

5 [0028] Preferiblemente, el TIS comprende en secuencia de 5' a 3' en relación con el genoma adenoviral (i) una secuencia de poliadenilación (poli (A)) y secuencia de terminación de la transcripción de virus 40 de simio (SV40), (ii) una secuencia de ácido nucleico que codifica un gen de (β)-glucuronidasa, y (iii) una secuencia de poliadenilación (poli (A)) y secuencia de terminación de la transcripción del gen de la hormona de crecimiento bovino (BGH). El uso de un espaciador transcripcionalmente inerte en un vector adenoviral se describe además en, por ejemplo, la patente EE.UU. 5.851.806 y la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 1997/021826.

10 [0029] Mediante la eliminación de la totalidad o parte del genoma adenoviral, por ejemplo, uno o más nucleótidos endógenos de las regiones E1, E3, y E4 del genoma adenoviral, el vector adenoviral resultante es capaz de aceptar insertos de secuencias de ácidos nucleicos exógenos al tiempo que conserva la capacidad para ser empaquetado en capsidas adenovirales. Una secuencia de ácido nucleico
15 exógeno se puede insertar en cualquier posición en el genoma adenoviral con tal que la inserción en la posición permita la formación de la partícula de vector adenoviral. La secuencia de ácido nucleico exógeno preferiblemente se coloca en la región E1, la región E3, o la región E4 del genoma adenoviral.

[0030] El vector adenoviral de replicación deficiente de la invención se puede
20 producir en líneas celulares de complementación que proporcionan funciones génicas no presentes en el vector adenoviral de replicación deficiente, pero se requiere para la propagación viral, a niveles apropiados a fin de generar altos títulos elevados de material del vector viral. Tales líneas celulares complementarias son conocidas e incluyen, pero no se limitan a, células 293 (descritas en, por ejemplo,
25 Graham, *J. Gen. Virol.*, 36:59-72 (1977)), células PER.C6 (descritas en, por ejemplo, la Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 1997/000326, y patentes de Estados Unidos 5,994,128 y 6,033,908), y células 293-ORF6 (descritas en, por ejemplo, Publicación de Solicitud de Patente Internacional WO 95/34671 y Brough, *J. Virol.*, 71:9206 a 9213 (1997)). Otras líneas celulares de complementación
30 adecuadas incluyen células que se han generado para propagar vectores adenovirales que codifican