

deficiente en una única función génica esencial para la replicación (por ejemplo, un vector adenoviral E1-deficiente). La secuencia de TIS puede contener cualquier secuencia o secuencias de nucleótidos que son de una longitud deseada, tal como secuencias de al menos aproximadamente 15 nucleótidos (por ejemplo, entre 5 aproximadamente 15 nucleótidos y aproximadamente 12.000 nucleótidos), preferiblemente entre 100 nucleótidos y 10.000 nucleótidos aproximadamente, más preferiblemente entre 500 nucleótidos y 8000 nucleótidos aproximadamente, incluso más preferiblemente entre 1.500 nucleótidos y 6000 nucleótidos aproximadamente, y más preferiblemente entre 2000 y 3000 nucleótidos aproximadamente de longitud, 10 o un rango definido por cualesquiera dos de los valores anteriores. La secuencia TIS puede ser codificante o no codificante y nativa o no nativa con respecto al genoma adenoviral, pero no restaura la función esencial para la replicación a la región deficiente. La TIS también puede contener un casete de expresión.

[0027] En una modalidad, el espaciador transcripcionalmente inerte comprende una 15 secuencia de poliadenilación y/o un gen que no es nativo con respecto al vector adenoviral. El elemento espaciador puede comprender cualquier secuencia de poliadenilación adecuada, tal como, por ejemplo, las secuencias de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina (BGH), virus del polio, timidina quinasa (TK), virus de Epstein Barr (EBV), virus del papiloma humano (VPH) y virus del papiloma bovino (BPV). Preferiblemente, la secuencia TIS 20 comprende una secuencia de poliadenilación del virus 40 de simio (SV40). Ejemplos de genes no nativos adecuados para su inclusión en la TIS incluyen, pero no se limitan a, secuencias de ácidos nucleicos que codifican proteínas marcadoras tales como pGUS, fosfatasa alcalina secretora, luciferasa, β -galactosidasa, y anti-tripsina humana; factores terapéuticos; posibles modificadores inmunes tales como B3-19K, 25 E3-14.7, ICP47, ligando fas y CTLA4; secuencias biológicamente inactivas (por ejemplo, secuencias que son (i) no transcritas para producir un producto o (ii) codificar un producto defectuoso o biológicamente inactivo); y otras secuencias inocuas (por ejemplo, el gen (β)-glucuronidasa).