característicos.

[002448] Conforme usado neste pedido, o termo "elemento de sequência característico" refere-se a um motivo presente em proteínas relacionadas.

[002449] Em algumas modalidades, a presença de tais motivos está correlacionada com uma atividade particular (tal como atividade biológica).

[002450] *Identidade*: Conforme usado neste pedido, o termo "identidade" global entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de oligonucleotídeo e/ou de polinucleotídeo (por exemplo, moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídio.

[002451] O cálculo da percentagem de identidade de duas sequências de polinucleotídeos, por exemplo, pode ser feito por alinhamento das duas sequências para fins de comparação ótima (por exemplo, lacunas podem ser introduzidas em uma ou ambas de uma primeira e uma segunda sequência de ácidos nucleicos para

alinhamento ótimo e as sequênicas não idênticas podem ser desconsideradas para fins de comparação).

[002452] Em certas modalidades, o comprimento de uma sequência alinhada para fins de comparação é pelo menos 30%, pelo menos 40%, pelo menos 50%, pelo menos 60%, pelo menos 70%, pelo menos 80%, pelo menos 90%, pelo menos 95%, ou 100% do comprimento da sequência de referência.

[002453] Os nucleotídeos nas posições nucleotídicas correspondentes são então comparados.

[002454] Quando uma posição na primeira sequência é acuplada pelo mesmo nucleotídeo que na posição correspondente na segunda sequência, então as moléculas são idênticas naquela posição.

[002455] A percentagem de identidade entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, considerando o número de lacunas, e o comprimento de cada lacuna, que precisa ser introduzida para alinhamento ótimo das duas sequências.

[002456] A comparação de sequências e a determinação da percentagem de identidade entre duas sequências pode ser efetuada com a ajuda de um algorirmo matemático.

[002457] Por exemplo,a percentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos pode ser determinada por meio de métodos tais como aqueles descritos em Computational Molecular Biology, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, New York, 1988; Biocomputing: Informatics and Genome Projects, Smith, D. W., ed., Academic Press, New York, 1993; Sequence Analysis in Molecular Biology, von Heinje, G., Academic Press, 1987; Computer Analysis of Sequence Data, Part I, Griffin, A.M., e Griffin, H. G., eds., Humana Press, New Jersey, 1994; e Sequence Analysis Primer, Gribskov, M. e Devereux, J., eds., M Stockton Press, New York, 1991; a

íntegra de cada um deles estando aqui incorporada a título de referência.

[002458] Por exemplo, a percentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos pode ser determinada, por exemplo, por meio do algoritmo de Meyers e Miller (CABIOS, 1989, 4:11-17), que fora incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0) usando uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de lacuna igual a 12 e uma penalidade de lacuna igual a 4.

[002459] A percentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos pode ser, alternativamente, determinada com a ajuda do programa GAP no pacote de software GCG usando uma matriz NWSgapdna.CMP.

[002460] Os métodos comumente empregados para determinar a percentagem de identidade entre sequências incluem, porém sem limitação, aqueles revelados em Carillo, H., e Lipman, D., SIAM J Applied Math., 48:1073 (1988); cua íntegra está aqui incorporada a título de referência.

[002461] Técnicas para determinação da identidade encontram-se codificadas em programas de computador disponível ao público.

[002462] Softwares de computador exemplificativos para determinar a homologia entre duas sequências incluem, porém sem limitação, o pacote de programas GCG, Devereux, J., *et al.*, *Nucleic Acids Research*, 12(1), 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, e FASTA Altschul, S. F. *et al.*, *J. Molec. Biol.*, 215, 403 (1990)).

[002463] *Inibir a expressão de um gene*: Conforme usado neste pedido, a expressão "inibir a expressão de um gene" significa causar uma redução na quantidade de um produto de expressão do gene.

[002464] O produto de expressão pode ser RNA transcrito a partir do gene (por exemplo, mRNA) ou um polipeptídio transladado a partir de mRNA transcrito a partir do gene.

[002465] Tipicamente, uma redução no nível de mRNA resulta em uma redução no nível de um polipeptídio transladado a partir do mesmo.

[002466] O nível de expessão pode ser determinado por técnicas tradicionais para medir mRNA ou proteína.

[002467] *In vitro*: Conforme usado neste pedido, o termo "*in vitro*" refere-se a eventos que ocorrem em um ambiente artificial, por exemplo, em um tubo de ensaio ou vaso reacional, em cultura de células, em um prato de Petri, *etc.*, e não em um organismo (por exemplo, animal, planta, ou micróbio).

[002468] *In vivo*: Conforme usado neste pedido, o termo "*in vivo*" refere-se a eventos que ocorrem em um organismo (por exemplo, animal, planta, ou micróbio ou célula ou tecido dos mesmos).

[002469] *Isolado*: Conforme usado neste pedido, o termo "isolado" é sinônimo de "separado", mas carrega consigo a inferência de que a separação foi realizada pelo homem.

[002470] Em uma modalidade, uma substância ou entidade isolada é aquela que foram separada de pelo menos alguns dos componentes aos quais estava antes associada (seja na natureza ou em um cenário experimental).

[002471] As substâncias isoladas podem ter níveis variáveis de pureza em relação às substâncias às quais elas estavam associadas.

[002472] As substâncias e/ou entidades isoladas podem ser separadas de pelo menos cerca de 10%, cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 40%, cerca de 50%, cerca de 60%, cerca de 70%, cerca de 80%, cerca de 90%, ou mais dos outros componentes aos quais estavam inicialmente associadas.

[002473] Em algumas modalidades, os agentes isolados são mais de cerca de 80%, cerca de 85%, cerca de 90%, cerca de 91%, cerca de 92%, cerca de 93%, cerca de 94%, cerca de 95%, cerca de 96%,

cerca de 97%, cerca de 98%, cerca de 99%, ou mais de cerca de 99% puros.

[002474] Conforme usado neste pedido, uma substância é "pura" se ela estiver substancialmente livre de outros componentes.

[002475] *Substancialmente isolado*: por "substancialmente isolado" entende-se entende-se que o composto é substancialmente separado do ambiente no qual ele foi formado ou detectado.

[002476] Separação parcial pode incluir, por exemplo, uma composição enriquecida no composto da presente invenção.

[002477] Separação substancial pode incluir composições contendo pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 95%, pelo menos cerca de 97%, ou pelo menos cerca de 99% em peso do composto da presente invenção, ou um sal do mesmo.

[002478] Métodos para isolar compostos e seus sais são rotineiros na literatural.

[002479] Em algumas modalidades, o isolamento de uma substância ou entidade inclui a ruptura de associações e/ou ligações quíimicas.

[002480] Em algumas modalidades, o isoalmento inclui apenas a separação de componentes com os quais a substância ou entidade isolada estava antes combinada e não inclui tal ruptura.

[002481] *Modificado:* Conforme usado neste pedido, o termo "modif"cado" refere-se a um estado ou estrutura alterada de uma molécula ou entidade da invenção em relação a uma molécula ou entidade parental ou de referência.

[002482] As moléculas podem ser modificadas de muitas maneiras incluindo quimicamente, estruturalmente, e funcionalmente.

[002483] Em algumas modalidades, os compostos e/ou composições da presente invenção são modificados pela introdução de aminoácidos não naturais, ou de nucleotídeos não naturais.

[002484] *Mutação*: Conforme usado neste pedido, o termo "mutação" refere-se a uma modificação e/ou alteração.

[002485] Em algumas modalidades, as mutações podem ser modificações e/ou alterações em proteínas (incluindo peptídios e polipeptídios) e/ou em ácidos nucleicos (incluindo ácidos polinucleicos).

[002486] Em algumas modalidades, as mutações compreendem modificações e/ou alterações em uma proteína e/ou sequência de ácidos nucleicos.

[002487] Tais modificações e/ou alterações podem compreender a adição, substituição e/ou deleção de um ou mais aminoácidos (no caso de proteínas e/ou peptídios) e/ou nucleotídeos (no caso de ácidos nucleicos e/ou ácidos polinucleicos).

[002488] Nas modalidades em que as mutações compreendem a adição e/ou substituição de aminoácidos e/ou nucleotídeos, tais adições e/ou substituições podem compreender 1 ou mais resíduos aminoacídicos e/ou nucleotídicos e podem incluir aminoácidos e/ou nucleotídeos modificados.

[002489] *De ocorrência natural:* Conforme usado neste pedido, "de ocorrência natural" significa que existe na natureza sem ajuda artificial ou envolvimento do homem.

[002490] *Vertebrado não humano:* Conforme usado neste pedido, um "vertebrado não humano" inclui todos os vertebrados à exceção do *Homo sapiens*, incluindo espécies selvagens e domésticas.

[002491] Exemplos de vertebrados não humanos incluem, porém sem limitação, mamíferos, tais como alpaca, banteng, bisão, camelo, gato, gado bovino, veado, cachorro, asno, gayal, cabra, porquinho-da-índia, cavalo, lhama, mula, porco, coelho, rena, búfalo d'água, e iaque.

[002492] *Ácido nucleico*: Conforme usado neste pedido, os termos "ácido nucleico", "polinucleotídeo" e ‘oligonucleotídeo" referem a

qualquer polímero de ácido nucleico composto de polidesoxirribonucleotídeos (contendo 2-desóxi-D-ribose), ou polirribonucleotídeos (contendo D-ribose), ou qualquer outro tipo de polinucleotídeo que seja um N glicosídeo de uma base purina ou pirimidina, ou bases purina ou pirimidina modificadas.

[002493] Não há distinção intencional de comprimento entre os termos "ácido nucleico", "polinucleotídeo" e "oligonucleotídeo", e estes termos serão usados intercambiavelmente.

[002494] Estes termos referem-se apenas à estrutura primária da molécula.

[002495] Assim sendo, estes termos incluem DNA de cordão duplo e simples, bem como RNA de cordão duplo e simples.

[002496] *Fora do alvo*: Conforme usado neste pedido, "fora do alvo" refere-se a qualquer efeito não pretendido em qualquer em qualquer um ou mais alvos, genes e/ou transcritos celulares.

[002497] *Fase de leitura aberta:* Conforme usado neste pedido, "fase de leitura aberta" ou "ORF" refere-se a uma sequência que não contém um códon de interrupção em uma dada fase de leitura.

[002498] *Operacionalmente ligado:* Conforme usado neste pedido, a expressão "operacionalmente ligado" refere-se a uma conexão funcional entre duas ou mais moléculas, construtos, transcritos, entidades, porções, entre outros.

[002499] *Partícula*: Conforme usado neste pedido, uma "partícula" é um vírus compreendido de pelo menos dois componentes, um capsídeo de proteína e uma sequência de polinucleotídeos encerrada no capsídeo.

[002500] *Paciente:* Conforme usado neste pedido, "paciente" refere-se a um indivíduo que venha a buscar ou que precisa de tratamento, requer tratamento, está recebendo tratamento, vai receber tratamento, ou um indivíduo que esteja sob os cuidados de um profissional

treinado para uma doença ou condição particular tal como, por exemplo, mal de Parkinson.

[002501] *Carga útil*: Conforme usado neste pedido, "carga útil" refere-se a um ou mais polinucleotídeos ou regiões de polinucleotídeo codificados por ou em um genoma viral ou um produto de expressão de tal polinucleotídeo ou região de polinucleotídeo, por exemplo, um transgene, um polinucleotídeo codificando um polipeptídio ou um multi-polipeptídio ou um ácido nucleico modulador ou um ácido regulador.

[002502] *Construto de carga útil*: Conforme usado neste pedido, "construto de carga útil" é uma ou mais regiões de polinucleotídeo codificando ou compreendendo uma carga útil que é flanqueada em um ou ambos os lados por sequência de repetição terminal invertida (ITR).

[002503] O construto de carga útil é um molde que é replicado em uma célula de produção viral para produzir um genoma viral.

[002504] *Vetor de construto de carga útil*: Conforme usado neste pedido, "vetor construto de carga útil" é um vetor codificando ou compreendendo um construto de carga útil construto, e regiões reguladoras para replicação e expressão em células bacterianas.

[002505] *Vetor de expressão de construto de carga útil*: Conforme usado neste pedido, a "vetor de expressão de construto de carga útil" é um vetor codificando ou compreendendo uma carga útil construto e que compreende ainda uma ou mais regiões de polinucleotídeo codificando ou compreendendo componentes para expressão viral em uma célula de replicação viral.

[002506] *Peptídeo:* Conforme usado neste pedido, "peptídeo" tem 50 ou menos aminoácidos de comprimento, por exemplo, cerca de 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, ou 50 aminoácidos de comprimento.

[002507] *Farmaceuticamente aceitável*: A expressão "farmaceuticamente aceitável" é empregada neste pedido para indicar

aqueles compostos, materiais, composições, e/ou formas de dosagem que são, no âmbito de critério médico sensato, adequados para uso em contato com os tecidos de seres humanos e animais sem toxicidade excessiva, irritação, resposta alérgica, ou outro problema ou complicação, condizente com uma razão risco/benefício razoável.

[002508] *Excipientes farmaceuticamente aceitáveis:* A expressão "excipiente farmaceuticamente aceitável", conforme usado neste pedido, refere-se a qualquer ingrediente que não os compostos e/ou agentes ativos. (por exemplo, descritos neste pedido) presentes nas composições farmacêuticas e tendo as propriedades de serem substancialmente atóxicos e não inflamatórios em um indivíduo tal como um paciente.

[002509] Em algumas modalidades, excipientes farmaceuticamente aceitáveis são veículos capazes de suspender e/ou dissolver agentes ativos.

[002510] Excipientes podem incluir, por exemplo: antiaderentes, antioxidantes, aglutinantes, revestimentos, auxiliares de compressão, desintegrantes, corantes (pigmentos), emolientes, emulsificantes, cargas (diluentes), formadores de filme ou revestimentos, flavorizantes, fragrâncias, deslizantes (melhoradores de fluxo), lubrificantes, conservantes, tintas de impressão, absorventes, agentes de suspensão ou dispersão, edulcorantes, e água de hidratação.

[002511] Excipientes exemplificativos incluem, porém sem limitação: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (dibásico), estearato de cálcio, croscarmelose, polivinil pirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulose, gelatina, hidroxipropil celulose, hidroxipropil metilcelulose, lactose, estearato de magnésio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulose, metil parabeno, celulose microcristalina, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, povidona, amido pregelatinizado, propil parabeno, retinil palmitato, goma-laca,

dióxido de silício, carboximetil celulose sódica, citrato de sódio, amido glicolato de sório, sorbitol, amido (milho), ácido esteárico, sacarose, talco, dióxido de titânio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, e xilitol.

[002512] *Sais farmaceuticamente aceitáveis*: sais farmaceuticamente aceitáveis dos compostos descritos neste pedido.

[002513] Conforme usado neste pedido, "sais farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a derivados ou formas dos compostos revelados onde o composto parental é modificado por conversão de uma porção ácido ou base existente em sua forma de sal (por exemplo, como gerado por reação do grupo base livre com um ácido orgânico adequado).

[002514] Exemplos de sais farmaceuticamente aceitáveis incluem, porém sem limitação, sais de ácido mineral ou orgânico de resíduos básicos tais como aminas; sais alcalinos ou orgânicos de resíduos ácidos tais como ácidos carbolílicos; entre outros.

[002515] Sais de adição de ácido representativos incluem sais de acetato, ácido acético, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenossulfonato, ácido benzeno sulfônico, benzoato, bissulfato, borato, butirato, canforato, canforassulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanossulfonato, fumarato, gluco-heptonato, glicerofosfato, hemissulfato, heptonato, hexanoato, bromidrato, cloridrato, iodidrato, 2-hidróxi-etanossulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanossulfonato, 2-naftalenossulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3- fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartarato, tiocianato, toluenossulfonato, undecanoato, valerats, entre outros.

[002516] Sais de metal alcalino ou de metal alcalinoterroso representativos incluem sódio, lítio, potássio, cálcio, magnésio, entre

outros, assim como cátions de amônio atóxico, amônio quaternário, e amina, incluindo, porém sem limitação, amônio, tetrametilamônio, tetraetilamônio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, entre outros.

[002517] Os sais farmaceuticamente aceitáveis da presente invenção incluem os sais atóxicos convencionais do composto parental formado, por exemplo, a partir de ácidos inorgânicos ou orgânicos atóxicos.

[002518] Em algumas modalidades um sal farmaceuticamente aceitável da presente invenção pode ser um sal sintetizado preparado a partir do composto parental que contém uma porção básica ou ácida por métodos químicos convencionais.

[002519] Geralmente, tais sais podem ser preparados por reação das formas ácido ou base livre desses compostos com uma quantidade estequiométrica da base ou ácido apropriado em água ou em um solvente orgânico, ou uma mistura dos dois; geralmente, meios não aquosos como éter, acetato de etila, etanol, isopropanol, ou acetonitrila são prefridos.

[002520] Listas de sais adequados são encontradas em Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418, Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl e C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008, e Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66, 1-19 (1977), a íntegra de cada uma delas estando aqui incorporada a título de referência.

[002521] *Solvato farmaceuticamente aceitável*: O termo "solvato farmaceuticamente aceitável", conforme usado neste pedido, refere-se a uma forma cristalina de um composto da invenção onde moléculas de um solvente adequado são incorporadas na rede cristalina.

[002522] Um solvente adequado é fisiologicamente tolerável na dosagem administrada.

[002523] Por exemplo, solvatos podem ser preparados por cristalização, recristalização, ou precipitação a partir de uma solução que inclui solventes orgânicos, água, ou uma mistura dos mesmos.

[002524] Exemplos de solventes adequados são etanol, água (por exemplo, mono-, di-, e tri- hidratos), N-metilpirrolidinona (NMP), dimetil sulfóxido (DMSO), N,N'-dimetilformamida (DMF), N,N'-dimetilacetamida (DMAC), 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (DMEU), 1,3-dimetil- 3,4,5,6-tetra-hidro-2-(1H)-pirimidinona (DMPU), acetonitrila (ACN), propileno glicol, acetato de etila, álcool benzílico, 2-pirrolidona, benzoato de benzila, entre outros.

[002525] Quando o solvente é água, o solvato é chamado de "hidrato".

[002526] Em algumas modalidades, o solvente incorporado em um solvato é de um tipo ou em um nível que é fisiologicamente tolerável pelo organismo ao qual o solvato é administrado (por exemplo, em uma forma de dosagem unitária de uma composição farmacêutica).

[002527] *Farmacocinética:* Conforme usado neste pedido, "farmacocinética" refere-se a qualquer um ou mais propriedades de uma molécula ou composto no que se refere à determinação do destino das substâncias administrados a um organismo vivo.

[002528] A farmacocinética é dividida em várias áreas incluindo a extensão e a taxa de absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

[002529] Isto é comumente indicado por ADME onde: (A) Absorção é o processo de uma substância entrar na circulação sanguínea; (D) Distribuição é a dispersão ou disseminação das substâncias em todos os líquidos e tecidos do corpo; (M) Metabolismo (ou Biotransformação) é a transformação irreversível dos compostos parentais em metabólitos filhos; e (E) Excreção (ou Eliminação) refere-se à eliminação das substâncias do corpo.

[002530] Em casos ratos, algumas drogas se acumulam de forma irreversível no tecido do corpo.

[002531] *Físico-químico:* Conforme usado neste pedido, "físico-químico" significa ou se refere a uma propriedade física e/ou química.

[002532] *Prevenir*: Conforme usado neste pedido, o termo "prevenir" refere-se ao retardamento parcial ou completo do início de uma infecção, doença, distúrbio e/ou condição; retardamento parcial ou completo do início de um ou mais sintomas, aspectos, ou manifestações clínicas de uma infecção, doença, distúrbio e/ou condição particular; retardamento parcial ou completo do início de um ou mais sintomas, aspectos, ou manifestações clínicas de uma infecção, doença, distúrbio e/ou condição particular; retardamento parcial ou completo da evolução de uma infecção, doença, distúrbio e/ou condição particular; e/ou redução do risco de desenvolver uma patologia associada à infecção, doença, distúrbio, e/ou condição, tal como, por exemplo mal de Parkinson.

[002533] *Profármaco*: A presente invenção também inclui profármacos dos compostos descritos neste pedido.

[002534] Conforme usado neste pedido, "profármacos" refere-se a qualquer substância, molécula ou entidade que está em uma forma predicada para aquela substância, molécula ou entidade para agir como um terápico ao sofrer alteração química ou física.

[002535] As profármacos podem ser covalentemente ligadas ou sequestradas de alguma forma e que liberam ou são convertidas na porção medicamentosa ativa antes, durante ou depois de administradas a um indivíduo mamífero.

[002536] A preparação e o uso de profármacos estão discutidos em T. Higuchi e V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, e em *Bioreversible Carriers in Drug*

Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, ambos aqui incorporados em sua íntegra a título de referência.

[002537] *Proliferar*: Conforme usado neste pedido, o termo "proliferar" significa crescer, expandir, replicar ou aumentar ou causar crescimento, expansão, replicação ou aumento.

[002538] "Proliferativo" significa ter a capacidade de proliferar.

[002539] "Antiproliferativo" significa ter propriedades contrárias ou opostas a propriedades proliferativas.

[002540] *Profilático*: Conforme usado neste pedido, profilático refere-se a um curso de ação terapêutica ou usado para impedir a propagação.

[002541] *Profilaxia:* Conforme usado neste pedido, "profilaxia" refere-se a uma medida tomada para manter a saúde e prevenir a disseminação da doença.

[002542] *Proteína de interesse:* Conforme usado neste pedido, os termos "proteínas de interesse" ou "proteínas desejadas" incluem aqueles apresentadas neste pedido e fragmentos, mutantes, variantes, e alterações das mesmas.

[002543] *Purificado:* Conforme usado neste pedido, "purificar", "purificado", "purificação" significam deixar substancialmente puro ou livre de componentes indesejados, material poluente, mistura ou imperfeição.

"Purificado" refere-se ao estado de ser puro

"Purificação" refere-se ao processo de deixar puro

[002544] *Região*: Conforme usado neste pedido, o termo "região" refere-se a uma zona ou área genérica.

[002545] Em algumas modalidades, quando se referindo a uma proteína ou módulo de proteína, uma região pode compreender uma sequência linear de aminoácidos ao longo da proteína ou módulo de

proteína ou pode compreender uma área tridimensional, um epítopo e/ou um grupamento de epítopos.

[002546] Em algumas modalidades, as regiões compreendem regiões terminais.

[002547] Conforme usado neste pedido, o termo "região terminal" refere-se a regiões localizadas nas extremidades ou terminais de um dado agente.

[002548] Quando se referindo a proteínas, as regiões terminais podem compreender terminais N- e/ou C-.

[002549] Terminais N- referem-se à extremidade de uma proteína compreendendo um aminoácido com um grupo amino livre.

[002550] Terminais C- referem-se à extremidade de uma proteína compreendendo um aminoácido com um grupo carboxila livre.

[002551] As regiões N- e/ou C-terminais podem, portanto, compreender os terminais N- e/ou C-bem como aminoácidos vizinhos.

[002552] Em algumas modalidades, as regiões N- e/ou C-terminais compreendem de cerca de 3 aminoácidos a cerca de 30 aminoácidos, de cerca de 5 aminoácidos a cerca de 40 aminoácidos, de cerca de 10 aminoácidos a cerca de 50 aminoácidos, de cerca de 20 aminoácidos a cerca de 100 aminoácidos e/ou pelo menos 100 aminoácidos.

[002553] Em algumas modalidades, as regiões N-terminais podem compreender qualquer comprimento de aminoácidos que inclui o terminal N-, mas não inclui o terminal C-.

[002554] Em algumas modalidades, as regiões C-terminais podem compreender qualquer comprimento de aminoácidos que inclui o terminal C-, mas não compreende o terminal N-.

[002555] Em algumas modalidades, quando se referindo a um polinucleotídeo, uma região pode compreender uma sequência linear de ácidos nucleicos ao longo do polinucleotídeo ou pode compreender uma área tridimensional, uma estrutura secundária, ou uma estrutura terciária.

[002556] Em algumas modalidades, as regiões compreendem regiões terminais.

[002557] Conforme usado neste pedido, o termo "região terminal" refere-se a regiões localizadas nas extremidades ou terminais de um dado agente.

[002558] Quando se referindo a polinucleotídeos, as regiões terminais podem compreender terminais 5' e 3'.

[002559] Terminais 5' referem-se à extremidade de um polinucleotídeo compreendendo um ácido nucleico com um grupo fosfato livre.

[002560] Terminais 3' referem-se à extremidade de um polinucleotídeo compreendendo um ácido nucleico com um grupo hidroxila livre.

[002561] As regiões 5' e 3' podem, portanto, compreender os terminais 5' e 3' bem como ácidos nucleicos vizinhos.

[002562] Em algumas modalidades, as regiões terminais 5' e 3' compreendem de cerca de 9 ácidos nucleicos a cerca de 90 ácidos nucleicos, de cerca de 15 ácidos nucleicos a cerca de 120 ácidos nucleicos, de cerca de 30 ácidos nucleicos a cerca de 150 ácidos nucleicos, de cerca de 60 ácidos nucleicos a cerca de 300 ácidos nucleicos e/ou pelo menos 300 ácidos nucleicos.

[002563] Em algumas modalidades, as regiões 5' podem compreender qualquer comprimento de ácidos nucleicos que inclui o terminal 5', mas não inclui o terminal 3'.

[002564] Em algumas modalidades, as regiões 3' podem compreender qualquer comprimento de ácidos nucleicos que inclui o terminal 3', mas não inclui o terminal 5'.

[002565] *Molécula de RNA ou RNA*: Conforme usado neste pedido, o termo "RNA" ou "molécula de RNA" ou "molécula de ácido ribonucleico" refere-se a um polímero de ribonucleotídeos; o termo

"DNA" ou "molécula de DNA" ou "molécula de ácido desoxirribonucleico" refere-se a um polímero de desoxirribonucleotídeos.

[002566] DNA e RNA podem ser sintetizados naturalmente, por exemplo, por replicação de DNA e transcrição de DNA, respectivamente; ou podem ser sintetizados quimicamente.

[002567] O DNA e o RNA podem ser de cordão simples (i.e., ssRNA ou ssDNA, respectivamente) ou de múltiplos cordões (por exemplo, cordão duplo, i.e., dsRNA e dsDNA, respectivamente). O termo "mRNA" ou "RNA mensageiro", conforme usado neste pedido, refere-se a um RNA de cordão simples que codifica a sequência de aminoácidos de uma ou mais cadeias polipeptídicas.

[002568] *Interferência de RNA*: Conforme usado neste pedido, o termo "interferência de RNA" ou "RNAi" refere-se a um mecanismo regulador específico da sequência mediado por moléculas de RNA que resulta na inibição ou interferência ou "silenciamento" da expressão de um gene codificador de proteína correspondente.

[002569] *Amostra:* Conforme usado neste pedido, o termo "amostra" refere-se a uma alíquota, subconjunto ou porção retirada de uma fonte e/ou apresentada para análise ou processamento.

[002570] Em algumas modalidades, uma amostra é proveniente de uma fonte biológica tal como um tecido, célula ou parte de componente (por exemplo, um líquido do corpo, incluindo, porém sem limitação, sangue, muco, líquido linfático, líquido sinovial, líquido cerebroespinhal, saliva, líquido amniótico, sangue do cordão amniótico, urina, líquido vaginal e sêmen).

[002571] Em algumas modalidades, uma amostra pode ser ou compreender um homogeneizado, lisado ou extrato preparado a partir de um organismo inteiro ou de um subconjunto de tecidos, células ou partes componentes do mesmo, ou uma fração ou porção dos

mesmos, incluindo, porém sem limitação, por exemplo, plasma, soro, líquido espinhal, líquido linfático, as seções externas da pele, tratos respiratório, intestinal, e genitourinário, lágrimas, saliva, leite, células sanguíneas, tumores, ou órgãos.

[002572] Em algumas modalidades, uma amostra é ou compreende um meio, tal como um caldo ou gel nutriente, que podem conter componentes celulares, tais como, proteínas ou molécula de ácido nucleico.

[002573] Em algumas modalidades, uma amostra "primária" é uma alíquota da conte.

[002574] Em algumas modalidades, uma amostra primária é submetida a uma ou mais etapas de processamento (por exemplo, separação, purificação, etc.) para preparar uma amostra para análise ou outro uso.

[002575] *Partícula viral autocomplementar*: Conforme usado neste pedido, uma "partícula viral autocomplementar" é uma partícula constituída de pelo menos dois componentes, um capsídeo de proteína e uma sequência de polinucleotídeos codificando um genoma autocomplementar encerrado no capsídio.

[002576] *Cordão senso*: Conforme usado neste pedido, o termo "o cordão sense" ou "o segundo cordão" ou "o cordão passageiro" de uma molécula de siRNA refere-se a um cordão que é complementar ao cordão antissenso ou primeiro cordão.

[002577] Os cordões antissenso e sense de uma molécula de siRNA são hibridizados para formar uma estrutura dúplex.

[002578] Conforme usado neste pedido, um "dúplex de siRNA" inclui um cordão de siRNA tendo complementaridade suficiente para uma seção de cerca de 10-50 nucleotídeos do mRNA do gene visado para silenciamento e um cordão de siRNA tendo complementaridade suficiente para formar um dúplex com o cordão de siRNA.

[002579] *Sequências sinal*: Conforme usado neste pedido, a expressão "sequências sinal" refere-se a uma sequência que pode direcionar o transporte ou a localização.

[002580] *Dose unitária única*: Conforme usado neste pedido, a "dose unitária única" é uma dose de qualquer terápico administrada em uma dose/uma só vez/ uma única via/um único ponto de contato, i.e., um único evento de administração. Em algumas modalidades, uma dose unitária única é apresentada como uma forma de dosagem discreta (por exemplo, um comprimido, cápsula, adesivo, seringa carregada, frasco, etc.).

[002581] *Similaridade*: Conforme usado neste pedido, o termo "similaridade" refere-se à relação global entre moléculas poliméricas, por exemplo, entre moléculas de polinucleotídeo (por exemplo, moléculas de DNA e/ou moléculas de RNA) e/ou entre moléculas de polipeptídio.

[002582] O cálculo da percentagem de similaridade moléculas poliméricas entre sistema imunológico pode ser feito da mesma maneira que o cálculo da percentagem de identidade, à exceção de que o cálculo da percentagem de similaridade leva em consideração as substituições conservativas, como já é de conhecimento na literatura.

[002583] *RNA interferente pequeno/curto*: Conforme usado neste pedido, o termo "RNA interferente pequeno/curto" ou "siRNA" refere-se a uma molécula de RNA (ou análogo de RNA) compreendendo entre cerca de 5-60 nucleotídeos (ou análogos de nucleotídeo) que é capaz de direcionar ou medir a RNAi.

[002584] De preferência, uma molécula de siRNA compreende entre cerca de 15-30 nucleotídeos ou análogos de nucleotídeo, mais preferivelmente entre cerca de 16-25 nucleotídeos (ou análogos de nucleotídeo), ainda mais preferivelmente entre cerca de 18-23

nucleotídeos (ou análogos de nucleotídeo), e mais preferivelmente ainda entre cerca de 19-22 nucleotídeos (ou análogos de nucleotídeo) (por exemplo, 19, 20, 21 ou 22 nucleotídeos ou análogos de nucleotídeo).

[002585] O termo siRNA "curto" refere-se a um siRNA compreendendo 5-23 nucleotídeos, de preferência 21 nucleotídeos (ou análogos de nucleotídeo), por exemplo, 19, 20, 21 ou 22 nucleotídeos.

[002586] O termo siRNA "longo" refere-se a um siRNA compreendendo 24-60 nucleotídeos, de preferência cerca de 24-25 nucleotídeos, por exemplo, 23, 24, 25 ou 26 nucleotídeos.

[002587] siRNAs curtos podem, em alguns casos, incluir menos de 19 nucleotídeos, por exemplo, 16, 17 ou 18 nucleotídeos, ou tão pouco quanto 5 nucleotídeos, contanto que o siRNA mais curto conserve sua capacidade de mediar a RNAi.

[002588] Da mesma forma, siRNAs longos podem, em alguns casos, incluir mais de 26 nucleotídeos, por exemplo, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, ou ainda 60 nucleotídeos, contanto que o siRNA mais longo conserve sua capacidade de mediar a RNAi ou a repressão translacional ausente para processamento adicional, por exemplo, processamento enzimático, para um siRNA curto.

[002589] Os siRNAs podem ser moléculas de RNA de cordão simples (ss-siRNAs) ou moléculas de RNA de cordão duplo (ds-siRNAs) compreendendo um cordão sense e um cordão antissenso que hibridizam para formar uma estrutura dúplex chamada dúplex de siRNA.

[002590] *Dose fracionada*: Conforme usado neste pedido, uma "dose fracionada" é a divisão de uma dose unitária único ou dose diária total em duas ou mais doses.

[002591] *Estável:* Conforme usado neste pedido "estável" refere-se a um composto ou entidade que é suficientemente robusta para

sobreviver ao isolamento a partir de uma mistura reacional em um grau de pureza útil, e de preferência capaz de formulação em um agente terapêutico eficaz.

[002592] *Estabilizado:* Conforme usado neste pedido, o termo "estabilizar", "estabilizado", "região estabilizada" significa deixar ou tornar-se estável.

[002593] Em algumas modalidades, a estabilidade é medida em relação a um valor absoluto.

[002594] Em algumas modalidades, a estabilidade é medida em relação a um compsto ou entidade de referência.

[002595] *Indivíduo:* Conforme usado neste pedido, o termo "indivíduo" ou "paciente" refere-se a qualquer organismo ao qual uma composição de acordo com a invenção pode ser administrada, por exemplo, para fins experimentais, diagnósticos, profiláticos, e/ou terapêuticos.

[002596] Indivíduos típicos incluem animais (por exemplo, mamíferos tais como camundongos, ratos, coelhos, primatas não humanos, e seres humanos) e/ou plantas.

[002597] Em algumas modalidades, o indivíduo pode ser um bebê, um neném, ou uma criança com menos de 12 anos de idade.

[002598] Em algumas modalidades, o indivíduo pode estar no útero.

[002599] *Substancialmente*: Conforme usado neste pedido, o termo "substancialmente" refere-se à condição qualitativa de apresentar uma extensão ou grau total ou quase total de uma característica ou propriedade de inteesse.

[002600] O especialista nas artes biológicas sabe que fenômenos biológics e químicos raramente, se alguma vez, chegam ao término e/ou prosseguem até o término ou alcançam ou evitam um resultado absoluto.

[002601] O termo "substancialmente" é, portanto, usado neste

pedido para captura a potencial falta de totalidade inerente em muitos fenômenos biológicos e químicos.

[002602] *Substancialmente igual*: Conforme usado neste pedido quando se refere a diferenças de tempo entre doses, o termo significa mais/menos 2%.

[002603] *Substancialmente simultaneamente*: Conforme usado neste pedido e quando se refere a uma pluralidde de doses, o termo tipicamente significa dentro de cerca de 2 segundos.

[002604] *Sofrendo de*: Um indivíduo que está "sofrendo de" uma doença, distúrbio, e/ou condição fora diagnosticado ou apresenta um ou mais sintomas de uma doença, distúrbio, e/ou condição tal como, por exemplo, mal de Parkinson.

[002605] *Suscetível a*: Um indivíduo que é "suscetível a" uma doença, distúrbio, e/ou condição ainda não fora diagnosticado com e/ou pode não apresentar sintomas da doença, distúrbio, e/ou condição, mas abriga uma tendência a desenvolver uma doença ou seus sintomas.

[002606] Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio, e/ou condição (por exemplo, câncer) pode ser caracterizado por um ou mais dos seguintes eventos: (1) uma mutação genética associada ao desenvolvimento da doença, distúrbio, e/ou condição; (2) um polimorfismo genético associado ao desenvolvimento da doença, distúrbio, e/ou condição; (3) expressão e/ou atividade aumenta e/ou diminuída de uma proteína e/ou ácidos nucleicos associado à doença, distúrbio, e/ou condição; (4) hábitos e/ou estilo de vida associados ao desenvolvimento da doença, distúrbio, e/ou condição; (5) histórico familiar da doença, distúrbio, e/ou condição; e (6) exposição e/ou infecção com um micróbio associado ao desenvolvimento da doença, distúrbio, e/ou condição.

[002607] Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a

uma doença, distúrbio, e/ou condição vai desenvolver a doença, distúrbio, e/ou condição.

[002608] Em algumas modalidades, um indivíduo que é suscetível a uma doença, distúrbio, e/ou condição não vai desenvolver a doença, distúrbio, e/ou condição.

[002609] *Liberação sistemática:* Conforme usado neste pedido, o termo "liberação sistemática" refere-se ao perfil de liberação de um composição farmacêutica ou composto que se ajusta a uma taxa de liberação durante um período específico.

[002610] *Sintético*: O termo "sintético" significa produzido, preparado, e/ou manufaturado pelo homem.

[002611] A síntese dos polinucleotídeos ou polipeptídios ou outras moléculas da presente invenção pode ser química ou enzimática.

[002612] *Vetorização*: Conforme usado neste pedido, "vetorização" significa o processo de criação e seleção de uma sequência de ácidos nucleicos que vai hibridizar para um ácido nucleico alvo e induzir um efeito de interesse.

[002613] *Células-alvo:* Conforme usado neste pedido, "células-alvo" refere-se a qualquer uma ou mais células de interesse.

[002614] As células podem ser encontradas *in vitro*, *in vivo*, *in situ* ou no tecido ou órgão de um organismo.

[002615] O organismo pode ser um animal, de preferência um mamífero, mais preferivelmente um ser humano e ainda mais preferivelmente um paciente.

[002616] *Agente terapêutico:* O termo "agente terapêutico" refere-se a qualquer agente que, quando administrado a um indivíduo, tem um efeito terapêutico, diagnóstico, e/ou profilático e/ou produzir um efeito biológico e/ou farmacológico desejado.

[002617] *Quantidade terapeuticamente eficaz:* Conforme usado neste pedido, o termo "quantidade terapeuticamente eficaz" significa

uma quantidade de um agente a ser distribuído (por exemplo, ácido nucleico, droga, agente terapêutico, agente diagnóstico, agente profilático etc.) que é suficiente, quando adiministrada a um indivíduo que sofre ou é suscetível a uma infecção, doença, distúrbio, e/ou condição, para tratar, melhorar os sintomas, diagnosticar, prevenir, e/ou retardar o início da infecção, doença, distúrbio, e/ou condição tal como, por exemplo, mal de Parkinson.

[002618] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é apresentada em uma dose única.

[002619] Em algumas modalidades, uma quantidade terapeuticamente eficaz é administrada em um regime de dosagem compreendendo uma pluralidade de doses.

[002620] Os especialistas na técnica perceberão que em algumas modalidades, uma forma de dosagem unitária pode ser considerada como compreendendo uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente ou entidade particular se ela compreender uma quantidade que seja eficaz quando administrada como parte de um regime de dosagem.

[002621] *Desfecho terapeuticamente eficaz*: Conforme usado neste pedido, o termo "desfecho terapeuticamente eficaz" siginifica um desfecho que é suficiente em um indivíduo que sofre ou é suscetível a uma infecção, doença, distúrbio, e/ou condição, para tratar, melhorar os sintomas, diagnosticar, prevenir, e/ou retardar o início da infecção, doença, distúrbio, e/ou condição.

[002622] *Dose diária total:* Conforme usado neste pedido, uma "dose diária total" é uma quantidade dada ou prescrita em um período de 24 horas.

[002623] Ela pode ser administrada como um dose unitária única.

[002624] *Transfecção*: Conforme usado neste pedido, o termo "transfecção" refere-se a métodos para introduzir ácidos nucleicos exógenos em uma célula.

[002625] Métodos de transfecção incluem, porém sem limitação, métodos químicos, tratamentos físicos e lipídios ou misturas catiônicas.

[002626] *Tratar*: Conforme usado neste pedido, o termo "tratar" refere-se a parcial ou completamente aliviar, melhorar, recuperar, aliviar, retardar o início, inibir a evolução, reduzir a severidade, e/ou reduzir a incidência de um ou mais sintomas ou aspectos de uma infecção, doença, distúrbio, e/ou condição particular.

[002627] Por exemplo, "tratar" câncer pode referir-se a inibir a sobrevivência, o crescimento, e/ou o espalhamento de um tumor.

[002628] O tratamento pode ser administrado a um indivíduo que não apresenta sinas de uma doença, distúrbio, e/ou condição e/ou a um indivíduo que apresenta apenas os primeiros sinais uma doença, distúrbio, e/ou condição com a finalidade de reduzir o risco de desenvolver uma patologia associada à doença, distúrbio, e/ou condição, tal como, por exemplo, mal de Parkinson.

[002629] *Não modificado*: Conforme usado neste pedido, "não modificado" refere-se a qualquer substância, composto ou molécula antes de ser alterado de alguma forma.

[002630] Não modificado pode referir-se, mas nem sempre, ao tipo selvagem ou forma nativa de uma biomolécula ou entidade.

[002631] As moléculas ou entidades podem sofrer uma série de modificações pelas quais cada substância, composto, molécula ou entidade modificada pode servir de molécula de partida "não modificada" para uma modificação subsequente.

[002632] *Vetor*: Conforme usado neste pedido, a "vetor" é qualquer molécula ou porção que transporta, transduz ou de alguma forma age como um carreador de uma molécula heteróloga.

[002633] Os vetores da presente invenção podem ser produzidos de forma recombinante e podem basear-se e/ou podem compreender

sequências parentais ou de referência de vírus adenoassociados (AAV).

[002634] Tais sequências parentais ou de referência de AAV podem funcionar como uma sequência original, secundária, terciária ou subsequente para a construção de vetores.

[002635] Em exemplos não limitativos, tais sequências parentais ou de referência de AAV podem compreender qualquer uma ou mais das seguintes sequências: uma sequência de polinucleotídeos codificando um polipeptídio ou multi-polipeptídio, esta sequência podendo ser do tipo selvagem ou modificada a partir do tipo selvagem e esta sequência podendo codificar a sequência de comprimento intetral ou parcial de uma proteína, domínio de proteína, ou uma ou mais subunidades de uma proteína; um polinucleotídeo compreendendo um ácido nucleico modulador ou regulador, esta sequência podendo ser do tipo selvagem ou modificada a partir do tipo selvagem; e um transgene que pode ser ou não modificado a partir de uma sequência do tipo selvagem.

[002636] Estas sequências de AAV podem funcionar como a sequência "doadora" de um ou mais códons (no nível de ácido nucleico) ou de aminoácidos (no nível de polipeptídio) ou como sequências "aceptoras" de um ou mais códons (no nível de ácido nucleico) ou de aminoácidos (no nível de polipeptídio).

[002637] *Vetor de construto viral*: Conforme usado neste pedido, um "vetor de construto viral" é um vetor que compreende uma ou mais regiões polinucleotídicas codificando ou compreendendo a proteína Rep e ou Cap.

[002638] *Vetor de expressão de construto viral*: Conforme usado neste pedido, a "vetor de expressão de construto viral" é um vetor que compreende uma ou mais regiões polinucleotídicas codificando ou compreendendo Rep e ou Cap que compreende ainda uma ou mais

regiões polinucleotídicas codificando ou compreendendo componentes para expressão viral em uma célula de replicação viral.

[002639] *Genoma viral*: Conforme usado neste pedido, a "genoma viral" é um polinucleotídeo codificando pelo menos uma região terminal invertida (ITR), pelo menos uma sequência reguladora, e pelo menos uma carfa útil.

[002640] O genoma viral é distribuído por replicação de um construto de carga útil a de um vetor de expressão de construto de carga útil.

[002641] Um genoma viral encodes pelo menos uma cópia do construto de carga útil.

EQUIVALENTES E ESCOPO.

[002642] Os especialistas na técnica reconhecerão, ou serão capazes de determinar, com não mais que experimentação de rotina, muitos equivalentes das modalidades específicas de acordo com a invenção descrita neste pedido.

[002643] Não é intenção de que o escopo da presente invenção seja limitado à Descrição acima, mas sim que seja aquele conforme apresentado nas reivindicações anexas.

[002644] Nas reivindicações, artigos tais como "um", "uma" e "o/a" podem indicar um ou mais de um, a menos que indicado em contrário ou evidente em contrário a partir do contexto.

[002645] Reivindicações ou descrições que incluem "ou" entre um ou mais membros de um grupo são consideradas satisfeitas se um, mais de um, ou todos os membros do grupo estiverem presentes, forem empregados, ou forem de alguma forma relevantes para um dado produto ou processo, a menos que indicado em contrário ou evidente em contrário a partir do contexto.

[002646] A invenção inclui modalidades nas quais exatamente um membro do grupo está presente, é empregado, ou é de alguma forma relevante para um dado produto ou processo.

[002647] A invenção inclui modalidades nas quais mais de um ou todos os membros estão presentes, são empregados, ou são de alguma forma relevante para um dado produto ou processo.

[002648] Observa-se também que o termo "compreendendo" é aberto e permite, mas não requer, a inclusão de elementos ou etapas adicionais.

[002649] Quando o termo "compreendendo" é usado neste pedido, o termo "consistindo em" também está, portanto, abrangido e revelado.

[002650] A menos que definido em contrário, todos os termos técnicos e científicos usados neste pedido têm o mesmo significado que aquele comumente conhecido pelo especialista na técnica à qual esta invenção pertende.

[002651] Neste relatório estão descritos métodos e materiais para uso na presente invenção; outros métodos e materiais adequados conhecidos no estado da técnica também podem ser usados.

[002652] Onde estão apresentados intervalos, seus limites estão incluídos.

[002653] Além disso, fica entendido que, a menos que indicado em contrário ou evidente em contrário a partir do contexto e de conhecimento do especialista na técnica, os valores que estão expressos como intervalos podem assumir qualquer valor ou sub-intervalo específico dentro dos valores especificados em diferentes modalidades da invenção, com precisão de um décimo do limite inferior do intervalo, a menos que nitidamente indicado em contrário pelo contexto.

[002654] Além disso, fica entendido que qualquer modalidade particular da presente invenção que se enquadre no estado da técnica deve ser explicitamente excluída de qualquer uma ou mais das reivindicações.

[002655] Uma vez que tais modalidades são consideradas

conhecidas pelo especialista na técnica, elas devem excluídas mesmo que a exclusão não esteja explicitamente indicada neste pedido.

[002656] Qualquer modalidade particular das composições da invenção (por exemplo, qualquer ácido nucleico ou proteína codificada pelas mesmas; qualquer método de produção; qualquer método de uso etc.) pode ser excluído de qualquer uma ou mais das reivindicações, por qualquer motivo, esteja ela relacionada ou não com o estado da técnica existente.

[002657] Todas as fontes citadas, por exemplo, referências, publicações, bancos de dados, lançamentos em bancos de dados, e estado da técnica citados neste pedido, estão incorporados neste pedido a título de referência, ainda que não expressamente indicado nos trechos citados.

[002658] Em casos de informações conflitantes de uma fonte citada e o presente pedido, as informações do presente pedido prevalecem.

[002659] Os títulos das seções e das tabelas não são limitativos.

EXEMPLOS .

Exemplo 1.

Desenhos de cargas úteis: polinucleotídeos de AADC.

[002660] Os polinucleotídeos de AADC são desenhados de forma a compreender no mínimo de uma sequência de ácidos nucleicos codificando uma proteína de AADC.

[002661] Uma vez desenhados, a sequência é construída ou sintetizada ou inserida em um plasmídio ou vetor e é administrada a uma célula ou organismo.

[002662] Plasmídios ou vetores adequados são qualquer plasmídio ou vetor que transduza ou transfecte a célula-alvo.

[002663] Podem ser usadas partículas de vírus adenoassociados (AAV).

[002664] A administração resulta no processamento do

polinucleotídeo de AADC para gerar a proteína AADC que altera a etiologia da doença, neste caso mal de Parkinson.

[002665] Em um exemplo não limitativo, plasmídios que contêm um polinucleotídeo de AADC da invenção têm um promotor CMV e codificam AADC.

[002666] Em algumas modalidades a fase de leitura aberta do mRNA da proteína AADC tem códons otimizados.

[002667] Polinucleotídeos de AADC, listados ITR a ITR, adequados para uso nas partículas de AAV incluem aqueles na Tabela 2.

Tabela 2.

Polinucleotídeos de AADC ITR a ITR

Construto	**SEQ ID**
AADC	979

.

[002668] As posições inicial e final de várias regiões dos polinucleotídeos de AADC estão mostradas e são relativas aos polinucleotídeos de AADC ITR a ITR AADC descritos na Tabela 2.

[002669] Na Tabela, ITR significa repetição terminal invertida, MCS significa sítio de clonagem múltipla, CMV significa citomegalovírus, Ie1 significa precoce imediato 1, hBglobina significa beta-globina humana, AADC significa região codificando o polinucleotídeo de AADC, e poli(A) significa sinal de poliadenilação.

Tabela 3.

Regiões componentes dos polinucleotídeos de AADC .

	Polinucleotídeo de AADC (SEQ ID Nº: 979)			
Região	**Inicial**	**Final**	**Comprimento da região**	**SEQ ID Nº da região**
5' ITR	1	141	141	980
MCS	189	206	18	981
reforço CMV	213	515	303	982
promotor CMV	516	719	204	983
éxon 1 Ie1	734	867	134	984
íntron Ie1 parcial	868	899	32	985
íntron 2 da hBglobina	900	1246	347	986
éxon 3 da hBglobina	1247	1299	53	987
AADC	1338	2777	1440	988
MCS	2820	2837	18	989
Poli(A)	2838	3314	477	990
3' ITR	3386	3526	141	991

Exemplo 2.

Desenho de polinucleotídeos de AADC para tratar mal de Parkinson.

[002670] Os polinucleotídeos de AADC são desenhados de forma a compreender no mínimo de uma sequência de ácidos nucleicos codificando uma proteína de AADC.

[002671] Uma vez desenhados, a sequência é construída ou sintetizada ou inserida em um plasmídio ou vetor e é administrada a uma célula ou organismo.

[002672] Plasmídios ou vetores adequados são qualquer plasmídio ou vetor que transduza ou transfecte a célula-alvo.

[002673] Podem ser usadas partículas de vírus adenoassociados (AAV).

[002674] A administração resulta no processamento do polinucleotídeo de AADC para gerar a proteína AADC que altera a etiologia da doença, neste caso mal de Parkinson.

Exemplo 3.

Administração das partículas de AAV.

[002675] As partículas de AAV são infundidas na substantia nigra, e em particular, na substantia nigra pars compacta (SNpc) e na área tegmental ventral (VTA) de pacientes com mal de Parkinson e identificados como qualificados para tratamento por métodos conhecidos no estado da técnica.

[002676] Um método de administração contemplado para uso nos métodos descritos neste pedido é a distribuição melhorada por convecção (RCD) em tempo real de composições de partículas de AAV por coinfusão de gadoteridol (um agente de contraste de ressonância magnética (MR)) e imagens de ressonância magnética (MRI) T1 ou T2, que podem predizr áreas de subsequente expressão gênica de AADC. Como descrito por Richardson, *et al*., 2011, a precisão da colocação da cânula e a distribuição do material infundido inicial podem ser determinadas com segurança por infusão de solução salina sem alterar significativamente a distribuição subsequente do agente traçador (Richardson, *et al*., 2011, *Neurosurgery*, 69(1):154-163). T2 RCD proporciona a detecção de distribuição intraparenquimatosa melhorada por convecção no cérebro sem lesões e pode predizr a distribuição subsequente de um transgene depois da infusão de partículas de AAV.

[002677] Os indivíduos passam por infusão de solução salina/aquisição de T2, imediatamente seguida por infusão de gadoteridol/aquisição de T1 no putâmen e no tronco cerebral.

[002678] Os volumes de distribuição e os padrões espaciais são analisados.

[002679] Gadoteridol e AADC codificada por AAV são coinfundidas sob aquisição alternada de T2/T1 no tálamo, e as áreas hiperintensas são comparadas com áreas de subsequente expressão transgênica.

[002680] Espera-se que as razões de volume de distribuição para o volume de infusão sejam similares entre RCD de solução salina e de gadoteridol.

[002681] A sobreposição espacial deve ser bem correlacionada entre as imagens T2 e T1.

[002682] O segundo material infundido seguirá um padrão espaço-temporal similar àquele do primeiro, preenchendo a área alvo antes de desenvolver distribuição extra-alvo.

[002683] As áreas de expressão de AADC devem estar bem correlacionadas com as áreas de hiperintensidade tanto de T1 quanto de T2 observadas durante a RCD (Richardson, *et al*., 2011, *Neurosurgery*, 69(1):154-163).

[002684] A distribuição melhorada por convecção (CED) de macromoléculas diretamente no parênquima cerebral já é conhecida há mais de duas décadas.

[002685] CED é um termo que designa o uso de um gradiente de pressão para um fluxo volumoso no parênquima cerebral, i.e., convecção de macromoléculas no líquido intersticial induzido por infusão de uma solução através de um cânula colocada diretamente na estrutura alvo.

[002686] Este método permite que agentes terapêuticos sejam distribuídos homongeneamente através de grandes volumes de tecido cerebral desviando da barreira hematoencefálica e superando uma difusão simples (Richardson, *et al*., 2011, *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 89:141–151).

[002687] Salegio, *et al*. recentemente demonstraram a distribuição de nanopartículas de diferentes tamanhos, incluindo micelas (~15 nm de tamanho), AAV (~20–25 nm) e lipossomas (~65 nm), no SNC de roedores e NHPs (Salegio *et al*., 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 8, article 9: pp. 1-8).

[002688] Injeções simples não conseguem atingir o sistema perivascular, e são necessárias cânulas de infusão especiais, permitindo que pressões constantes sejam exercidas da ponta da cânula para que a pressão hidrostática intersticial seja excedida e o material de infusão passe para tecido.

[002689] Agulas simples geram refluxo significativo; assim sendo, foram desenvolvidas cânulas resistentes ao refluxo para neutralizar esta tendência.

[002690] O advento de plataformar para infusões melhoradas por convecção guiadas por MRI refinou ainda mais a compreensão da mecânica do fluxo perivascular, e demonstrou-se que a distribuição perivascular de lipossomas era linear em relação ao tempo, a inclinação da curva aumentava nas regiões mielinizadas, e a interrupção da infusão prevenia expansão adicional do volume de distribuição.

[002691] (Richardson, *et al*., 2011, *Stereotact. Funct.Neurosurg.* 89:141–151; Salegio *et al*., 2014, *Frontiers in Neuroanatomy*, vol. 8, article 9: pp. 1-8).

[002692] Sabe-se que injeções intraparenquimatosas de rAAV resultam em transdução robusta, mas relativamente local.

[002693] Tais métodos de distruibuição local são vantajosos quando se tenta terapia genética para distúrbios neurológicas que resultam de neuropatologia que fica localizada em uma região anatômica ou circuito anatômico específicos tal como no caso do mal de Parkinson.

[002694] Entretanto, nos tratamentos que requerem transdução mais

ampla do SCN, as injeções intraparenquimatosas são impraticáveis.

[002695] O tratamento de distúrbios neurológicos atribuíveis a erros congênitos do metabolismo e/ou a defeitos de um único gene, ou daqueles que afetam os neurônios motores do cordão espinhal podem exitir uma trandução de grandes proporções do cérebro ou do cordão espinhal, respectivamente.

[002696] O desenvolvimento de métodos de distribuição trans-BBB menos invasivos para vetores é um desagio extremamente importante.

[002697] Já foram reportadas numerosas tentativas de usar moléculas que sabidamente interagem com vários mecanismos de transporte ativos (provavelmente mediados por receptor) para transportar proteínas pela BBB com resultados variáveis.

[002698] Devido ao grande número de sorotipos de AAV disponíveis, um ou mais sorotipos podem ligar-se a um receptor de entrada de células capaz de transportar o çapsídeo de AAV pela BBB (Manfredsson, *et al*., 2009, "AAV9: a potential blood-brain barrier buster." Molecular Therapy 17(3):403-405).

Infusão de vetores e infusão estereotáxica

[002699] Uma abordagem estereotáxica pode ser usada para a distribuição cirúrgica dos polinucleotídeos de AADC.

[002700] Embora os indivíduos com deficiência em AADC careçam de epinefrina e norepinefrina, estes pacientes devem manter estáveis a pressão sanguíneo e a frequência cardíaca durante e a cirugia.

[002701] Não deve haver hemorragias intracerebrais significativas na tomografia computadorizada (CT) pós-operatória ou nas imagens de MRI.

[002702] Os traços da agulha, como mostrado nas imagens de MRI, devem indicar a injeção precisa na substantia nigra pars compacta (SNpc) e na área tegmental ventral (VTA).

[002703] Os pacientes serão liberados do hospital cerca de uma

semana depois da cirurgia (Hwu, W.L., *et al*., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid descarboxilase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61).

[002704] Os indivíduos indicados para tratamento recebem a composição de vetor de AAV, distribuída de forma segura para a substantia nigra pars compacta (SNpc) e a área tegmental ventral (VTA) por infusões bilaterais, ou alternativamente, por via intrastriatal (no núcleo caudado e no putâmen), ou no núcleo subtalâmico (STN), por exemplo, opcionalmente por meio da cânula neuroventricular SMARTFLOW® aprovada pelo FDA (SurgiVision, Inc.) especificamente projetada para aplicação clínica, com ou sem a ajuda do sistema CLEARPOINT® para auxiliar os neurocirurgiões a direcionar e observar a distribuição do agente terapêutico no cérebro (vide, por exemplo, San Sebastian, *et al*., 2014, *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 3: 14049; vide, por exemplo, Feng e Maguire-Zeiss, 2010, *CNS Drugs* 24(3):177-192).

[002705] Por exemplo, durante a cirurgia, são determinados dois pontos alvo na substantia nigra pars compacta (SNpc) e na área tegmental ventral (VTA) que são suficientemente separados um doi outro nas direções dorsolaterais e identificados em uma imagem de ressonância magnética.

[002706] Um furo de broca é trepanado em cada lado do osso craniano, através do qual o vetor é injetado nos pontos alvo pela via de inserção de duas trilhas.

[002707] A solução contendo o vetor de AAV é preparada a uma concentração de $1,5 \times 10^{12}$ genomas vetoriais/ml, e 50 µl por ponto da solução são injetados a 1 µl/min; cada paciente recebe 3×10^{11} genomas vetoriais do construto de vetor de AAV.

[002708] Os títulos de anticorpo neutralizante contra AAV2 são determinados pela medição das atividades de β-galactosidase nas

células HEK293 tranduzidas com 5×10^3 genomas vetoriais/célula de vetores de AAV2 expressando β-galactosidase em várias diluições de soro. *PET*.

[002709] O nível de expressão de AADC na substantia nigra é avaliado em imagens de PET com FMT seis dias antes da cirurgia e um e seis meses depois da transferência do gene.

[002710] Todos os pacientes pararam de tomar medicamentos dopaminérgicos 18 horas antes da PET e tomaram 2,5 mg/kg de carbidopa por via oral uma hora antes da injeção de FMT.

[002711] Depois disso, 0,12 mCi/kg de FMT em solução salina foi infundido em uma veia antecubital, e uma sequência de aquisições dinâmicas foi obtida em 90 minutos.

[002712] Os dados das imagens de PET e de ressonância magnética são co-registrados com um programa de processamento de fusão (Syntegra; Philips, Amsterdam, Países Baixos) para produzir as imagens de fusão.

[002713] As radioatividades dentro dos volumes de interesse traçados na via nigrostriatal são calculados entre 80 e 90 minutos depois da injeção do traçador.

[002714] Uma alteração na absorção de FMT na via nigrostriatal desde a linha basal até 24 semanas é avaliada por meio da razão substantia nigra para estriatal de radioatividade.

Análise estatística.

[002715] Os valores na linha basal e 6 meses depois da transferência de genes são comparados usando o teste t de Student (análise pareada).

[002716] Considera-se que um valor P dois lados < 0,05 indica diferenças significativas.

[002717] A análise bilateral de variância com correção de Bonferroni dos valores P é usada para a resposta de curta duração à levodopa.

(Vide, por exemplo, Muramatsu, *et al*., 2010, "A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease. *Mol. Ther.* 18:1731–1735)..

[002718] A segurança e a tolerabilidade da administração bilateral de composições de vetor de AAV usando infusão guiada por imagens em tempo real no cérebro de indivíduos com mal de Parkinson pode ser monitorada por até ou depois de 9 meses após a cirurgia.

[002719] Ampla cobertura das áreas-alvo (substantia nigra pars compacta (SNpc) e área tegmental ventral (VTA)) e ampla distribuição da proteína AADC no estriato deve ser obtida sem induzir efeitos adversos.

[002720] *Alterações no crescimento e nas habilidades motoras:* Os pacientes devem ganhar peso e apresentar melhora em seus escores motores depois da transferência de genes, dentro de um ano após o tratamento.

[002721] O peso será medido em 3 a 6 meses depois da transferência de genes.

[002722] Todos os pacientes devem ter inicialmente escores brutos iguais a zero na Escala Motora Infantil de Alberta (AIMS) e escores brutos muito baixos na Escala Motora De Desenvolvimento de Peabody, Segunda Edição (PDMS-II).

[002723] Depois da transferência de genes, todos os pacientes devem apresentar aumentos contínuos em seus escores brutos nessas duas escalas, o que indica que suas funções motoras melhoraram.

[002724] The Comprehensive Developmental Inventory for Infants and Toddlers ("Escalas de Desenvolvimento do Bebê e da Criança Pequena") (CDIIT) cobre tanto o desenvolvimento cognitivo quanto o motor.

[002725] Todos os pacientes devem apresentar escores CDIIT

brutos baixos antes da transferência de genes, e o subsequente aumento nos escores demonstra melhora nas funções tanto motoras quanto cognitivas.

Melhoras subjetivas depois da transferência de genes .

[002726] Para documentar os sintomas que são mais difíceis de quantificar, solicita-se aos cônjuges, tutores ou cuidadores dos pacientes que preencham um questionário ao final do estudo.

[002727] Os sintomas das crises oculogíricas devem diminuir, e desvios oculares e interrupções do sono, por exemplo, são alguns sintomas leves das crises oculogíricas que podem permanecer depois da terapia genética.

[002728] Os indivíduos podem experimentar maior estabilidade emocional, e/ou algumas melhoras na sudorese e na hipertermia (uma manifestação comum de instabilidade da temperatura corporal em clima quente).

[002729] Não deve haver anormalidade detectável na variabilidade da frequência cardíaca avaliada por monitoramento Holter de 24 horas seja antes ou depois da transferência de genes.

[002730] Antes da terapia genética, os pacientes que ficaram de cama e apresentaram pouco movimento espontâneo podem apresentar ptose menos severa (queda da pálpebra superior) uma a duas semanas depois da transferência de genes.

[002731] Segundo estudos anteriores, pode ocorrer discinesia um mês depois da transferência de genes, mas ao se observar uma redução na discinesia, o desenvolvimento motor deve começar (Hwu, W. L., *et al*., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61).

[002732] Os indivíduos podem apresentar maior controle da cabeça depois de três meses, sentar com apoio depois de seis a nove meses, levantar-se da posição prona depois de trese meses, e segurar

quinquilharias e ficar em pé com apoio depois de dezesseis meses após a transferência de genes, por exemplo.

[002733] Anticorpos anti-AAV2 devem ser negativos nos pacientes antes da terapia genética, e os títulos podem aumentar ligeiramente depois da transferência de genes.

PET scans e análises de CSF

[002734] São realizados PET scans e análises de CSF para os pacientes tratados.

[002735] Seis meses depois da transferência de genes, as PET scans devem revelar que a absorção de 6- fluorodopa (FDOPA) aumenta a partir da linha basal nos sítios de tratamento combinados (direito e esquerdo).

[002736] A análise de CSF deve revelar aumentos nos níveis de ácido homovanílico (HVA, um metabólito da dopamina) e ácido 5-hidroxi-indoleacético (HIAA, um metabólito da serotonina).

[002737] No entanto, os níveis de L-DOPA e 3-O-metildopa podem permanecer elevados (Hwu, W.L., *et al*., 2012. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Sci. Transl. Med.* Vol. 4, 134ra61).

Exemplo 4.

Administração de polinucleotídeos AADC.

[002738] As composições de partículas de AAV são infundidas no putâmen de pacientes com mal de Parkinson por meio dos métodos de administração descritos no Exemplo 3.

[002739] A dose, o número de pacientes e o volume estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4.

Desenho d Estudo

Estudo N°	Número de pacientes	Dose	Volume
1	6	3×10^{11} vg	100 ul por putâmen
2	6	9×10^{11} vg	300 ul por putâmen
3	10	$2,3 \times 10^{11}$ vg	100 ul por putâmen
4	10	$7,5 \times 10^{11}$ vg	100 ul por putâmen
5	5	$7,5 \times 10^{11}$ vg	450 ul por putâmen
6	Até 20	$1,4 \times 10^{12}$ vg	Até 900 ul por putâmen
7	Até 20	$4,8 \times 10^{12}$ vg	Até 900 ul por putâmen
8	Até 20	$8,8 \times 10^{12}$ vg	Até 900 ul por putâmen

.

[002740] Durante o curso do estudo foram avaliadas a segurança e a tolerabilidade da infusão das composições de vetores recombinantes de vírus adenoassociado (AAV) contendo polinucleotídeos de AADC em pacientes humanos diagnosticados com mal de Parkinson.

[002741] Os pacientes foram avaliados antes da cirurgia e uma vez por mês por seis meses após a cirurgia, usando múltiplas medidas, incluindo a Escala de Distonias Generalizadas (GDS) (vide Comella, *et al*., 2003, *Movement Disorders*, 18(3):303–312), o teste do desafio com L- DOPA, escores UPDRS scores, diários do estado motor, e exames laboratoriais.

[002742] Usando diários que separam o dia em segmentos de meia hora, os cuidadores dos pacientes vão anotar sua mobilidade durante os quatro dias anteriores à admissão e por mais quatro dias aos seis meses depois da admissão no local do estudo.

[002743] Os cuidadores dos pacientes são treinados a classificar a condição do indivíduo como dormindo, imóvel, móvel sem discinesias incômodas, ou móvel com discinesias incômodas.

[002744] O número total de horas gastas em cada uma destas

categorias é caculado, e as diferenças entre a linha basal e os escores de seis meses são comparados entre os grupos.

[002745] A resposta de curta duração à levodopa é avaliada na linha basal e 6 meses depois da transferência de genes; os indivíduos tomam 100 mg de levodopa por via oral com 25 mg de benserazida depois de 20 horas sem medicação dopaminérgica.

[002746] Os sintomas motores baseados na GDS e nas concentrações plasmáticas de levodopa são avaliados na linha basal e 30 minutos, 1, 2, 3, e 4 horas depois da ingestão de levodopa (vide, por exemplo, Muramatsu, *et al*., 2010, "A phase I study of aromatic L-amino acid decarboxylase gene therapy for Parkinson's disease." *Mol. Ther.* 18:1731–1735).

[002747] Embora a presente invenção tenha sido descrita até certo ponto e com alguma particularidade em relação às várias modalidades descritas, ela não deve ser limitada a qualquer desses detalhes ou modalidades de qualquer modalidade particular, mas deve ser interpretada com referências às reivindicações em anexo de forma a proporcionar a interpretação mais ampla possível de tais reivindicações em vista do estado da técnica e, portanto, abranger efetivamente o escopo desejado da invenção.

[002748] Todas as publicações, pedidos de patente, patentes, e outras referências mencionados neste pedido estão aqui incorporados em sua íntegra a título de referência.

[002749] Em caso de conflito, o presente relatório descritivo, incluindo as definições, prevalece.

[002750] Além disso, os títulos das seçõpes, os materiais, os métodos e os exemplos são apenas ilustrativos e não se destinam a ser limitativos.

REIVINDICAÇÕES

1. Polinucleotídeo de L-aminoácido descarboxilase (AADC) aromática, caracterizado pelo fato de que compreende uma região de sequência de AADC que tem pelo menos 95% de identidade com a SEQ ID Nº: 979.

2. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região de sequência de AADC compreende uma região promotora, uma região intensificadora, uma região de múltiplos sítios de clonagem (MCS) e uma região de sinal de poliadenilação (poli(A)).

3. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a região de sequência de AADC compreende pelo menos uma região de repetição terminal invertida (ITR) 5' e uma região de ITR 3'.

4. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que uma ou mais das 5' ITRs estão localizadas 5' em relação à região MCS e uma ou mais das 3' ITRs estão localizadas 3' em relação ao sinal de poli(A).

5. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a região de sequência de AADC compreende uma primeira região de éxon, uma primeira região de íntron, uma segunda região de íntron e uma segunda região de éxon.

6. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que a região intensificadora e a região promotora são derivadas de CMV.

7. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que a primeira região de éxon é o éxon 1 precoce imediato 1 (ie1) ou fragmentos do mesmo, a primeira região de íntron é o íntron 1 ie1 ou fragmentos do mesmo, a segunda região de íntron é o íntron 2 de beta-globina humana (hBglobina) ou

fragmentos do mesmo e a segunda região de éxon é o éxon 3 hBglobina ou fragmentos do mesmo.

8. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o sinal de poli(A) é derivado do hormônio de crescimento humano.

9. Plasmídio ou vetor caracterizado pelo fato de que codifica o polinucleotídeo de AADC como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8.

10. Plasmídio ou vetor de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que um vírus adenoassociado (AAV) ou é derivado do mesmo.

11. Vírus AAV recombinante, caracterizado pelo fato de que compreende o plasmídio ou vetor de AAV como definido na reivindicação 10.

12. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que compreende um sorotipo capsídico selecionado do grupo que consiste em AAV2, PHP.B, PHP.A, AAV1, AAV2G9, AAV3, AAV3a, AAV3b, AAV3-3, AAV4, AAV4-4, AAV5, AAV6, AAV6.1, AAV6.2, AAV6.1.2, AAV7, AAV7.2, AAV8, AAV9, AAV9.11, AAV9.13, AAV9.16, AAV9.24, AAV9.45, AAV9.47, AAV9.61, AAV9.68, AAV9.84, AAV9.9, AAV10, AAV11, AAV12, AAV16.3, AAV24.1, AAV27.3, AAV42.12, AAV42-1b, AAV42-2, AAV42-3a, AAV42-3b, AAV42-4, AAV42-5a, AAV42- 5b, AAV42-6b, AAV42-8, AAV42-10, AAV42-11, AAV42-12, AAV42-13, AAV42-15, AAV42-aa, AAV43-1, AAV43-12, AAV43-20, AAV43-21, AAV43-23, AAV43-25, AAV43-5, AAV44.1, AAV44.2, AAV44.5, AAV223.1, AAV223.2, AAV223.4, AAV223.5, AAV223.6, AAV223.7, AAV1-7/rh.48, AAV1-8/rh.49, AAV2-15/rh.62, AAV2-3/rh.61, AAV2-4/rh.50, AAV2-5/rh.51, AAV3.1/hu.6, AAV3.1/hu.9, AAV3-9/rh.52, AAV3- 11/rh.53, AAV4-8/r11.64, AAV4-9/rh.54, AAV4-19/rh.55, AAV5-3/rh.57, AAV5-22/rh.58,

AAV7.3/hu.7, AAV16.8/hu.10, AAV16.12/hu.11, AAV29.3/bb.1, AAV29.5/bb.2, AAV106.1/hu.37, AAV114.3/hu.40, AAV127.2/hu.41, AAV127.5/hu.42, AAV128.3/hu.44, AAV130.4/hu.48, AAV145.1/hu.53, AAV145.5/hu.54, AAV145.6/hu.55, AAV161.10/hu.60, AAV161.6/hu.61, AAV33.12/hu.17, AAV33.4/hu.15, AAV33.8/hu.16, AAV52/hu.19, AAV52.1/hu.20, AAV58.2/hu.25, AAVA3.3, AAVA3.4, AAVA3.5, AAVA3.7, AAVC1, AAVC2, AAVC5, AAV-DJ, AAV-DJ8, AAVF3, AAVF5, AAVH2, AAVrh.72, AAVhu.8, AAVrh.68, AAVrh.70, AAVpi.1, AAVpi.3, AAVpi.2, AAVrh.60, AAVrh.44, AAVrh.65, AAVrh.55, AAVrh.47, AAVrh.69, AAVrh.45, AAVrh.59, AAVhu.12, AAVH6, AAVLK03, AAVH-1/hu.1, AAVH-5/hu.3, AAVLG-10/rh.40, AAVLG-4/rh.38, AAVLG-9/hu.39, AAVN721-8/rh.43, AAVCh.5, AAVCh.5R1, AAVcy.2, AAVcy.3, AAVcy.4, AAVcy.5, AAVCy.5R1, AAVCy.5R2, AAVCy.5R3, AAVCy.5R4, AAVcy.6, AAVhu.1, AAVhu.2, AAVhu.3, AAVhu.4, AAVhu.5, AAVhu.6, AAVhu.7, AAVhu.9, AAVhu.10, AAVhu.11, AAVhu.13, AAVhu.15, AAVhu.16, AAVhu.17, AAVhu.18, AAVhu.20, AAVhu.21, AAVhu.22, AAVhu.23.2, AAVhu.24, AAVhu.25, AAVhu.27, AAVhu.28, AAVhu.29, AAVhu.29R, AAVhu.31, AAVhu.32, AAVhu.34, AAVhu.35, AAVhu.37, AAVhu.39, AAVhu.40, AAVhu.41, AAVhu.42, AAVhu.43, AAVhu.44, AAVhu.44R1, AAVhu.44R2, AAVhu.44R3, AAVhu.45, AAVhu.46, AAVhu.47, AAVhu.48, AAVhu.48R1, AAVhu.48R2, AAVhu.48R3, AAVhu.49, AAVhu.51, AAVhu.52, AAVhu.54, AAVhu.55, AAVhu.56, AAVhu.57, AAVhu.58, AAVhu.60, AAVhu.61, AAVhu.63, AAVhu.64, AAVhu.66, AAVhu.67, AAVhu.14/9, AAVhu.t 19, AAVrh.2, AAVrh.2R, AAVrh.8, AAVrh.8R, AAVrh.10, AAVrh.12, AAVrh.13, AAVrh.13R, AAVrh.14, AAVrh.17, AAVrh.18, AAVrh.19, AAVrh.20, AAVrh.21, AAVrh.22, AAVrh.23, AAVrh.24, AAVrh.25, AAVrh.31, AAVrh.32, AAVrh.33, AAVrh.34, AAVrh.35, AAVrh.36, AAVrh.37, AAVrh.37R2, AAVrh.38, AAVrh.39, AAVrh.40, AAVrh.46, AAVrh.48, AAVrh.48.1, AAVrh.48.1.2,

AAVrh.48.2, AAVrh.49, AAVrh.51, AAVrh.52, AAVrh.53, AAVrh.54, AAVrh.56, AAVrh.57, AAVrh.58, AAVrh.61, AAVrh.64, AAVrh.64R1, AAVrh.64R2, AAVrh.67, AAVrh.73, AAVrh.74, AAVrh8R, AAVrh8R A586R mutante, AAVrh8R R533A mutante, AAAV, BAAV, AAV caprino, AAV bovino, AAVhE1.1, AAVhEr1.5, AAVhER1.14, AAVhEr1.8, AAVhEr1.16, AAVhEr1.18, AAVhEr1.35, AAVhEr1.7, AAVhEr1.36, AAVhEr2.29, AAVhEr2.4, AAVhEr2.16, AAVhEr2.30, AAVhEr2.31, AAVhEr2.36, AAVhER1.23, AAVhEr3.1, AAV2.5T, AAV-PAEC, AAV-LK01, AAV-LK02, AAV-LK03, AAV-LK04, AAV-LK05, AAV-LK06, AAV-LK07, AAV-LK08, AAV-LK09, AAV-LK10, AAV-LK11, AAV-LK12, AAV-LK13, AAV-LK14, AAV-LK15, AAV-LK16, AAV-LK17, AAV-LK18, AAV-LK19, AAV-PAEC2, AAV-PAEC4, AAV-PAEC6, AAV-PAEC7, AAV-PAEC8, AAV-PAEC11, AAV-PAEC12, AAV-2-pre-miRNA-101, AAV-8h, AAV-8b, AAV-h, AAV-b, AAV SM 10-2, AAV Shuffle 100-1, AAV Shuffle 100-3, AAV Shuffle 100-7, AAV Shuffle 10-2, AAV Shuffle 10-6, AAV Shuffle 10-8, AAV Shuffle 100-2, AAV SM 10-1, AAV SM 10-8, AAV SM 100-3, AAV SM 100-10, BNP61 AAV, BNP62 AAV, BNP63 AAV, AAVrh.50, AAVrh.43, AAVrh.62, AAVrh.48, AAVhu.19, AAVhu.11, AAVhu.53, AAV4-8/rh.64, AAVLG-9/hu.39, AAV54.5/hu.23, AAV54.2/hu.22, AAV54.7/hu.24, AAV54.1/hu.21, AAV54.4R/hu.27, AAV46.2/hu.28, AAV46.6/hu.29, AAV128.1/hu.43, AAV do tipo verdadeiro (ttAAV), UPENN AAV 10, sorotipos 10 de AAV japonês, AAV CBr-7.1, AAV CBr-7.10, AAV CBr-7.2, AAV CBr-7.3, AAV CBr-7.4, AAV CBr-7.5, AAV CBr-7.7, AAV CBr-7.8, AAV CBr-B7.3, AAV CBr-B7.4, AAV CBr-E1, AAV CBr- E2, AAV CBr-E3, AAV CBr-E4, AAV CBr-E5, AAV CBr-e5, AAV CBr-E6, AAV CBr-E7, AAV CBr-E8, AAV CHt-1, AAV CHt-2, AAV CHt-3, AAV CHt-6.1, AAV CHt-6.10, AAV CHt-6.5, AAV CHt-6.6, AAV CHt-6.7, AAV CHt-6.8, AAV CHt-P1, AAV CHt-P2, AAV CHt-P5, AAV CHt-P6, AAV CHt-P8, AAV CHt-P9, AAV CKd-1, AAV CKd-10, AAV CKd-2, AAV CKd-3, AAV

CKd-4, AAV CKd-6, AAV CKd-7, AAV CKd-8, AAV CKd- B1, AAV CKd-B2, AAV CKd-B3, AAV CKd-B4, AAV CKd-B5, AAV CKd-B6, AAV CKd-B7, AAV CKd-B8, AAV CKd-H1, AAV CKd-H2, AAV CKd-H3, AAV CKd-H4, AAV CKd-H5, AAV CKd-H6, AAV CKd-N3, AAV CKd-N4, AAV CKd-N9, AAV CLg- F1, AAV CLg-F2, AAV CLg-F3, AAV CLg-F4, AAV CLg-F5, AAV CLg-F6, AAV CLg- F7, AAV CLg-F8, AAV CLv-1, AAV CLv1-1, AAV Clv1-10, AAV CLv1-2, AAV CLv-12, AAV CLv1-3, AAV CLv-13, AAV CLv1-4, AAV Clv1-7, AAV Clv1-8, AAV Clv1-9, AAV CLv-2, AAV CLv-3, AAV CLv-4, AAV CLv-6, AAV CLv-8, AAV CLv-D1, AAV CLv- D2, AAV CLv-D3, AAV CLv-D4, AAV CLv-D5, AAV CLv-D6, AAV CLv-D7, AAV CLv-D8, AAV CLv-E1, AAV CLv-K1, AAV CLv-K3, AAV CLv-K6, AAV CLv-L4, AAV CLv-L5, AAV CLv-L6, AAV CLv-M1, AAV CLv-M11, AAV CLv-M2, AAV CLv-M5, AAV CLv-M6, AAV CLv-M7, AAV CLv-M8, AAV CLv-M9, AAV CLv-R1, AAV CLv- R2, AAV CLv-R3, AAV CLv-R4, AAV CLv-R5, AAV CLv-R6, AAV CLv-R7, AAV CLv- R8, AAV CLv-R9, AAV CSp-1, AAV CSp-10, AAV CSp-11, AAV CSp-2, AAV CSp-3, AAV CSp-4, AAV CSp-6, AAV CSp-7, AAV CSp-8, AAV CSp-8.10, AAV CSp-8.2, AAV CSp-8.4, AAV CSp-8.5, AAV CSp-8.6, AAV CSp-8.7, AAV CSp-8.8, AAV CSp-8.9, AAV CSp-9, AAV.hu.48R3, AAV.VR-355, AAV3B, AAV4, AAV5, AAVF1/HSC1, AAVF11/HSC11, AAVF12/HSC12, AAVF13/HSC13, AAVF14/HSC14, AAVF15/HSC15, AAVF16/HSC16, AAVF17/HSC17, AAVF2/HSC2, AAVF3/HSC3, AAVF4/HSC4, AAVF5/HSC5, AAVF6/HSC6, AAVF7/HSC7, AAVF8/HSC8, AAVF9/HSC9, PHP.B (AAV-PHP.B), PHP.A (AAV.PHP.A), G2B-26, G2B-13, TH1.1-32, TH1.1-35, AAVPHP.B2, AAVPHP.B3, AAVPHP.N/PHP.B-DGT, AAVPHP.B-EST, AAVPHP.B- GGT, AAVPHP.B-ATP, AAVPHP.B-ATT-T, AAVPHP.B-DGT-T, AAVPHP.B-GGT-T, AAVPHP.B-SGS, AAVPHP.B-AQP, AAVPHP.B-QQP, AAVPHP.B-SNP(3), AAVPHP.B- SNP, AAVPHP.B-QGT, AAVPHP.B-NQT, AAVPHP.B-EGS, AAVPHP.B-SGN,

AAVPHP.B-EGT, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-DST, AAVPHP.B-STP, AAVPHP.B- PQP, AAVPHP.B-SQP, AAVPHP.B-QLP, AAVPHP.B-TMP, AAVPHP.B-TTP, AAVPHP.S/G2A12, AAVG2A15/G2A3, AAVG2B4, e/ou AAVG2B5, e variantes dos mesmos.

13. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAV2.

14. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAVrh10.

15. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAV9 (hu14).

16. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAV-DJ.

17. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAV9. 47.

18. Vírus AAV recombinante de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o sorotipo capsídico é AAV-DJ8.

19. Polinucleotídeo de AADC de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a região de sequência de AADC tem pelo menos 99% de identidade com a SEQ ID Nº: 979.

20. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende uma partícula de vírus adenoassociado (AAV), a referida partícula de AAV compreendendo um capsídio de AAV e genoma de um vetor, o referido genoma de vetor compreendendo pelo menos uma região de sequência de AADC com pelo menos 95% de identidade com a SEQ ID Nº: 900.

21. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que a região de sequência de AADC tem pelo menos 99% de identidade com a SEQ ID Nº: 979.

22. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 20, caracterizada pelo fato de que pelo menos 70% das

partículas de AAV contêm o genoma de um vetor.

23. Método para reduzir os períodos de discinesia em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo a composição farmacêutica como definida nas reivindicações 20 a 22.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que a redução nos períodos de discinesia é mostrada pela melhora do tempo de descanso e flutuações motoras em pelo menos 30%.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a melhora dura pelo menos 6 horas.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 23 a 25, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem mal de Parkinson.

27. Método para melhorar o ciclo sono-vigília de um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo a composição farmacêutica como definida nas reivindicações 20 a 22.

28. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sono com movimento rápido dos olhos (REM) do indivíduo é diminuída em relação à quantidade de sono REM do indivíduo antes da administração da composição farmacêutica.

29. Método de acordo com a reivindicação 27, caracterizado pelo fato de que a quantidade de sono não-REM (NREM) é aumentada em relação à quantidade de sono REM do indivíduo antes da administração da composição farmacêutica.

30. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 27 a 29, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem mal de Parkinson.

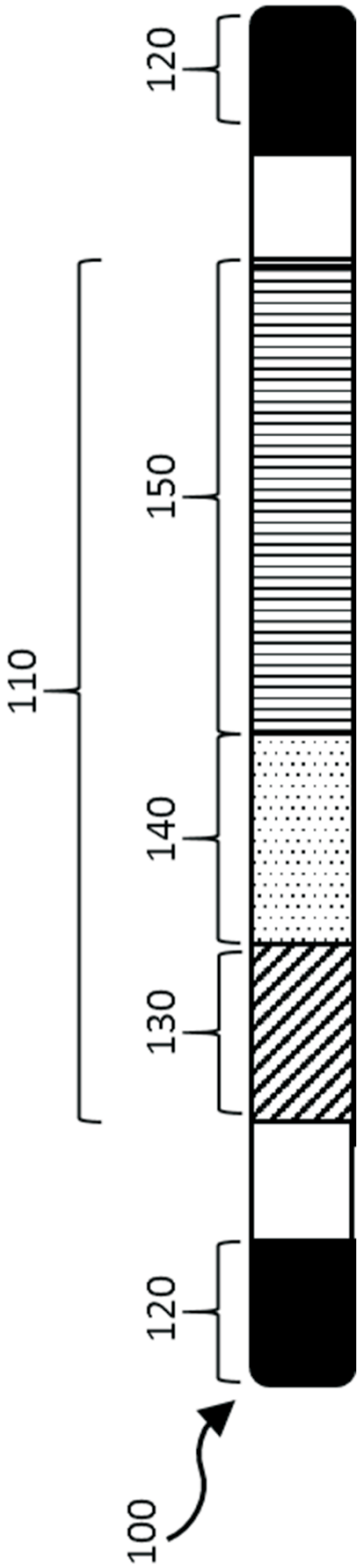
31. Método para tratar um distúrbio do sono em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende administrar ao referido indivíduo a composição farmacêutica como definida nas reivindicações 20 a 22.

32. Método de acordo com a reivindicação 31, caracterizado pelo fato de que o distúrbio do sono é insônia.

33. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 31 ou 32, caracterizado pelo fato de que o indivíduo tem mal de Parkinson.

34. Método para aumentar o nível de proteína AADC em um indivíduo, caracterizado pelo fato de que compreende a administração da composição farmacêutica como definida nas reivindicações 20 a 22..

FIG. 1



RESUMO.

Patente de Invenção: **"POLINUCLEOTÍDEOS DE AADC PARA O TRATAMENTO DE MAL DE PARKINSON".**

A invenção refere-se a composições e métodos para a preparação, produção e uso terapêutico de polinucleotídeos codificando AADC para o tratamento de mal de Parkinson.