

CONSTRUCCIONES OPTOGENÉTICAS DE FOTORRECEPTOR DE CONO HUMANO

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense núm. 63/397,180, presentada el 11 de agosto de 2022, y la solicitud provisional estadounidense núm. 63/400,095, presentada el 23 de agosto de 2022, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad.

1. ANTECEDENTES

[0002] La ceguera es la pérdida total o casi total de la visión y, en la mayoría de sus formas, es incurable. Se estima que 43 millones de personas eran ciegas en 2020 (GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators, Lancet Glob Health, (2021), 9(2):e130-e143). Una de las causas más comunes de ceguera es enfermedad de la retina, tal como la degeneración o disfunción de las células de fotorreceptores de la retina y la consiguiente pérdida de sensibilidad a la luz. En un cierto subconjunto de pacientes ciegos, los estudios han demostrado que los fotorreceptores de conos permanecen vivos en una etapa inactiva (Cideciyan y Jacobson, Invest Ophthalmol. Vis. Sci. (2019), 60(5):1680-1695).

[0003] Los fotorreceptores son responsables de la detección y transducción de las señales luminosas (Osakada et al., (2008), Nat Biotechnol., 26(2):215-224). Las células fotorreceptoras que intervienen en la visión son bastones y conos. Estas células contienen un cromóforo (una molécula que absorbe la luz), tales como proteínas unidas a la membrana celular de la retina, denominadas opsinas (por ejemplo, rodopsina). Los bastones contribuyen principalmente a la visión nocturna (condiciones escotópicas), mientras que los conos contribuyen principalmente a la visión diurna (condiciones fotópicas). Cuando la luz llega al fotorreceptor, provoca un cambio de forma en el cromóforo, por ejemplo, al convertir el retinal del isómero 11-*cis*, que predomina en condiciones de oscuridad, en el isómero todo-*trans*. La isomerización del cromóforo provoca cambios estructurales en la proteína opsina. Esta fotoactivación provoca una cascada de eventos que conduce a la hiperpolarización del potencial de membrana de la célula de fotorreceptor. Por lo tanto, a diferencia de la mayoría de las neuronas sensoriales, que se despolarizan por la exposición a un estímulo, los fotorreceptores se hiperpolarizan tras la fotoestimulación. Choung et al., (2014), Nature Neuroscience, 17, 1123-1129; Carter y Lecea (2011), Trends Mol. Med., 17(4):197-206; Simon et al., (2020), BBRC, 527(2):325-330.

[0004] La "optogenética" es un término técnico que se refiere a métodos en los que típicamente se modifican genéticamente las células para expresar sensores de luz y hacer que las células respondan a la luz. En consecuencia, los métodos optogenéticos tienen potencial para tratar diversos tipos de ceguera. Por ejemplo, algunos métodos optogenéticos en pacientes con fotorreceptores de cono inactivos se centran en recapitular la célula de cono humano sana normal resensibilizando estas células de cono disfuncionales a la luz mediante la expresión genética de bombas de iones hiperpolarizantes

activadas por luz en los fotorreceptores de cono, que en su estado de salud hiperpolarizan en respuesta a la estimulación óptica. Choung et al., (2014), *Nature Neuroscience*, 17, 1123-1129; Carter y Lecea (2011), *Trends Mol. Med.*, 17(4):197-206; Simon et al., (2020), *BBRC*, 527(2):325-330. Khabou et al., *JCI Insight*, (2018) 3(2):e96029, Nikonov et al., (2022) *TVST*, 11(5):24.

- 5 **[0005]** Otro método optogenético se ha centrado en la transducción de células ganglionares con una proteína optogenética. Sahel et al., (2021), *Nature Medicine*, 27, 1223-1229. Las células ganglionares son las células de salida finales de la retina, que recopilan información sobre el mundo visual de las células bipolares y las células amacrinas en forma de mensajeros químicos detectados por receptores que activan una señal eléctrica. Estas señales eléctricas crean un cálculo retiniano al generar una
- 10 diversidad de picos que se transmiten a través del nervio óptico para activar la visión. Sin embargo, la transducción de las células ganglionares con proteínas optogenéticas sensibles a la luz transforma las células ganglionares en células de fotorreceptores artificiales y todas las células transducidas tienen sustancialmente las mismas capacidades de detección de luz. En otras palabras, las células ganglionares transducidas detectan la luz y responden a ella para generar sustancialmente las mismas
- 15 señales eléctricas y, por lo tanto, eliminan el efecto computacional retiniano normalmente presente en la retina, que es importante para la visión. Además, las células ganglionares y bipolares están dispuestas en un anillo alrededor de la fóvea y no están ubicadas como los píxeles de una cámara, por lo que los métodos optogenéticos dirigidos a estas células provocarían una distorsión importante de la imagen.
- [0006]** Estos esfuerzos no han logrado restaurar la visión que no se facilita mediante dispositivos ópticos
- 20 y se han evaluado clínicamente pocas terapias. Sahel et al., *Nature Medicine*, 27, 1223-1229 (2021). Además, existen obstáculos bien conocidos para el uso eficaz de la optogenética para tratar la ceguera, tales como una sensibilidad insuficiente a la luz de las proteínas transducidas optogenéticamente. Además, dirigir las proteínas optogenéticas selectivamente a las células de cono y lograr niveles de expresión suficientes en las células de cono sigue siendo un gran desafío técnico. Por lo tanto, sigue
- 25 siendo en gran medida un método experimental. Un desafío adicional es que los estudios realizados en modelos animales no suelen ser extrapolables a las células humanas, lo que hace necesario el desarrollo de vectores directamente en retinas humanas. Ningún estudio anterior ha demostrado la expresión y función de construcciones optogenéticas en células de cono humano utilizando tecnología optogenética. Por lo tanto, la traducción de métodos experimentales a humanos mediante optogenética es muy
- 30 impredecible.
- [0007]** Existe una necesidad de métodos terapéuticos para restaurar la visión.

2. COMPENDIO

[0008] La descripción se relaciona con construcciones optogenéticas novedosas que comprenden una proteína optogenética despolarizante, que es preferentemente un polipéptido de canal iónico activado

por luz que se expresa selectivamente en células de cono humano. Las construcciones optogenéticas pueden restaurar la sensibilidad a la luz de las células de cono humano y el procesamiento de la información de la retina cuando la construcción se introduce y se expresa en las células de cono humano.

[0009] Como se indicó anteriormente, las células fotorreceptoras se hiperpolarizan en respuesta a la estimulación óptica. Basándose en este fenómeno bien conocido, se creía que para que cualquier método optogenético potencial tuviera éxito, sería esencial la hiperpolarización de la membrana celular del fotorreceptor mediante una proteína hiperpolarizante (por ejemplo, una halorhodopsina). Choung et al., (2014), *Nature Neuroscience*, 17, 1123-1129; Carter y Lecea (2011), *Trends Mol. Med.*, 17(4):197-206; Simon et al., (2020), *BBRC*, 527(2):325-330. Los inventores descubrieron de forma inesperada y sorprendente que, en lugar de recapitular las células de fotorreceptor de cono humano normales y sanas, las células de cono humano pueden volver a sensibilizarse utilizando una proteína optogenética despolarizante que despolariza las membranas celulares de cono humano en respuesta a la estimulación óptica. La proteína optogenética despolarizante puede generar una corriente de despolarización que despolariza la célula de cono humano con una magnitud suficiente para generar picos de células ganglionares. Esto es contrario al funcionamiento normal de los fotorreceptores en un estado saludable. Las células ganglionares son las células de salida finales de la retina. Sus axones se reúnen en el disco óptico, donde se mielinizan y forman el nervio óptico. La activación de las células ganglionares desencadena la visión. Además, sin querer limitarse a la teoría, los inventores esperaban que todas las proteínas optogenéticas despolarizantes funcionaran. Sin embargo, los inventores descubrieron sorprendentemente que solo un subconjunto de proteínas optogenéticas despolarizantes eran funcionales en conos humanos y, por lo tanto, adecuadas para las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento.

[0010] Además, los inventores descubrieron sorprendentemente que una combinación específica de elementos reguladores y proteínas optogenéticas despolarizantes específicas y, opcionalmente, una molécula indicadora y un intrón sintético son necesarios para lograr una expresión suficiente y la restauración de la sensibilidad a la luz en las células de cono humano.

[0011] Además, los inventores descubrieron que un subconjunto identificable de pacientes con distrofias de retina y atrofia geográfica debidas a degeneración macular senil son particularmente adecuados para la terapia con la construcción optogenética descrita en el presente documento (ver Janeschitz-Kriegl et al., (2022), *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 63(7):455). Los inventores han hallado que los pacientes con distrofias hereditarias de retina y baja visión son candidatos adecuados para el tratamiento cuando tienen una capa de fotorreceptores de conos conservada en la retina central. Sin estar limitados por la teoría, los pacientes que son candidatos especialmente adecuados para la terapia tienen al menos algunos conos restantes que parecen estables en el tiempo, las células de cono están probablemente

conectadas a las células ganglionares y los pacientes tienen un nervio óptico de apariencia normal.

[0012] Por consiguiente, las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento comprenden un promotor o un promotor específico de cono, una proteína optogenética despolarizante y un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE). Las construcciones optogenéticas pueden comprender opcionalmente una molécula indicadora. Las construcciones optogenéticas expresan preferentemente la proteína optogenética despolarizante en células de cono humano, tales como células de cono humano inactivas que normalmente no responden a la fotoestimulación. Es deseable que otros tipos de células, incluidas, entre otras, las células de bastón, las células amacrinas o las células ganglionares, no expresen la proteína optogenética despolarizante cuando se introduce la construcción optogenética en la célula.

[0013] En particular, esta descripción se relaciona con ácidos nucleicos aislados que comprenden un promotor que es un promotor híbrido que comprende una primera secuencia de nucleótidos que comprende al menos una porción de un promotor específico de cono y una segunda secuencia que comprende al menos una porción de un promotor específico de bastón, donde la primera y la segunda secuencias de nucleótidos están operativamente unidas y funcionan como un único promotor para la expresión en fotorreceptores de cono, o un promotor específico de cono, o una variante activa, fragmento o truncamiento de cualquiera de los anteriores. El ácido nucleico aislado también comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y un WPRE. El promotor, la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y un WPRE están unidos operativamente. Un promotor preferido es Pro573.2 que tiene SEQ ID NO: 14. Otro promotor preferido es el promotor ProA7 que tiene SEQ ID NO: 2. Otro promotor preferido es 4xProSc que tiene SEQ ID NO: 85.

[0014] El ácido nucleico aislado puede comprender un promotor que sea un promotor híbrido, tal como un promotor que contiene SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 12 o SEQ ID NO: 11 o una variante activa, fragmento o truncamiento de cualquiera de las secuencias anteriores.

[0015] El ácido nucleico aislado puede comprender además un promotor híbrido y la primera secuencia de nucleótidos puede incluir al menos aproximadamente 150 nucleótidos consecutivos de SEQ ID NO: 2 y la segunda secuencia de nucleótidos puede incluir al menos aproximadamente 264 nucleótidos consecutivos de SEQ ID NO: 10, o una variante activa, fragmento o truncamiento de cualquiera de las secuencias anteriores. Por ejemplo, la primera secuencia de nucleótidos puede seleccionarse del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, y una secuencia que contiene al menos aproximadamente 150 nucleótidos continuos desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 2, y el segundo ácido nucleico puede incluir SEQ ID NO: 54, o una variante activa de cualquiera de los

anteriores.

[0016] El ácido nucleico aislado puede comprender un promotor híbrido en el que la primera secuencia de nucleótidos se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, y una secuencia que contiene al menos aproximadamente 150 nucleótidos continuos desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 2, y el segundo ácido nucleico comprende SEQ ID NO: 10, o una variante activa, fragmento o truncamiento de este.

[0017] El ácido nucleico aislado puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE. La secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE pueden unirse operativamente.

[0018] El ácido nucleico puede incluir un promotor específico de cono que comprende al menos aproximadamente 150 nucleótidos consecutivos de SEQ ID NO: 2 o una variante activa de este. En los ejemplos, el promotor específico de cono se selecciona del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, y una secuencia que contiene al menos aproximadamente 150 nucleótidos continuos desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 2, o una variante activa de esta.

[0019] El ácido nucleico puede incluir un promotor híbrido o un promotor específico de cono que comprende de una a aproximadamente diez copias de una secuencia seleccionada del grupo que consiste en SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, una secuencia que contiene al menos aproximadamente 150 nucleótidos continuos desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 2, una variante activa de cualquiera de las anteriores y combinaciones de estas. El promotor híbrido puede contener de una a aproximadamente diez copias de SEQ ID NO: 54, o una variante activa de este.

[0020] El WPRE en los ácidos nucleicos descritos en el presente documento puede comprender una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 3 (por ejemplo, SEQ ID NO: 8). El ácido nucleico aislado puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE. La secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE pueden unirse operativamente. El WPRE en el ácido nucleico descrito en el presente documento puede comprender una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 86. Cuando los ácidos nucleicos descritos en el presente documento comprenden una PoliA, la PoliA puede comprender una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 87.

[0021] El ácido nucleico aislado puede comprender además una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV. El ácido nucleico aislado puede comprender una primera ITR de AAV que está en el extremo 5' del promotor y una segunda ITR de AAV que está en el extremo 3' del WPRE y preferentemente en el extremo 3' de la señal de PoliA. La proteína optogenética despolarizante puede

ser un polipéptido sensible a la luz. El polipéptido sensible a la luz puede ser un polipéptido de canal iónico activado por luz. El polipéptido del canal iónico activado por luz puede ser una canalrodopsina o una variante funcional de esta. El polipéptido del canal iónico activado por luz puede ser una canalrodopsina. La canalrodopsina puede ser un polipéptido de ReaChR o una variante funcional de este.

[0022] El ácido nucleico aislado comprende preferentemente una secuencia de nucleótidos que codifica ReaChR o una variante funcional de este. La secuencia de nucleótidos que codifica ReaChR o una variante funcional de esta puede seleccionarse del grupo que consiste en SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de aminoácidos con al menos aproximadamente 70 % de identidad con cualquiera de las anteriores.

[0023] El ácido nucleico aislado puede comprender un ácido nucleico que comprende SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, o SEQ ID NO: 83.

[0024] Algunas construcciones optogenéticas preferidas comprenden una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 83. Una construcción optogenética preferida comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 60.

[0025] El ácido nucleico aislado puede comprender además una canalrodopsina o una variante funcional de esta modificada genéticamente para mejorar la localización de la membrana cuando se expresa en fotorreceptores de cono humanos. La canalrodopsina modificada genéticamente puede comprender SEQ ID NO: 57 o una variante funcional de esta.

[0026] En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado no codifica la molécula opcional.

[0027] El promotor puede comprender dos o más secuencias de primer nucleótido; dos o más secuencias de segundo nucleótido; dos o más promotores específicos de cono; o dos o más de estos. El ácido nucleico puede comprender además un intrón.

[0028] El ácido nucleico puede contener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 7, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO: 18, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 67, SEQ ID NO: 68, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82, o SEQ ID NO: 83, o una secuencia con al menos

aproximadamente 70 % de identidad con cualquiera de las anteriores. En ciertas modalidades, el ácido nucleico puede contener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 15, SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO: 70, SEQ ID NO: 74, SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 15, y/o SEQ ID NO: 87, o una secuencia con al menos aproximadamente 70 % de identidad con cualquiera de las anteriores.

[0029] El ácido nucleico puede comprender además una variante activa que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con la secuencia de referencia correspondiente. La variante activa puede contener una o más de optimización de codones, reducción o eliminación de CpG, eliminación de sitios de inicio alternativos, eliminación de repeticiones, eliminación de horquillas, eliminación de sitios de donantes y aceptores de empalme indeseados, eliminación de sitios de resolución terminal de ITR, adición de secuencias de relleno o adición de miARN.

[0030] La presente descripción también se relaciona con una partícula vírica que comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento. La partícula vírica puede ser una partícula de AAV. La presente descripción se relaciona además con una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico o una partícula vírica como se describe en el presente documento.

[0031] La descripción se relaciona además con un vector de AAV, que comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento y una cápside de AAV. En el vector de AAV, la cápside de AAV puede ser una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B. Una célula hospedadora puede comprender un vector de AAV descrito en el presente documento.

[0032] También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV o una célula hospedadora como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica también puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0033] La descripción también se relaciona con métodos para administrar proteínas optogenéticas despolarizantes a una célula de cono humano en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0034] La descripción también se relaciona con un método para tratar una enfermedad de la retina, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un ácido nucleico, una partícula vírica, un vector de AAV, una célula hospedadora o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0035] La descripción también se relaciona con métodos para tratar una enfermedad de la retina, por ejemplo, restaurar la visión o restaurar la sensibilidad a la luz en las células de fotorreceptor de cono

humano, o tratar la degeneración de la retina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico descrito en el presente documento, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o una la composición farmacéutica como se describe en el presente documento. El ácido nucleico, el vector de AAV o una composición farmacéutica de estos se pueden administrar mediante inyección subretiniana, intravítrea o supracoroidea. El ácido nucleico, el vector de AAV o la composición farmacéutica pueden administrarse antes, después o al inicio de la pérdida o disfunción del fotorreceptor.

[0036] La proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz cuando la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína optogenética despolarizante se introduce en la célula de cono humano. La corriente despolarizante es lo suficientemente potente como para generar una corriente eléctrica que se transmite a las células ganglionares y genera la activación de células ganglionares impulsadas por luz. Esta despolarización es preferentemente comparable o más fuerte que la activación de las células ganglionares impulsada por luz en una célula de cono humano funcional. Los picos de las células ganglionares impulsados por luz se pueden evaluar utilizando cualquier ensayo adecuado. Por ejemplo, los picos de las células ganglionares impulsados por luz se pueden medir utilizando una matriz de múltiples electrodos.

[0037] Cualquier enfermedad de la retina puede ser adecuada para el tratamiento de acuerdo con los métodos y con las composiciones descritas en el presente documento. Los trastornos retinianos ilustrativos que pueden ser adecuados para el tratamiento incluyen, entre otros, retinosis pigmentaria, distrofia de conos y bastones, amaurosis congénita de Leber, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Best, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, desprendimiento de retina no tratado, distrofia de patrón, distrofia de conos y bastones, acromatopsia, albinismo ocular, síndrome de cono S mejorado, retinopatía diabética, degeneración macular senil, retinopatía del prematuro, retinopatía de células falciformes, ceguera nocturna estacionaria congénita, coroideremia, desprendimiento posretiniano, disfunción de conos, una degeneración tapetoretiniana, oclusión venosa de la retina y atrofia geográfica. El tratamiento de acuerdo con los métodos y con las composiciones descritas en el presente documento es adecuado para un sujeto que tiene un trastorno que afecta a la visión en el que el nervio óptico conserva al menos alguna función.

[0038] En algunas modalidades, la proteína optogenética despolarizante puede expresarse en una membrana celular de una célula de cono humano. En algunas modalidades, la proteína optogenética despolarizante puede ser capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz. En algunas modalidades, la despolarización de la célula de cono humano induce la activación de células ganglionares impulsados por luz que pueden ser

comparables a la activación de células ganglionares impulsados por luz en una célula de cono humano funcional. En algunas modalidades, los picos de las células ganglionares impulsados por luz pueden evaluarse utilizando una matriz multielectrodo.

[0039] El ácido nucleico puede ser capaz de restaurar la sensibilidad a la luz cuando se introduce en una célula de cono humano, en donde la restauración de la sensibilidad a la luz ocurre cuando (i) la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de la célula de cono humano, (ii) la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz, y (iii) la despolarización de la célula de cono humano induce los picos de células ganglionares impulsados por luz.

[0040] En particular, esta descripción se relaciona con ácidos nucleicos aislados que comprenden un promotor que comprende (a) una primera secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en una secuencia de nucleótidos de al menos 150 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de SEQ ID NO: 2, una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 22, una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 23, y combinaciones de estas; y una segunda secuencia de nucleótidos de al menos aproximadamente 370 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de la secuencia de SEQ ID NO: 10; o (b) un promotor específico de cono de al menos aproximadamente 150 nucleótidos y no más de 499 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de la secuencia de SEQ ID NO: 2. El ácido nucleico aislado también comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y, opcionalmente, una molécula indicadora, y un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE). El promotor, la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y el WPRE están unidos operativamente.

[0041] El ácido nucleico aislado puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE. La secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE pueden unirse operativamente.

[0042] El ácido nucleico aislado puede comprender además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV. El ácido nucleico aislado puede comprender una primera ITR de AAV que está en el extremo 5' del promotor y una segunda ITR de AAV que está en el extremo 3' del WPRE y preferentemente en el extremo 3' de la señal de PoliA. La proteína optogenética despolarizante puede ser un polipéptido sensible a la luz. El polipéptido sensible a la luz puede ser un polipéptido de canal iónico activado por luz. El polipéptido del canal iónico activado por luz

puede ser una canalrodopsina o una variante funcional de esta.

[0043] El polipéptido del canal iónico activado por luz puede ser una canalrodopsina. La canalrodopsina puede ser un polipéptido de ReaChR o una variante funcional de este.

[0044] En algunas modalidades, el ácido nucleico aislado no codifica la molécula indicadora opcional.

- 5 **[0045]** El WPRE puede comprender una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 3. El WPRE puede comprender una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 86.

[0046] El promotor puede comprender dos o más secuencias de primer nucleótido; dos o más secuencias de segundo nucleótido; dos o más promotores específicos de cono; o dos o más de estos.

- 10 El ácido nucleico puede comprender además un intrón. El promotor puede comprender una o más secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 23; SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; y SEQ ID NO: 45.

- 15 **[0047]** La presente descripción también se relaciona con una partícula vírica que comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento.

[0048] La partícula vírica puede ser una partícula de AAV. La partícula vírica puede ser capaz de transducir aproximadamente 10 % de las células de cono humano degeneradas. La presente descripción se relaciona además con una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico o una partícula

- 20 vírica como se describe en el presente documento.

[0049] La descripción se relaciona además con un vector de AAV, que comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento y una cápside de AAV. En el vector de AAV, la cápside de AAV puede ser una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B; preferentemente, una

25 cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, o una cápside de NHP26; con mayor preferencia una cápside de AAV5. El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 2, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5.

- [0050]** El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5. El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5. Una célula hospedadora puede comprender el vector de
- 30

AAV descrito en el presente documento. El promotor del AAV puede comprender SEQ ID NO: 85, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5. El promotor del AAV puede comprender SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5. El promotor del AAV puede comprender SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5. El promotor del AAV puede comprender SEQ ID NO: 85, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5.

[0051] El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 85, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84.

El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84. El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84.

[0052] El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84.

El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 85, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84.

El promotor del vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR, la molécula indicadora opcional puede estar ausente, la PoliA puede estar presente y tiene SEQ ID NO: 87, y la cápside de AAV puede ser un AAV5 y tiene SEQ ID NO: 84.

[0053] También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV o una célula hospedadora como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica también puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0054] La descripción también se relaciona con métodos para administrar proteínas optogenéticas

despolarizantes a una célula de cono humano en un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0055] La descripción también se relaciona con un método para tratar una enfermedad de la retina, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz de un ácido nucleico, una partícula vírica, un vector de AAV, una célula hospedadora o una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

[0056] La descripción también se relaciona con métodos para tratar una enfermedad de la retina, por ejemplo, restaurar la visión o restaurar la sensibilidad a la luz en las células de fotorreceptor de cono humano, o tratar la degeneración de la retina, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico descrito en el presente documento, la, partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica como se describe en el presente documento. El ácido nucleico, el vector de AAV o una composición farmacéutica de estos pueden administrarse mediante inyección subretiniana. El ácido nucleico, el vector de AAV o la composición farmacéutica pueden administrarse antes, después o al inicio de la pérdida o disfunción del fotorreceptor.

[0057] La proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz cuando la secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína optogenética despolarizante se introduce en la célula de cono humano. La corriente despolarizante es lo suficientemente potente como para generar una corriente eléctrica que se transmite a las células ganglionares y genera la activación de células ganglionares impulsadas por luz. Esta despolarización es preferentemente comparable o más fuerte que la activación de las células ganglionares impulsada por luz en una célula de cono humano funcional. Los picos de las células ganglionares impulsados por luz se pueden evaluar utilizando cualquier ensayo adecuado. Por ejemplo, los picos de las células ganglionares impulsados por luz se pueden medir utilizando una matriz de múltiples electrodos.

[0058] Cualquier enfermedad de la retina puede ser adecuada para el tratamiento de acuerdo con los métodos y con las composiciones descritas en el presente documento. Los trastornos retinianos ilustrativos que pueden ser adecuados para el tratamiento incluyen, entre otros, retinosis pigmentaria, distrofia de conos y bastones, amaurosis congénita de Leber, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Best, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, desprendimiento de retina no tratado, distrofia de patrón, distrofia de conos y bastones, acromatopsia, albinismo ocular, síndrome de cono S mejorado, retinopatía diabética, degeneración macular senil, retinopatía del prematuro, retinopatía de células falciformes, ceguera nocturna estacionaria congénita, coroideremia, desprendimiento posretiniano, disfunción de conos, una degeneración tapetoretiniana, oclusión venosa

de la retina y atrofia geográfica. El tratamiento de acuerdo con los métodos y con las composiciones descritas en el presente documento es adecuado para un sujeto que tiene un trastorno que afecta a la visión en el que el nervio óptico conserva al menos alguna función.

[0059] En algunas modalidades, la proteína optogenética despolarizante puede expresarse en una membrana celular de una célula cono humano. En algunas modalidades, la proteína optogenética despolarizante puede ser capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz. En algunas modalidades, la despolarización de la célula de cono humano induce la activación de células ganglionares impulsados por luz que pueden ser comparables a la activación de células ganglionares impulsados por luz en una célula de cono humano funcional. En algunas modalidades, los picos de las células ganglionares impulsados por luz pueden evaluarse utilizando una matriz multielectrodo.

[0060] El ácido nucleico puede ser capaz de restaurar la sensibilidad a la luz cuando se introduce en una célula de cono humano, en donde la restauración de la sensibilidad a la luz ocurre cuando (i) la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de la célula de cono humano, (ii) la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz, y (iii) la despolarización de la célula de cono humano induce los picos de células ganglionares impulsados por luz.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0061] Las **FIG. 1A-1E** son gráficos que representan la expresión del AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdTomato (sin WPRE), AAV8-BP2-CAG-ChrimsonR-tdTomato (sin WPRE), AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdTomato-WPRE y AAV8-BP2-ProA7-vfChrimson-EYFP-WPRE en diferentes sistemas modelo. El porcentaje de transducción de cono se determinó basado en un marcador de cono (arrestina de cono) en conos de ratón, seres humanos y primates no humanos (NHP). No se necesita ningún elemento WPRE para la expresión de la construcción en la retina de ratón y en organoides de retina humana cuando se utiliza el promotor ProA7 (**FIG. 1A, FIG. 1B**). Sin embargo, cuando no hay WPRE presente en la construcción ProA7, no hay expresión de conos en conos de retina humana maduros en explantes de retina (**FIG. 1C**). El promotor CAG no selectivo no necesita un elemento WPRE para que la proteína optogenética se exprese en conos. La adición del elemento WPRE a la construcción AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdT conduce a la expresión en conos humanos (**FIG. 1C**). Por lo tanto, en la retina humana, el requisito del elemento WPRE depende del promotor, ya que es necesario para el promotor ProA7, pero no para el promotor CAG. (**FIG. 1C**). La construcción del vector AAV8-BP2-ProA7-vfChrimson-EYFP-WPRE también se expresó en células de cono en la retina de primates no humanos (macacos) después de la inyección in vivo (**FIG. 1D**). ProA7 condujo a una expresión principalmente específica de conos en la retina de ratón, y la especificidad para los conos fue de casi 100 % en conos

de retina humana y conos de primates no humanos (**FIG. 1E**). La expresión de ChrimsonR impulsada por CAG no era específica de conos, ya que también se han dirigido a otras células (**FIG. 1E**). (Todos los vectores de las FIG. 1A-1E tienen la secuencia de PoliA de hGH).

[0062] Las FIG. 2A y 2B son gráficos que representan el porcentaje de conos transducidos con la construcción AAV-ProA7-vfChrimson-EYFP-WPRE-hGH PoliA con diferentes serotipos de cápside de AAV AAV8-BP2, AAV-PHP.B, AAV-PHP.eB, AAV-NHP26 y AAV-44.9 (E531D). La **FIG. 2A** muestra el porcentaje de conos transducidos en organoides de retina humana a una dosis de $8,5E11$ genomas vectoriales (v.g.). La **FIG. 2B** muestra el porcentaje de conos transducidos en los explantes de retina humana a una dosis alta ($2,8E12$ v.g.) y a una dosis baja ($3,8E11$ v.g.), respectivamente, utilizando el mismo vector con cápsidas diferentes. Los recuentos de genomas vectoriales se determinaron mediante PCR digital en nanogotas para WPRE para permitir el emparejamiento de títulos entre las diferentes construcciones.

[0063] Las FIG. 3A-3B son gráficos que representan el porcentaje de conos transducidos con un vector que comprende AAV8-BP2, un promotor ProA7, WPRE, la PoliA de hGH, diferentes transgenes y una etiqueta indicadora. Se analizaron los siguientes transgenes: vfChrimson, ChrimsonR, CatCh, ChrMine, ReaChR, fChrimson-C174, UBI-fChrimson, fChrimson y Jaws. En las construcciones se incluyeron etiquetas de indicadores EYFP, Citrina o tdTomato (tdT). La **FIG. 3A** muestra el porcentaje de conos transducidos en organoides de retina a una dosis de $8,5E11$ v.g. por organoide. La **FIG. 3B** muestra el porcentaje de conos transducidos en explantes de retina humana macular a una dosis alta ($2,8E12$ v.g.) y baja ($3,8E11$ v.g.), respectivamente.

[0064] Las FIG. 4A y 4B son gráficos que muestran los resultados de una selección combinada utilizando cápsides de AAV8-BP2, AAV-PHP.eB y AAV-NHP26 y transgenes vfChrimson-EYFP, ChrimsonR-tdTomato, ReaChR-Citrina y ChrMine-EYFP en todas las combinaciones. La **FIG. 4A** muestra el porcentaje de conos transducidos en organoides de retina humana a una dosis de $8,5E11$ v.g. La **FIG. 4B** muestra el porcentaje de conos transducidos en la retina humana a una dosis baja ($3,8E11$ v.g.). La ProA7-ReaChR-Citrine-WPRE-hGH poliA y ProA7-ChrMine-EYFP-WPRE-hGH poliA condujeron a un nivel de expresión muy alto incluso cuando se utilizaron cápsides diferentes en ambos sistemas modelo.

[0065] Las FIG. 5A y 5B son gráficos que muestran los resultados de un cribado de cápsides utilizando cápsides de AAV5, AAV8 o AAV9 y el transgén ProA7-ReaChR-Citrine-WPRE-hGH poli A. La **FIG. 5A** muestra el porcentaje de conos transducidos en organoides de retina humana a una dosis de $8,5E11$ v.g. La **FIG. 5B** muestra el porcentaje de conos transducidos en la retina humana a una dosis baja ($3,8E11$ v.g.). AAV5, AAV8 y AAV9 condujeron a la expresión eficiente de ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poli A tanto en organoides de retina como en explantes de retina humana.

[0066] Las **FIG. 6A-6D** son gráficos que muestran la capacidad de respuesta a la luz y la localización de la membrana de construcciones optogenéticas en retinas cultivadas. En las **FIG. 6A-6C**, todas las construcciones probadas incluyeron el promotor ProA7, un indicador fluorescente, WPRE y poliA de hGH. Los vectores analizados fueron: AAV8-BP2-ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poliA, AAV9-PHP. eB-ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poliA, AAV9-PHP.eB-ProA7-ChrMine-EYFP-WPRE-hGH poliA, AAV5-ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poliA, AAV8-BP2-ProA7-Jaws-EYFP-WPRE-hGH poliA, AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-EYFP-WPRE-hGH poliA y AAV-NHP26-ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poliA. Se utilizaron explantes de retina humana sin tratar como control. Los explantes de retina humana no tratados pierden la sensibilidad a la luz en pocas horas y solo las retinas tratadas optogenéticamente muestran respuestas a la luz varias semanas después de la explantación. Todos los registros se realizaron entre 4-8 semanas después del tratamiento con AAV. La **FIG. 6A** muestra el índice de correlación (una medida de la respuesta a la luz) para todas las construcciones y el control negativo. La **FIG. 6B** muestra el índice de modulación absoluto (otra medida de la capacidad de respuesta a la luz) para las construcciones y el control negativo. Solo ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH PoliA dio como resultado respuestas a la luz en retinas humanas, con todas las cápsides analizadas. La **FIG. 6C** muestra el porcentaje de células en las que la proteína optogenética se localizó exclusivamente en la membrana celular. Aunque no se limitan a la teoría, las respuestas a la luz observadas con ReaChR pueden explicarse por su localización superior en la membrana (**FIG. 6C**). La **FIG. 6D** muestra pruebas adicionales con canales hiperpolarizantes (eGTACR1 y HcKCR1, con la construcción AAV5-ProA7 con WPRE y hGH PoliA) en la retina humana. A diferencia de ReaChR (la construcción utilizaba el promotor ProX573.2), estos canales optogenéticos hiperpolarizantes no evocan respuestas a la luz.

[0067] La **FIG. 7A-7C** son gráficos que muestran la actividad inducida por luz en explantes de retina humana transducidos con vectores de AAV que contienen ProA7-ReaChR-WPRE-hGH poli A o ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poli A. La **FIG. 7A** muestra registros de matrices multielectrodo de picos de células ganglionares activados por luz de explantes de retina humana transducidos con cápside de AAV5 que contiene ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH poliA. La **FIG. 7A** muestra diferentes respuestas a la luz activadas optogenéticamente de los principales tipos de células de la retina humana (célula ON sostenida, célula ON transitoria, célula ON/OFF, célula OFF transitoria, célula OFF sostenida) a un destello de luz blanca de 2 segundos. Esta diversidad de respuestas indica un procesamiento de la información retiniana restablecido optogenéticamente. Estas respuestas son idénticas a las respuestas a la luz humanas normales, como se muestra en Cowan C et al., (2020) Cell 182(6):1623-1640). La **FIG. 7B** muestra la capacidad de respuesta a la luz en función del flujo de fotones para explantes de retina humana transducidos con la cápside de AAV5 que contiene ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH PoliA o

una construcción idéntica que carece de la etiqueta fluorescente, la citrina. La **FIG. 7C** muestra el índice de modulación de frecuencia en retinas transducidas con ProA7-ReaChR-Citrina-WPRE-hGH PoliA, y que la modulación se observó a una frecuencia de estimulación de hasta 23.2 Hz. Esto indica que la retina tratada optogenéticamente responde a un estímulo alternante de ~23 fotogramas por segundo.

5 **[0068]** Las **FIG. 8A-8C** muestran una capacidad de respuesta a la luz para las zonas transducidas y no transducidas (control) del vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poli A y transducción de conos en áreas transducidas ("ampolla") de retinas explantadas de primates no humanos (macacos cangrejeros) a los que se les inyectó in vivo por vía subretiniana. Se detectaron respuestas a la luz en registros agudos poco después de la explantación, lo que indica una buena viabilidad del tejido

10 ("ControlAgudo" en la **FIG. 8A**). A continuación, se cultivaron retinas durante 1-2 días para suprimir las respuestas a la luz endógenas. En el área no tratada (sin ampolla), no se detectaron respuestas a la luz después del cultivo, como era previsto (Control (sin ampolla) en la **FIG. 8A**). En la zona tratada (ampolla), las respuestas a la luz optogenética fueron obvias en los dos niveles de dosis más altos, con células transitorias ON, sostenidas ON, células ON/OFF y células de inhibición ON/OFF y OFF (**FIG. 8A** y **FIG.**

15 **8B**). En la dosis más baja (1,5e10 v.g.) no observamos respuestas a la luz (**FIG. 8A**). La **FIG. 8C** muestra la eficiencia de transducción del cono a diferentes niveles de dosis (n=2 ojos para cada dosis). Todos los niveles de dosis incluyeron n=2 por dosis, excepto la dosis de 1,5E10, en la que se utilizó un solo ojo. Los puntos representan diferentes imágenes tomadas desde diferentes ubicaciones dentro de la ampolla.

20 **[0069]** Las **FIG. 9A-9B** muestran la eficiencia de transducción de cono y la capacidad de respuesta a la luz por un vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poli A en retinas explantadas, incluida la fovea. Se realizó inmunotinción contra GFP para detectar la etiqueta de citrina en el tejido transducido. La transducción de conos es muy eficiente en donantes de entre 18 y 58 años. La **FIG. 9A** muestra la transducción de conos en explantes de retina de cuatro donantes humanos. La **FIG. 9B** presenta las

25 respuestas a la luz optogenética medidas como índice de capacidad de respuesta a la luz (R, correlación entre ensayos) tras la transducción del vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poli A de retinas explantadas de los cuatro donantes humanos adicionales, con edades que oscilan entre los 18 y los 58 años. La **FIG. 9C** muestra la eficiencia de transducción de conos por el vector AAV5-ProA7-ReaChr-citrina-WPRE-hGH poliA en retinas explantadas de doce donantes humanos cuya edad oscilaba entre

30 los 18 y los 80 años. La **FIG. 9D** muestra el índice de capacidad de respuesta a la luz (R, correlación entre ensayos) en las retinas explantadas de los doce donantes. El "control" representa retinas cultivadas sin tratar que no muestran sensibilidad a la luz. El "agudo" representa las respuestas a la luz normales de un fragmento de retina recién aislado y no cultivado. El donante A de las FIG. 9A y 9B corresponde con el donante 5 en las FIG. 9C y 9D. El donante B de las FIG. 9A y 9B corresponde con

el donante 7 en las FIG. 9C y 9D. El donante C de las FIG. 9A y 9B corresponde con el donante 6 en las FIG. 9C y 9D. Se realizó la cuantificación de la transducción del cono para los 12 donantes utilizando el mismo umbral de fondo.

[0070] La FIG. 10 son esquemas que muestran las estructuras de tres vectores que contienen ReaChR-citrina, WPRE y hGH poli A, y que difieren en el promotor: ProA7, Pro572.2 y Pro573.2. ITR: repetición terminal invertida.

[0071] Las FIG. 11A-11E son gráficos que muestran la transducción y la capacidad de respuesta a la luz de las construcciones optogenéticas bajo el control de promotores ProA7, Pro572.2 o Pro573.2 (Pro572.2 y Pro573.2 también se denominan "ProX572.2" y "ProX573.2", respectivamente) en explantes de retina humana. Las **FIG. 11A-11B** son gráficos que muestran el porcentaje de transducción de conos (**FIG. 11A**) en explantes de retina humana y la función (capacidad de respuesta a la luz) (**FIG. 11B**) en explantes de retina humana para vectores optogenéticos impulsados por ProA7 y Pro572.2. **La FIG. 11C** muestra que la construcción impulsada por Pro573.2 produjo respuestas a la luz significativamente más fuertes en la retina humana, en comparación con la construcción impulsada por ProA7. **La FIG. 11D** muestra que la construcción impulsada por Pro573.2 dio como resultado un mayor porcentaje de células con respuesta a la luz. **La FIG. 11E** muestra que el porcentaje de conos que fueron transducidos con vectores optogenéticos que contenían ProA7 o Pro573.2 fue similar.

[0072] Las FIG. 12A y 12B muestran la sensibilidad a la luz y el porcentaje de células sensibles a la luz en explantes de retina humana de tres donantes transducidos con AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH poliA. La **FIG. 12A** es un gráfico que muestra el índice de sensibilidad a la luz. La **FIG. 12B** es un gráfico que muestra el porcentaje de células sensibles a la luz en el explante.

[0073] Las FIG. 13A y 13B muestran que la transducción de explantes de retina humana con AAV de AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH poliA produjo una mejor respuesta a la luz en comparación con AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poliA. La construcción impulsada por Pro573.2 impulsa respuestas a la luz significativamente más fuertes (**FIG. 13A**) y es más sensible (la curva se desplaza hacia la izquierda con la construcción impulsada por el promotor Pro573.2) (**FIG. 13B**).

[0074] Las FIG. 14A-14B muestran las respuestas a la luz y el porcentaje de células sensibles a la luz en muestras de tejido de control, agudo y de ampolla de la retina de macaco tras la inyección subretiniana del vector AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH poliA. "Aguda" significa retina recién disecada, donde se pueden medir las respuestas normales a la luz. Los fragmentos de tejido de "control" y de "ampolla" se cultivaron para eliminar las respuestas normales a la luz antes del análisis. El "control" es de una zona no tratada de la retina y, tal como se esperaba, prácticamente no mostró respuesta a la luz. La "ampolla" es de una zona tratada de la retina y mostraba una respuesta a la luz. **La FIG. 14C** muestra que se detectó toda la diversidad de respuestas a la luz en la muestra de ampolla tratada (5

clases de células) tras la transducción del vector AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH PolIA.

[0075] La FIG. 15. muestra las respuestas a la luz de ratones rd1 ciegos a los que se les inyectó AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poli A. Las pocas células sensibles a la luz en el control pueden representar células intrínsecamente fotosensibles en la retina.

5 **[0076] La FIG. 16.** es un gráfico que muestra los niveles de expresión de GFP en organoides de retina humana tras la transducción con vectores de AAV5 y AAVPhP.eB que codifican GFP bajo el control de diferentes promotores y a una dosis de $1E10$ u $1E11$ de genomas víricos (v.g) por pocillo. Los vectores analizados fueron: AAVPhP.eB-ProA7-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-ProSC-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-2xProSC-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-3xProSC-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-4xProSC-EGFP-WPRE,
10 AAV5-ProA330-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-2xmin330-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-3xmin330-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-4xmin330-EGFP-WPRE, AAVPhP.eB-330-3del1del5-EGFP-WPRE y AAVPhP.eB-3del1del6-EGFP-WPRE. Los controles negativos no incluyen AAV (Ctrl-noAAV) y AAV5-noPro-EGFP-WPRE (Ctrl-noP).

[0077] Las FIG. 17A y 17B muestran el etiquetado de cono y la especificidad de cono para construcciones bajo el control de los promotores ProA7 o 4xProSC. La **FIG. 17A** es un gráfico de cuantificación de la expresión en secciones transversales de organoides de retina humana transducidos con AAVPhP.eB-ProA7-EGFP-WPRE o AAVPhP.eB-4xProSC-EGFP-WPRE. Se muestra la cuantificación de la densidad de células GFP+ como porcentaje de la densidad de fotorreceptores de cono. La **FIG. 17B** es un gráfico de cuantificación de la especificidad de diana de AAV, que muestra el
20 porcentaje de tipos o clases de células principales (círculo) y secundarias (cuadrado) entre las células que expresan GFP en organoides transducidos por AAVPhP.eB-ProA7-EGFP-WPRE o AAVPhP.eB-4xProSC-EGFP-WPRE.

[0078] La FIG. 18 muestra imágenes de microscopio confocal de disco giratorio de secciones transversales de organoides de retina humana transducidos con AAVPhP.eB-ProSC-EGFP-WPRE y
25 AAVPhP.eB-4xProSC-EGFP-WPRE. Izquierda: GFP (verde). Centro-izquierda, inmunotinción con marcador de cono CAR (magenta). Centro-derecha, inmunotinción con un marcador de bastón NRL (azul), GFP y marcador de cono (solapamiento de señal visible en blanco). Derecha: GFP y marcador de cono y tinción nuclear (Hoechst, blanco).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

30 **[0079]** La descripción se relaciona con un método optogenético que restaura la fotosensibilidad en células de cono humano inactivas. El método descrito en el presente documento es contrario al mecanismo natural de fotostimulación de células de cono humanas, que se hiperpolarizan tras la fotostimulación. Como se describe y se ejemplifica en el presente documento, se han desarrollado construcciones optogenéticas que causan despolarización tras la fotoestimulación de las células de cono

y se ha mostrado inesperadamente que restauran la fotosensibilidad en las células de cono inactivas. De hecho, el grado de fotosensibilidad y despolarización de las células de cono es suficiente para causar también picos de corriente modulados por luz en las células ganglionares de la retina (RGC) en dirección 3', que son bien conocidas por transmitir información visual al cerebro a través de potenciales de acción.

5 Por consiguiente, esta descripción se relaciona con construcciones de ácido nucleico y vectores víricos que comprenden construcciones optogenéticas despolarizantes que comprenden una proteína optogenética despolarizante, preferentemente una proteína de canal iónico activada por luz. Los ácidos nucleicos incluyen elementos de control de expresión (por ejemplo, promotor, elementos reguladores en cis) que hacen que la proteína optogenética despolarizante se exprese específicamente en células de
10 cono humano transducidas a un nivel suficiente para restaurar la sensibilidad a la luz en las células de cono humano. También se describen combinaciones preferidas de elementos de control de expresión, proteínas optogenéticas y vectores víricos, por ejemplo, cápsides de AAV, que proporcionan la administración y expresión selectivas de las proteínas optogenéticas en células de cono humanas.

[0080] Como se describió anteriormente, los conocimientos habituales en el campo sostienen que un
15 método optogenético para restaurar la fotosensibilidad de los fotorreceptores, tales como las células de cono, debe centrarse en recrear el proceso fisiológico normal de fotoactivación de las células de cono, que en su estado normal y sano se hiperpolarizan tras la fotoestimulación. Choung et al., (2014), Nature Neuroscience, 17, 1123-1129; Carter y Lecea (2011), Trends Mol. Med., 17(4):197-206; Simon et al., (2020), BBRC, 527(2):325-330. Los inventores procedieron de forma contraria a los conocimientos
20 habituales y descubrieron sorprendentemente que, en lugar de recapitular el mecanismo de hiperpolarización inducida por luz de las células de cono sanas normales, la fotosensibilidad y la transducción de señales inducida por luz a través de la RGC pueden lograrse en células de cono humano utilizando una proteína de canal iónico despolarizante activada por luz. Los inventores hallaron que todos los tipos de respuestas de las células ganglionares que están presentes en la retina humana normal
25 (Cowan C et al. (2020) Cell 182(6) 1623-1640) se recapitulan en retinas tratadas optogenéticamente mediante canales despolarizantes. De manera importante e inesperada, la proteína optogenética despolarizante puede generar una corriente despolarizante que es lo suficientemente potente como para generar picos de corriente en RGC, lo que puede producir la restauración de la visión en seres humanos. El método de despolarización descrito en el presente documento es diferente y opuesto al mecanismo
30 de hiperpolarización de la fotopercepción en fotorreceptores humanos sanos.

[0081] Como se describe en el presente documento, los inventores también descubrieron sorprendentemente que la combinación de ciertos elementos reguladores y una proteína optogenética despolarizante específica (y opcionalmente una molécula indicadora) proporciona una expresión y una sensibilidad a la luz mejoradas o superiores en los conos humanos transducidos.

[0082] Esta descripción se relaciona con ácidos nucleicos que comprenden i) un promotor como se describe en el presente documento, ii) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante, preferentemente ReaChR, y opcionalmente una molécula indicadora, preferentemente Citrina, y iii) un elemento regulador posterior a la transcripción vírica (PRE), preferentemente el PRE del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) y iv) opcionalmente un intrón sintético. El promotor, secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y PRE están unidos operativamente.

[0083] Generalmente, el promotor, en el contexto de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento, proporciona expresión selectiva en fotorreceptores de cono, preferentemente fotorreceptores de cono humano.

[0084] En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor de ProA7 que tiene SEQ ID NO: 2, o una variante de este, incluido un fragmento funcional de este. El fragmento funcional puede ser una versión truncada de ProA7 que comprende de aproximadamente 150 a 499 nucleótidos de SEQ ID NO: 2, tales como de aproximadamente 150 a 499 nucleótidos del extremo 3' de SEQ ID NO: 2.

[0085] En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor PR1.7 que tiene SEQ ID NO: 22, o una variante de este, incluido un fragmento funcional de este.

[0086] En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor hG1.7 que tiene SEQ ID NO: 23, o una variante de este, incluido un fragmento funcional de este.

[0087] En algunas modalidades, el promotor puede ser un promotor híbrido que comprende un componente derivado de ProA7 que tiene SEQ ID NO: 2, o una variante de este, que incluye un fragmento funcional de este, tal como una versión truncada de SEQ ID NO: 2 que comprende de aproximadamente 150 a 499 nucleótidos, tal como de aproximadamente 150 a 499 nucleótidos del extremo 3' de SEQ ID NO: 2. El promotor híbrido también comprende un componente derivado del promotor específico de bastón que tiene SEQ ID NO: 10, o una variante de este, incluido un fragmento funcional de este. El fragmento funcional puede comprender de aproximadamente 370 a 999 nucleótidos de SEQ ID NO: 10, tal como de aproximadamente 370 a 999 nucleótidos del extremo 3' de SEQ ID NO: 10 o de aproximadamente 895 a 999 nucleótidos del extremo 5' de SEQ ID NO: 10. De manera similar, el promotor híbrido puede incluir otros promotores específicos de cono o una variante de estos, que incluye un fragmento funcional de estos, si se desea, y un componente derivado de promotor específico de bastón, tal como SEQ ID NO: 10 o una variante, que incluye un fragmento funcional de estos.

[0088] Un ácido nucleico preferido comprende un promotor ProA7, una proteína optogenética ReaChR y opcionalmente Citrina como molécula indicadora y WPRE. Preferentemente, el ácido nucleico también incluye una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación adecuada (poliA, tal como la poliA de la hormona de crecimiento humano (hGH)) que es 3' del WPRE. Cada una de las

secuencias de nucleótidos está unida operativamente. El ácido nucleico puede comprender además una secuencia de repetición terminal invertida (ITR), por ejemplo, una ITR de AAV. Por ejemplo, el ácido nucleico puede incluir una ITR 5' de AAV del promotor y una ITR 3' de AAV del WPRE o preferentemente 3' de la señal de PoliA. Si se desea, el ácido nucleico puede codificar además una proteína de la cápside de AAV.

[0089] La secuencia de ácido nucleico que codifica la proteína optogenética despolarizante puede expresarse (transcribirse y traducirse) y la proteína codificada localizarse en la membrana celular de la célula de cono humano cuando se introduce en una célula de cono humano. La proteína optogenética despolarizante puede mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz. La despolarización de las células de cono humano puede inducir picos de corriente impulsados por luz en RGC. Los picos pueden ser similares o comparables a los picos de RGC impulsados por luz en una retina humana funcional con células de cono sanas. El pico de RGC impulsado por luz puede medirse utilizando, por ejemplo, una matriz multielectrodo.

[0090] Esta descripción se relaciona además con los métodos de uso del ácido nucleico en el tratamiento de la enfermedad, las afecciones y los trastornos asociados con la enfermedad de la retina y la restauración de la visión.

[0091] También se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden el ácido nucleico que codifica la construcción optogenética, así como vectores de expresión recombinantes y células hospedadoras para elaborar las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento.

[0092] En el presente documento se describen en detalle ciertas modalidades ilustrativas y preferidas. Las modalidades dentro de la memoria descriptiva no deben interpretarse como una limitación del alcance de la descripción.

A. Promotor

a. ProA7 y variantes, fragmentos y truncamientos de este

[0093] Como se describe en el presente documento, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica un promotor ProA7, o una variante, fragmento o truncamiento de este.

[0094] Se sabe que el promotor ProA7 es útil para impulsar una alta expresión de los genes deseados en una variedad de especies, tejidos y tipos de células. Por ejemplo, los inventores demostraron que el promotor ProA7 por sí solo puede impulsar la expresión en células de cono de fotorreceptor de ratón y una variedad de tipos de células humanas, lo que incluye impulsar preferentemente la expresión en células de cono humano y no en otras células de la retina. Ver, por ejemplo, Jüttner et al. Nature Neuroscience 22,1345-1356 (2019). Sin embargo, los inventores descubrieron sorprendentemente que el promotor ProA7 por sí solo no impulsaba la expresión de la proteína optogenética despolarizante en

las células de cono de fotorreceptor humano. Sorprendentemente, los inventores descubrieron que el promotor ProA7 en combinación con un elemento regulador posterior a la transcripción (PRE), preferentemente el PRE del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), puede impulsar la expresión en las células de cono de fotorreceptor humano. También se halló que la proteína optogenética despolarizante particular, en combinación con ProA7 y el PRE (por ejemplo, WPRE), influye en los niveles de expresión.

[0095] El promotor ProA7 descrito en el presente documento tiene especificidad para las células de cono humano e impulsa altos niveles de expresión en las células de cono, por ejemplo, células de cono que están inactivas y ya no responden a la luz. El promotor ProA7 puede tener actividad promotora en células de cono humano en explantes de retina. En algunos casos, el promotor ProA7 no tiene una actividad promotora sustancial en otras células de la retina humana, tales como las células de bastón (por ejemplo, se observa menos de aproximadamente 10 % de actividad de promotor en células que no son de cono).

[0096] Esta descripción se relaciona con promotores sintéticos que son específicos de cono y pueden impulsar la expresión de un ácido nucleico deseado (por ejemplo, un transgen) en células de fotorreceptores de cono. Los promotores sintéticos pueden incluir un primer componente (una primera secuencia de nucleótidos) que se deriva de un promotor específico de cono, tal como SEQ ID NO: 2, y un segundo componente (una segunda secuencia de nucleótidos) que se deriva de un promotor específico de bastón, tal como SEQ ID NO: 10, con el primer y el segundo componentes operativamente unidos. Los inventores han descubierto sorprendentemente que tales promotores sintéticos son inesperadamente específicos de cono, y han aumentado la actividad promotora en las células de cono humano en relación con el promotor específico de cono del que se deriva el primer componente (primera secuencia de nucleótidos) (por ejemplo, SEQ ID NO: 2).

[0097] El término "específico de cono", como se utiliza en el presente documento, describe un promotor que tiene actividad de promotor en fotorreceptores de cono humano que es al menos aproximadamente 90 % selectiva para células de cono humano sobre células de bastón humano. Por ejemplo, el promotor puede tener al menos aproximadamente 90 % de selectividad, al menos aproximadamente 91 % de selectividad, al menos aproximadamente 92 % de selectividad, al menos aproximadamente 93 % de selectividad, al menos aproximadamente 94 % de selectividad, al menos aproximadamente 95 % de selectividad, al menos aproximadamente 96 % de selectividad, al menos aproximadamente 97 % de selectividad, al menos aproximadamente 98 % de selectividad, al menos aproximadamente 99 % de selectividad, o una selectividad de 100 % para las células de cono sobre las células de bastón. La selectividad de un promotor en fotorreceptores de cono humano en relación con otras células, tales como fotorreceptores de bastón humano, puede determinarse utilizando métodos adecuados que sean bien

conocidos por un experto en la técnica. En un método preferido, un organoide de retina o tejido de retina que contiene células de cono y de bastón se transduce con una construcción de ácido nucleico que contiene el promotor operativamente unido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula indicadora, tal como tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente cian, proteína fluorescente roja o una variante funcional de esta; los organoides se seccionan y se inmunotiñeron para identificar células de cono y/o células de bastón utilizando un anticuerpo específico de tipo de célula (por ejemplo, anti-arrestina de cono humano para células de cono, anti-rodopsina humana para células de bastón); la actividad del promotor se evalúa contando las células que expresan la molécula indicadora; y se determinan las fracciones de células que expresan el indicador que están coetiquetadas con cada anticuerpo específico de tipo de célula. La especificidad de los conos se calcula como la fracción o el porcentaje de células totales que expresan el indicador y que son células de cono.

[0098] Los inventores han observado que los promotores sintéticos específicos de cono descritos en el presente documento son específicos de cono en seres humanos y al menos en una especie de primate no humano (macacos). Los promotores pueden tener una selectividad menor para las células de cono de mamíferos no primates.

[0099] El término "específico de bastón", como se utiliza en el presente documento, describe un promotor que tiene actividad de promotor en fotorreceptores de bastón humano que es al menos aproximadamente 90 % selectiva para células de bastón humano sobre células de cono humano. Por ejemplo, el promotor puede tener al menos aproximadamente 90 % de selectividad, al menos aproximadamente 91 % de selectividad, al menos aproximadamente 92 % de selectividad, al menos aproximadamente 93 % de selectividad, al menos aproximadamente 94 % de selectividad, al menos aproximadamente 95 % de selectividad, al menos aproximadamente 96 % de selectividad, al menos aproximadamente 97 % de selectividad, al menos aproximadamente 98 % de selectividad, al menos aproximadamente 99 % de selectividad, o 100 % de selectividad para las células de bastón sobre las células de cono. La selectividad de un promotor en fotorreceptores de bastón humano en relación con otras células, tales como fotorreceptores de cono humano, puede determinarse utilizando métodos adecuados que sean bien conocidos por un experto en la técnica. En un método preferido, un organoide de retina o tejido de retina que contiene células de bastón y de cono se transduce con una construcción de ácido nucleico que contiene el promotor operativamente unido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula indicadora, tal como tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente cian, proteína fluorescente roja o una variante funcional de esta; los organoides se seccionan y se inmunotiñeron para identificar células de bastón y/o células de cono utilizando un anticuerpo específico de tipo de célula (por ejemplo, anti-

arrestina de cono humano para células de cono, anti-rodopsina humana para células de bastón); la actividad del promotor se evalúa contando las células que expresan la molécula indicadora; y se determinan las fracciones de células que expresan el indicador que están coetiquetadas con cada anticuerpo específico de tipo de célula. La especificidad de los bastones se calcula como la fracción o el porcentaje de células totales que expresan el indicador y que son células de bastones.

[0100] El nivel de actividad del promotor en un tipo de célula de interés puede determinarse transduciendo una población adecuada de células (por ejemplo, un organoide retiniano humano) con una construcción de ácido nucleico que contiene el promotor unido operativamente a una secuencia de ácido nucleico que codifica una molécula indicadora, tal como tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente cian, proteína fluorescente roja o una variante funcional de estas; los organoides se seccionan y se inmunotiñen para identificar células del tipo de célula de interés utilizando un anticuerpo específico del tipo de célula (por ejemplo, anti-cono-arrestina humana para células de cono, anti-rodopsina humana para células de bastón); contando el número de células del tipo de célula de interés; y contando el número de células del tipo de célula de interés que expresa la molécula indicadora. La actividad de promotor en las células del tipo celular de interés se calcula como la fracción o porcentaje de células del tipo celular de interés que expresan la molécula indicadora.

[0101] Un promotor que comprende el promotor ProA7 o una variante, fragmento o truncamiento de este puede estar operativamente unido a la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína optogenética despolarizante. El promotor ProA7 o una variante, fragmento o truncamiento de este puede unirse operativamente a una molécula indicadora, si se desea. El promotor ProA7 o una variante, fragmento o truncamiento de este puede contener secuencias transcripcionales que median la expresión de la proteína optogenética despolarizante.

[0102] El promotor ProA7 se ha descrito en la publicación internacional núm. WO2017046084. Generalmente, el promotor ProA7 tiene una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 2. El promotor ProA7 puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2. El promotor ProA7 puede tener una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 81 %, al menos aproximadamente 82 %, al menos aproximadamente 83 %, al menos aproximadamente 84 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 86 %, al menos aproximadamente 87 %, al menos aproximadamente 88 %, al menos aproximadamente 89 %, al menos

aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2.

- 5 **[0103]** Si se desea, el promotor puede ser una variante de ProA7 de SEQ ID NO: 2 que conserva la actividad promotora. El promotor ProA7 variante puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en comparación con SEQ ID NO: 2.

- [0104]** La variante de ProA7 puede ser una forma trunca del promotor ProA7 (por ejemplo, puede contener menos de 500 nt de ProA7, debido a la deleción de nucleótidos en el extremo 5'). Un promotor ProA7 trunca puede comprender una secuencia de al menos aproximadamente 150 nucleótidos, y preferentemente tendrá al menos aproximadamente 70 % o más de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2 en toda la longitud de la secuencia variante. Por ejemplo, la variante de ProA7 puede incluir un truncamiento en 5' de ProA7, la secuencia de la variante puede ser sustancialmente la misma que SEQ ID NO: 2 en toda la longitud de la variante, o al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % idéntica a SEQ ID NO: 2 en toda la longitud de la variante.

[0105] Un promotor ProA7 trunca con un truncamiento de 5' de ProA7 puede comprender cualquier número de nucleótidos de aproximadamente 150 a 499 (es decir, uno menos que la longitud de SEQ ID NO: 2). Por ejemplo, la secuencia de nucleótidos de una variante de Pro7 trunca en 5' puede ser la misma que la de los nucleótidos 386-500 de SEQ ID NO: 2, o puede ser la misma que la de los

nucleótidos 2-500 de SEQ ID NO: 2.

[0106] En algunas modalidades, el promotor ProA7 truncado en 5' puede contener aproximadamente 150 nt, aproximadamente 151 nt, aproximadamente 152 nt, aproximadamente 153 nt, aproximadamente 154 nt, aproximadamente 155 nt, aproximadamente 156 nt, aproximadamente 157 nt, aproximadamente 158 nt, aproximadamente 159 nt, aproximadamente 160 nt, aproximadamente 161 nt, aproximadamente 162 nt, aproximadamente 163 nt, aproximadamente 164 nt, aproximadamente 165 nt, aproximadamente 166 nt, aproximadamente 167 nt, aproximadamente 168 nt, aproximadamente 169 nt, aproximadamente 170 nt, aproximadamente 171 nt, aproximadamente 172 nt, aproximadamente 173 nt, aproximadamente 174 nt, aproximadamente 175 nt, aproximadamente 176 nt, aproximadamente 177 nt, aproximadamente 178 nt, aproximadamente 179 nt, aproximadamente 180 nt, aproximadamente 181 nt, aproximadamente 182 nt, aproximadamente 183 nt, aproximadamente 184 nt, aproximadamente 185 nt, aproximadamente 186 nt, aproximadamente 187 nt, aproximadamente 188 nt, aproximadamente 189 nt, aproximadamente 190 nt, aproximadamente 191 nt, aproximadamente 192 nt, aproximadamente 193 nt, aproximadamente 194 nt, aproximadamente 195 nt, aproximadamente 196 nt, aproximadamente 197 nt, aproximadamente 198 nt, aproximadamente 199 nt, aproximadamente 200 nt, aproximadamente 201 nt, aproximadamente 202 nt, aproximadamente 203 nt, aproximadamente 204 nt, aproximadamente 205 nt, aproximadamente 206 nt, aproximadamente 207 nt, aproximadamente 208 nt, aproximadamente 209 nt, aproximadamente 210 nt, aproximadamente 211 nt, aproximadamente 212 nt, aproximadamente 213 nt, aproximadamente 214 nt, aproximadamente 215 nt, aproximadamente 216 nt, aproximadamente 217 nt, aproximadamente 218 nt, aproximadamente 219 nt, aproximadamente 220 nt, aproximadamente 221 nt, aproximadamente 222 nt, aproximadamente 223 nt, aproximadamente 224 nt, aproximadamente 225 nt, aproximadamente 226 nt, aproximadamente 227 nt, aproximadamente 228 nt, aproximadamente 229 nt, aproximadamente 230 nt, aproximadamente 231 nt, aproximadamente 232 nt, aproximadamente 233 nt, aproximadamente 234 nt, aproximadamente 235 nt, aproximadamente 236 nt, aproximadamente 237 nt, aproximadamente 238 nt, aproximadamente 239 nt, aproximadamente 240 nt, aproximadamente 241 nt, aproximadamente 242 nt, aproximadamente 243 nt, aproximadamente 244 nt, aproximadamente 245 nt, aproximadamente 246 nt, aproximadamente 247 nt, aproximadamente 248 nt, aproximadamente 249 nt, aproximadamente 250 nt, aproximadamente 251 nt, aproximadamente 252 nt, aproximadamente 253 nt, aproximadamente 254 nt, aproximadamente 255 nt, aproximadamente 256 nt, aproximadamente 257 nt, aproximadamente 258 nt, aproximadamente 259 nt, aproximadamente 260 nt, aproximadamente 261 nt, aproximadamente 262 nt, aproximadamente 263 nt, aproximadamente 264 nt, aproximadamente 265 nt, aproximadamente 266 nt, aproximadamente 267 nt, aproximadamente 268 nt, aproximadamente 269 nt, aproximadamente 270 nt, aproximadamente 271 nt, aproximadamente 272 nt, aproximadamente 273 nt, aproximadamente 274 nt, aproximadamente 275 nt, aproximadamente 276 nt, aproximadamente 277 nt, aproximadamente

[illegible]

414 nt, aproximadamente 415 nt, aproximadamente 416 nt, aproximadamente 417 nt, aproximadamente 418 nt, aproximadamente 419 nt, aproximadamente 420 nt, aproximadamente 421 nt, aproximadamente 422 nt, aproximadamente 423 nt, aproximadamente 424 nt, aproximadamente 425 nt, aproximadamente 426 nt, aproximadamente 427 nt, aproximadamente 428 nt, aproximadamente 429 nt, aproximadamente 430 nt, aproximadamente 431 nt, aproximadamente 432 nt, aproximadamente 433 nt, aproximadamente 434 nt, aproximadamente 435 nt, aproximadamente 436 nt, aproximadamente 437 nt, aproximadamente 438 nt, aproximadamente 439 nt, aproximadamente 440 nt, aproximadamente 441 nt, aproximadamente 442 nt, aproximadamente 443 nt, aproximadamente 444 nt, aproximadamente 445 nt, aproximadamente 446 nt, aproximadamente 447 nt, aproximadamente 448 nt, aproximadamente 449 nt, aproximadamente 450 nt, aproximadamente 451 nt, aproximadamente 452 nt, aproximadamente 453 nt, aproximadamente 454 nt, aproximadamente 455 nt, aproximadamente 456 nt, aproximadamente 457 nt, aproximadamente 458 nt, aproximadamente 459 nt, aproximadamente 460 nt, aproximadamente 461 nt, aproximadamente 462 nt, aproximadamente 463 nt, aproximadamente 464 nt, aproximadamente 465 nt, aproximadamente 466 nt, aproximadamente 467 nt, aproximadamente 468 nt, aproximadamente 469 nt, aproximadamente 470 nt, aproximadamente 471 nt, aproximadamente 472 nt, aproximadamente 473 nt, aproximadamente 474 nt, aproximadamente 475 nt, aproximadamente 476 nt, aproximadamente 477 nt, aproximadamente 478 nt, aproximadamente 479 nt, aproximadamente 480 nt, aproximadamente 481 nt, aproximadamente 482 nt, aproximadamente 483 nt, aproximadamente 484 nt, aproximadamente 485 nt, aproximadamente 486 nt, aproximadamente 487 nt, aproximadamente 488 nt, aproximadamente 489 nt, aproximadamente 490 nt, aproximadamente 491 nt, aproximadamente 492 nt, aproximadamente 493 nt, aproximadamente 494 nt, aproximadamente 495 nt, aproximadamente 496 nt, aproximadamente 497 nt, aproximadamente 498 nt, o aproximadamente 499 nt de SEQ ID NO: 2, tal como del extremo 3' de SEQ ID NO: 2.

[0107] El promotor ProA7 truncado (por ejemplo, truncado en 5') puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % o más de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 2 en toda la longitud del promotor ProA7 truncado. Por ejemplo, la variante de ProA7 puede incluir un truncamiento en 5', y la secuencia de la variante puede ser sustancialmente la misma que SEQ ID NO: 2 en toda la longitud de la variante, o al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos

aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % idéntica a SEQ ID NO: 2 en toda la longitud de la variante.

[0108] El promotor ProA7 truncado puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en relación con una secuencia alineada de la misma longitud de SEQ ID NO: 2.

[0109] Un promotor ProA7 truncado ilustrativo adecuado para su uso en las construcciones de esta descripción puede comprender una secuencia de aproximadamente 395 nt que tiene al menos aproximadamente 70 % o más de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 2 a lo largo de los 395 nt. Por ejemplo, el promotor ProA7 truncado puede comprender SEQ ID NO: 24.

[0110] Un promotor ProA7 truncado ilustrativo adecuado para su uso en las construcciones de esta descripción puede comprender una secuencia de aproximadamente 290 nt que tiene al menos aproximadamente 70 % o más de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 2 a lo largo de los 290 nt. Por ejemplo, el promotor ProA7 truncado puede comprender SEQ ID NO: 25.

[0111] Un promotor ProA7 truncado ilustrativo adecuado para su uso en las construcciones de esta descripción puede comprender una secuencia de aproximadamente 185 nt que tiene al menos 70 % o más de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 2 a lo largo de los 185 nt. Por ejemplo, el promotor ProA7 truncado puede comprender SEQ ID NO: 26. El promotor de SEQ ID NO: 26 se denomina ProA7 5'3 o ProSC.

[0112] Un promotor ProA7 truncado ilustrativo adecuado para su uso en las construcciones de esta descripción puede comprender una secuencia de aproximadamente 150 nt que tiene al menos 70 % o más de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 2 a lo largo de los 150 nt. Por ejemplo, el promotor ProA7 truncado puede comprender SEQ ID NO: 27.

[0113] En algunas modalidades, el promotor contiene un ProA7 o un ProA7 truncado que comprende SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 27. Como se describe con más detalle en el presente documento, si se desea, el promotor ProA7, fragmento o variante puede utilizarse como una sola copia o como múltiples copias de la secuencia de promotor. En algunas modalidades, el promotor puede comprender dos o más componentes derivados de ProA7, que sean iguales o diferentes, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 10 copias de la misma secuencia o de secuencias diferentes. Tales como una a aproximadamente 10 copias (es decir, una, dos, tres, cuatro,

cinco, seis, siete, ocho, nueve o aproximadamente 10 copias) de SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26 o SEQ ID NO: 27 o cualquier combinación de estas. En modalidades, el promotor específico de cono contiene una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o aproximadamente 10 copias de SEQ ID NO: 26.

- 5 **[0114]** Los promotores ProA7 y ProA7 truncados son adecuados para su inclusión en un ácido nucleico de la descripción.

b. PR1.7, hG1.7 y variantes, fragmentos y truncamientos de este

- [0115]** Otros promotores adecuados incluyen un promotor PR1.7 que comprende SEQ ID NO: 22, o una secuencia que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 22. El promotor PR1.7 puede tener una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 22.

- [0116]** El promotor PR1.7 puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en relación con una secuencia alineada de la misma longitud de SEQ ID NO: 22.

- [0117]** La variante de PR1.7 puede ser una forma truncada del promotor PR1.7 (por ejemplo, puede contener menos de 1724 nt de PR1.7, debido a la delección de nucleótidos en el extremo 5'). Un promotor PR1.7 truncado puede comprender una secuencia de al menos aproximadamente 150 nucleótidos, y preferentemente tendrá al menos aproximadamente 70 % o más de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 22 en toda la longitud de la secuencia variante. Por ejemplo, la variante de PR1.7 puede incluir un truncamiento de PR1.7, la secuencia de la variante puede ser sustancialmente la misma que SEQ ID

NO: 22 en toda la longitud de la variante, o al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % idéntica a SEQ ID NO: 22 en toda la longitud de la variante.

[0118] Un promotor PR1.7 truncado puede comprender cualquier número de nucleótidos de aproximadamente 150 a 1723 (es decir, uno menos que la longitud de SEQ ID NO: 22).

[0119] En algunas modalidades, el promotor PR1.7 truncado puede contener aproximadamente 150 nt, aproximadamente 151 nt, aproximadamente 152 nt, aproximadamente 153 nt, aproximadamente 154 nt, aproximadamente 155 nt, aproximadamente 156 nt, aproximadamente 157 nt, aproximadamente 158 nt, aproximadamente 159 nt, aproximadamente 160 nt, aproximadamente 161 nt, aproximadamente 162 nt, aproximadamente 163 nt, aproximadamente 164 nt, aproximadamente 165 nt, aproximadamente 166 nt, aproximadamente 167 nt, aproximadamente 168 nt, aproximadamente 169 nt, aproximadamente 170 nt, aproximadamente 171 nt, aproximadamente 172 nt, aproximadamente 173 nt, aproximadamente 174 nt, aproximadamente 175 nt, aproximadamente 176 nt, aproximadamente 177 nt, aproximadamente 178 nt, aproximadamente 179 nt, aproximadamente 180 nt, aproximadamente 181 nt, aproximadamente 182 nt, aproximadamente 183 nt, aproximadamente 184 nt, aproximadamente 185 nt, aproximadamente 186 nt, aproximadamente 187 nt, aproximadamente 188 nt, aproximadamente 189 nt, aproximadamente 190 nt, aproximadamente 191 nt, aproximadamente 192 nt, aproximadamente 193 nt, aproximadamente 194 nt, aproximadamente 195 nt, aproximadamente 196 nt, aproximadamente 197 nt, aproximadamente 198 nt, aproximadamente 199 nt, aproximadamente 200 nt, aproximadamente 201 nt, aproximadamente 202 nt, aproximadamente 203 nt, aproximadamente 204 nt, aproximadamente 205 nt, aproximadamente 206 nt, aproximadamente 207 nt, aproximadamente 208 nt, aproximadamente 209 nt, aproximadamente 210 nt, aproximadamente 211 nt, aproximadamente 212 nt, aproximadamente 213 nt, aproximadamente 214 nt, aproximadamente 215 nt, aproximadamente 216 nt, aproximadamente 217 nt, aproximadamente 218 nt, aproximadamente 219 nt, aproximadamente 220 nt, aproximadamente 221 nt, aproximadamente 222 nt, aproximadamente 223 nt, aproximadamente 224 nt, aproximadamente 225 nt, aproximadamente 226 nt,

[illegible]

aproximadamente 363 nt, aproximadamente 364 nt, aproximadamente 365 nt, aproximadamente 366 nt,
aproximadamente 367 nt, aproximadamente 368 nt, aproximadamente 369 nt, aproximadamente 370 nt,
aproximadamente 371 nt, aproximadamente 372 nt, aproximadamente 373 nt, aproximadamente 374 nt,
aproximadamente 375 nt, aproximadamente 376 nt, aproximadamente 377 nt, aproximadamente 378 nt,
5 aproximadamente 379 nt, aproximadamente 380 nt, aproximadamente 381 nt, aproximadamente 382 nt,
aproximadamente 383 nt, aproximadamente 384 nt, aproximadamente 385 nt, aproximadamente 386 nt,
aproximadamente 387 nt, aproximadamente 388 nt, aproximadamente 389 nt, aproximadamente 390 nt,
aproximadamente 391 nt, aproximadamente 392 nt, aproximadamente 393 nt, aproximadamente 394 nt,
aproximadamente 395 nt, aproximadamente 396 nt, aproximadamente 397 nt, aproximadamente 398 nt,
10 aproximadamente 399 nt, aproximadamente 400 nt, aproximadamente 401 nt, aproximadamente 402 nt,
aproximadamente 403 nt, aproximadamente 404 nt, aproximadamente 405 nt, aproximadamente 406 nt,
aproximadamente 407 nt, aproximadamente 408 nt, aproximadamente 409 nt, aproximadamente 410 nt,
aproximadamente 411 nt, aproximadamente 412 nt, aproximadamente 413 nt, aproximadamente 414 nt,
aproximadamente 415 nt, aproximadamente 416 nt, aproximadamente 417 nt, aproximadamente 418 nt,
15 aproximadamente 419 nt, aproximadamente 420 nt, aproximadamente 421 nt, aproximadamente 422 nt,
aproximadamente 423 nt, aproximadamente 424 nt, aproximadamente 425 nt, aproximadamente 426 nt,
aproximadamente 427 nt, aproximadamente 428 nt, aproximadamente 429 nt, aproximadamente 430 nt,
aproximadamente 431 nt, aproximadamente 432 nt, aproximadamente 433 nt, aproximadamente 434 nt,
aproximadamente 435 nt, aproximadamente 436 nt, aproximadamente 437 nt, aproximadamente 438 nt,
20 aproximadamente 439 nt, aproximadamente 440 nt, aproximadamente 441 nt, aproximadamente 442 nt,
aproximadamente 443 nt, aproximadamente 444 nt, aproximadamente 445 nt, aproximadamente 446 nt,
aproximadamente 447 nt, aproximadamente 448 nt, aproximadamente 449 nt, aproximadamente 450 nt,
aproximadamente 451 nt, aproximadamente 452 nt, aproximadamente 453 nt, aproximadamente 454 nt,
aproximadamente 455 nt, aproximadamente 456 nt, aproximadamente 457 nt, aproximadamente 458 nt,
25 aproximadamente 459 nt, aproximadamente 460 nt, aproximadamente 461 nt, aproximadamente 462 nt,
aproximadamente 463 nt, aproximadamente 464 nt, aproximadamente 465 nt, aproximadamente 466 nt,
aproximadamente 467 nt, aproximadamente 468 nt, aproximadamente 469 nt, aproximadamente 470 nt,
aproximadamente 471 nt, aproximadamente 472 nt, aproximadamente 473 nt, aproximadamente 474 nt,
aproximadamente 475 nt, aproximadamente 476 nt, aproximadamente 477 nt, aproximadamente 478 nt,
30 aproximadamente 479 nt, aproximadamente 480 nt, aproximadamente 481 nt, aproximadamente 482 nt,
aproximadamente 483 nt, aproximadamente 484 nt, aproximadamente 485 nt, aproximadamente 486 nt,
aproximadamente 487 nt, aproximadamente 488 nt, aproximadamente 489 nt, aproximadamente 490 nt,
aproximadamente 491 nt, aproximadamente 492 nt, aproximadamente 493 nt, aproximadamente 494 nt,
aproximadamente 495 nt, aproximadamente 496 nt, aproximadamente 497 nt, aproximadamente 498 nt,

[illegible]

[illegible]

aproximadamente 771 nt, aproximadamente 772 nt, aproximadamente 773 nt, aproximadamente 774 nt,
aproximadamente 775 nt, aproximadamente 776 nt, aproximadamente 777 nt, aproximadamente 778 nt,
aproximadamente 779 nt, aproximadamente 780 nt, aproximadamente 781 nt, aproximadamente 782 nt,
aproximadamente 783 nt, aproximadamente 784 nt, aproximadamente 785 nt, aproximadamente 786 nt,
5 aproximadamente 787 nt, aproximadamente 788 nt, aproximadamente 789 nt, aproximadamente 790 nt,
aproximadamente 791 nt, aproximadamente 792 nt, aproximadamente 793 nt, aproximadamente 794 nt,
aproximadamente 795 nt, aproximadamente 796 nt, aproximadamente 797 nt, aproximadamente 798 nt,
aproximadamente 799 nt, aproximadamente 800 nt, aproximadamente 801 nt, aproximadamente 802 nt,
aproximadamente 803 nt, aproximadamente 804 nt, aproximadamente 805 nt, aproximadamente 806 nt,
10 aproximadamente 807 nt, aproximadamente 808 nt, aproximadamente 809 nt, aproximadamente 810 nt,
aproximadamente 811 nt, aproximadamente 812 nt, aproximadamente 813 nt, aproximadamente 814 nt,
aproximadamente 815 nt, aproximadamente 816 nt, aproximadamente 817 nt, aproximadamente 818 nt,
aproximadamente 819 nt, aproximadamente 820 nt, aproximadamente 821 nt, aproximadamente 822 nt,
aproximadamente 823 nt, aproximadamente 824 nt, aproximadamente 825 nt, aproximadamente 826 nt,
15 aproximadamente 827 nt, aproximadamente 828 nt, aproximadamente 829 nt, aproximadamente 830 nt,
aproximadamente 831 nt, aproximadamente 832 nt, aproximadamente 833 nt, aproximadamente 834 nt,
aproximadamente 835 nt, aproximadamente 836 nt, aproximadamente 837 nt, aproximadamente 838 nt,
aproximadamente 839 nt, aproximadamente 840 nt, aproximadamente 841 nt, aproximadamente 842 nt,
aproximadamente 843 nt, aproximadamente 844 nt, aproximadamente 845 nt, aproximadamente 846 nt,
20 aproximadamente 847 nt, aproximadamente 848 nt, aproximadamente 849 nt, aproximadamente 850 nt,
aproximadamente 851 nt, aproximadamente 852 nt, aproximadamente 853 nt, aproximadamente 854 nt,
aproximadamente 855 nt, aproximadamente 856 nt, aproximadamente 857 nt, aproximadamente 858 nt,
aproximadamente 859 nt, aproximadamente 860 nt, aproximadamente 861 nt, aproximadamente 862 nt,
aproximadamente 863 nt, aproximadamente 864 nt, aproximadamente 865 nt, aproximadamente 866 nt,
25 aproximadamente 867 nt, aproximadamente 868 nt, aproximadamente 869 nt, aproximadamente 870 nt,
aproximadamente 871 nt, aproximadamente 872 nt, aproximadamente 873 nt, aproximadamente 874 nt,
aproximadamente 875 nt, aproximadamente 876 nt, aproximadamente 877 nt, aproximadamente 878 nt,
aproximadamente 879 nt, aproximadamente 880 nt, aproximadamente 881 nt, aproximadamente 882 nt,
aproximadamente 883 nt, aproximadamente 884 nt, aproximadamente 885 nt, aproximadamente 886 nt,
30 aproximadamente 887 nt, aproximadamente 888 nt, aproximadamente 889 nt, aproximadamente 890 nt,
aproximadamente 891 nt, aproximadamente 892 nt, aproximadamente 893 nt, aproximadamente 894 nt,
aproximadamente 895 nt, aproximadamente 896 nt, aproximadamente 897 nt, aproximadamente 898 nt,
aproximadamente 899 nt, aproximadamente 900 nt, aproximadamente 901 nt, aproximadamente 902 nt,
aproximadamente 903 nt, aproximadamente 904 nt, aproximadamente 905 nt, aproximadamente 906 nt,

aproximadamente 907 nt, aproximadamente 908 nt, aproximadamente 909 nt, aproximadamente 910 nt,
aproximadamente 911 nt, aproximadamente 912 nt, aproximadamente 913 nt, aproximadamente 914 nt,
aproximadamente 915 nt, aproximadamente 916 nt, aproximadamente 917 nt, aproximadamente 918 nt,
aproximadamente 919 nt, aproximadamente 920 nt, aproximadamente 921 nt, aproximadamente 922 nt,
5 aproximadamente 923 nt, aproximadamente 924 nt, aproximadamente 925 nt, aproximadamente 926 nt,
aproximadamente 927 nt, aproximadamente 928 nt, aproximadamente 929 nt, aproximadamente 930 nt,
aproximadamente 931 nt, aproximadamente 932 nt, aproximadamente 933 nt, aproximadamente 934 nt,
aproximadamente 935 nt, aproximadamente 936 nt, aproximadamente 937 nt, aproximadamente 938 nt,
aproximadamente 939 nt, aproximadamente 940 nt, aproximadamente 941 nt, aproximadamente 942 nt,
10 aproximadamente 943 nt, aproximadamente 944 nt, aproximadamente 945 nt, aproximadamente 946 nt,
aproximadamente 947 nt, aproximadamente 948 nt, aproximadamente 949 nt, aproximadamente 950 nt,
aproximadamente 951 nt, aproximadamente 952 nt, aproximadamente 953 nt, aproximadamente 954 nt,
aproximadamente 955 nt, aproximadamente 956 nt, aproximadamente 957 nt, aproximadamente 958 nt,
aproximadamente 959 nt, aproximadamente 960 nt, aproximadamente 961 nt, aproximadamente 962 nt,
15 aproximadamente 963 nt, aproximadamente 964 nt, aproximadamente 965 nt, aproximadamente 966 nt,
aproximadamente 967 nt, aproximadamente 968 nt, aproximadamente 969 nt, aproximadamente 970 nt,
aproximadamente 971 nt, aproximadamente 972 nt, aproximadamente 973 nt, aproximadamente 974 nt,
aproximadamente 975 nt, aproximadamente 976 nt, aproximadamente 977 nt, aproximadamente 978 nt,
aproximadamente 979 nt, aproximadamente 980 nt, aproximadamente 981 nt, aproximadamente 982 nt,
20 aproximadamente 983 nt, aproximadamente 984 nt, aproximadamente 985 nt, aproximadamente 986 nt,
aproximadamente 987 nt, aproximadamente 988 nt, aproximadamente 989 nt, aproximadamente 990 nt,
aproximadamente 991 nt, aproximadamente 992 nt, aproximadamente 993 nt, aproximadamente 994 nt,
aproximadamente 995 nt, aproximadamente 996 nt, aproximadamente 997 nt, aproximadamente 998 nt,
aproximadamente 999 nt, aproximadamente 1000 nt, aproximadamente 1001 nt, aproximadamente 1002
25 nt, aproximadamente 1003 nt, aproximadamente 1004 nt, aproximadamente 1005 nt, aproximadamente
1006 nt, aproximadamente 1007 nt, aproximadamente 1008 nt, aproximadamente 1009 nt,
aproximadamente 1010 nt, aproximadamente 1011 nt, aproximadamente 1012 nt, aproximadamente
1013 nt, aproximadamente 1014 nt, aproximadamente 1015 nt, aproximadamente 1016 nt,
aproximadamente 1017 nt, aproximadamente 1018 nt, aproximadamente 1019 nt, aproximadamente
30 1020 nt, aproximadamente 1021 nt, aproximadamente 1022 nt, aproximadamente 1023 nt,
aproximadamente 1024 nt, aproximadamente 1025 nt, aproximadamente 1026 nt, aproximadamente
1027 nt, aproximadamente 1028 nt, aproximadamente 1029 nt, aproximadamente 1030 nt,
aproximadamente 1031 nt, aproximadamente 1032 nt, aproximadamente 1033 nt, aproximadamente
1034 nt, aproximadamente 1035 nt, aproximadamente 1036 nt, aproximadamente 1037 nt,

aproximadamente 1038 nt, aproximadamente 1039 nt, aproximadamente 1040 nt, aproximadamente 1041 nt, aproximadamente 1042 nt, aproximadamente 1043 nt, aproximadamente 1044 nt, aproximadamente 1045 nt, aproximadamente 1046 nt, aproximadamente 1047 nt, aproximadamente 1048 nt, aproximadamente 1049 nt, aproximadamente 1050 nt, aproximadamente 1051 nt, 5 aproximadamente 1052 nt, aproximadamente 1053 nt, aproximadamente 1054 nt, aproximadamente 1055 nt, aproximadamente 1056 nt, aproximadamente 1057 nt, aproximadamente 1058 nt, aproximadamente 1059 nt, aproximadamente 1060 nt, aproximadamente 1061 nt, aproximadamente 1062 nt, aproximadamente 1063 nt, aproximadamente 1064 nt, aproximadamente 1065 nt, aproximadamente 1066 nt, aproximadamente 1067 nt, aproximadamente 1068 nt, aproximadamente 10 1069 nt, aproximadamente 1070 nt, aproximadamente 1071 nt, aproximadamente 1072 nt, aproximadamente 1073 nt, aproximadamente 1074 nt, aproximadamente 1075 nt, aproximadamente 1076 nt, aproximadamente 1077 nt, aproximadamente 1078 nt, aproximadamente 1079 nt, aproximadamente 1080 nt, aproximadamente 1081 nt, aproximadamente 1082 nt, aproximadamente 1083 nt, aproximadamente 1084 nt, aproximadamente 1085 nt, aproximadamente 1086 nt, 15 aproximadamente 1087 nt, aproximadamente 1088 nt, aproximadamente 1089 nt, aproximadamente 1090 nt, aproximadamente 1091 nt, aproximadamente 1092 nt, aproximadamente 1093 nt, aproximadamente 1094 nt, aproximadamente 1095 nt, aproximadamente 1096 nt, aproximadamente 1097 nt, aproximadamente 1098 nt, aproximadamente 1099 nt, aproximadamente 1100 nt, aproximadamente 1101 nt, aproximadamente 1102 nt, aproximadamente 1103 nt, aproximadamente 20 1104 nt, aproximadamente 1105 nt, aproximadamente 1106 nt, aproximadamente 1107 nt, aproximadamente 1108 nt, aproximadamente 1109 nt, aproximadamente 1110 nt, aproximadamente 1111 nt, aproximadamente 1112 nt, aproximadamente 1113 nt, aproximadamente 1114 nt, aproximadamente 1115 nt, aproximadamente 1116 nt, aproximadamente 1117 nt, aproximadamente 1118 nt, aproximadamente 1119 nt, aproximadamente 1120 nt, aproximadamente 1121 nt, 25 aproximadamente 1122 nt, aproximadamente 1123 nt, aproximadamente 1124 nt, aproximadamente 1125 nt, aproximadamente 1126 nt, aproximadamente 1127 nt, aproximadamente 1128 nt, aproximadamente 1129 nt, aproximadamente 1130 nt, aproximadamente 1131 nt, aproximadamente 1132 nt, aproximadamente 1133 nt, aproximadamente 1134 nt, aproximadamente 1135 nt, aproximadamente 1136 nt, aproximadamente 1137 nt, aproximadamente 1138 nt, aproximadamente 30 1139 nt, aproximadamente 1140 nt, aproximadamente 1141 nt, aproximadamente 1142 nt, aproximadamente 1143 nt, aproximadamente 1144 nt, aproximadamente 1145 nt, aproximadamente 1146 nt, aproximadamente 1147 nt, aproximadamente 1148 nt, aproximadamente 1149 nt, aproximadamente 1150 nt, aproximadamente 1151 nt, aproximadamente 1152 nt, aproximadamente 1153 nt, aproximadamente 1154 nt, aproximadamente 1155 nt, aproximadamente 1156 nt,

aproximadamente 1157 nt, aproximadamente 1158 nt, aproximadamente 1159 nt, aproximadamente 1160 nt, aproximadamente 1161 nt, aproximadamente 1162 nt, aproximadamente 1163 nt, aproximadamente 1164 nt, aproximadamente 1165 nt, aproximadamente 1166 nt, aproximadamente 1167 nt, aproximadamente 1168 nt, aproximadamente 1169 nt, aproximadamente 1170 nt, 5 aproximadamente 1171 nt, aproximadamente 1172 nt, aproximadamente 1173 nt, aproximadamente 1174 nt, aproximadamente 1175 nt, aproximadamente 1176 nt, aproximadamente 1177 nt, aproximadamente 1178 nt, aproximadamente 1179 nt, aproximadamente 1180 nt, aproximadamente 1181 nt, aproximadamente 1182 nt, aproximadamente 1183 nt, aproximadamente 1184 nt, aproximadamente 1185 nt, aproximadamente 1186 nt, aproximadamente 1187 nt, aproximadamente 10 1188 nt, aproximadamente 1189 nt, aproximadamente 1190 nt, aproximadamente 1191 nt, aproximadamente 1192 nt, aproximadamente 1193 nt, aproximadamente 1194 nt, aproximadamente 1195 nt, aproximadamente 1196 nt, aproximadamente 1197 nt, aproximadamente 1198 nt, aproximadamente 1199 nt, aproximadamente 1200 nt, aproximadamente 1201 nt, aproximadamente 1202 nt, aproximadamente 1203 nt, aproximadamente 1204 nt, aproximadamente 1205 nt, 15 aproximadamente 1206 nt, aproximadamente 1207 nt, aproximadamente 1208 nt, aproximadamente 1209 nt, aproximadamente 1210 nt, aproximadamente 1211 nt, aproximadamente 1212 nt, aproximadamente 1213 nt, aproximadamente 1214 nt, aproximadamente 1215 nt, aproximadamente 1216 nt, aproximadamente 1217 nt, aproximadamente 1218 nt, aproximadamente 1219 nt, aproximadamente 1220 nt, aproximadamente 1221 nt, aproximadamente 1222 nt, aproximadamente 20 1223 nt, aproximadamente 1224 nt, aproximadamente 1225 nt, aproximadamente 1226 nt, aproximadamente 1227 nt, aproximadamente 1228 nt, aproximadamente 1229 nt, aproximadamente 1230 nt, aproximadamente 1231 nt, aproximadamente 1232 nt, aproximadamente 1233 nt, aproximadamente 1234 nt, aproximadamente 1235 nt, aproximadamente 1236 nt, aproximadamente 1237 nt, aproximadamente 1238 nt, aproximadamente 1239 nt, aproximadamente 1240 nt, 25 aproximadamente 1241 nt, aproximadamente 1242 nt, aproximadamente 1243 nt, aproximadamente 1244 nt, aproximadamente 1245 nt, aproximadamente 1246 nt, aproximadamente 1247 nt, aproximadamente 1248 nt, aproximadamente 1249 nt, aproximadamente 1250 nt, aproximadamente 1251 nt, aproximadamente 1252 nt, aproximadamente 1253 nt, aproximadamente 1254 nt, aproximadamente 1255 nt, aproximadamente 1256 nt, aproximadamente 1257 nt, aproximadamente 30 1258 nt, aproximadamente 1259 nt, aproximadamente 1260 nt, aproximadamente 1261 nt, aproximadamente 1262 nt, aproximadamente 1263 nt, aproximadamente 1264 nt, aproximadamente 1265 nt, aproximadamente 1266 nt, aproximadamente 1267 nt, aproximadamente 1268 nt, aproximadamente 1269 nt, aproximadamente 1270 nt, aproximadamente 1271 nt, aproximadamente 1272 nt, aproximadamente 1273 nt, aproximadamente 1274 nt, aproximadamente 1275 nt,

aproximadamente 1276 nt, aproximadamente 1277 nt, aproximadamente 1278 nt, aproximadamente
1279 nt, aproximadamente 1280 nt, aproximadamente 1281 nt, aproximadamente 1282 nt,
aproximadamente 1283 nt, aproximadamente 1284 nt, aproximadamente 1285 nt, aproximadamente
1286 nt, aproximadamente 1287 nt, aproximadamente 1288 nt, aproximadamente 1289 nt,
5 aproximadamente 1290 nt, aproximadamente 1291 nt, aproximadamente 1292 nt, aproximadamente
1293 nt, aproximadamente 1294 nt, aproximadamente 1295 nt, aproximadamente 1296 nt,
aproximadamente 1297 nt, aproximadamente 1298 nt, aproximadamente 1299 nt, aproximadamente
1300 nt, aproximadamente 1301 nt, aproximadamente 1302 nt, aproximadamente 1303 nt,
aproximadamente 1304 nt, aproximadamente 1305 nt, aproximadamente 1306 nt, aproximadamente
10 aproximadamente 1307 nt, aproximadamente 1308 nt, aproximadamente 1309 nt, aproximadamente 1310 nt,
aproximadamente 1311 nt, aproximadamente 1312 nt, aproximadamente 1313 nt, aproximadamente
1314 nt, aproximadamente 1315 nt, aproximadamente 1316 nt, aproximadamente 1317 nt,
aproximadamente 1318 nt, aproximadamente 1319 nt, aproximadamente 1320 nt, aproximadamente
1321 nt, aproximadamente 1322 nt, aproximadamente 1323 nt, aproximadamente 1324 nt,
15 aproximadamente 1325 nt, aproximadamente 1326 nt, aproximadamente 1327 nt, aproximadamente
1328 nt, aproximadamente 1329 nt, aproximadamente 1330 nt, aproximadamente 1331 nt,
aproximadamente 1332 nt, aproximadamente 1333 nt, aproximadamente 1334 nt, aproximadamente
1335 nt, aproximadamente 1336 nt, aproximadamente 1337 nt, aproximadamente 1338 nt,
aproximadamente 1339 nt, aproximadamente 1340 nt, aproximadamente 1341 nt, aproximadamente
20 aproximadamente 1342 nt, aproximadamente 1343 nt, aproximadamente 1344 nt, aproximadamente 1345 nt,
aproximadamente 1346 nt, aproximadamente 1347 nt, aproximadamente 1348 nt, aproximadamente
1349 nt, aproximadamente 1350 nt, aproximadamente 1351 nt, aproximadamente 1352 nt,
aproximadamente 1353 nt, aproximadamente 1354 nt, aproximadamente 1355 nt, aproximadamente
1356 nt, aproximadamente 1357 nt, aproximadamente 1358 nt, aproximadamente 1359 nt,
25 aproximadamente 1360 nt, aproximadamente 1361 nt, aproximadamente 1362 nt, aproximadamente
1363 nt, aproximadamente 1364 nt, aproximadamente 1365 nt, aproximadamente 1366 nt,
aproximadamente 1367 nt, aproximadamente 1368 nt, aproximadamente 1369 nt, aproximadamente
1370 nt, aproximadamente 1371 nt, aproximadamente 1372 nt, aproximadamente 1373 nt,
aproximadamente 1374 nt, aproximadamente 1375 nt, aproximadamente 1376 nt, aproximadamente
30 aproximadamente 1377 nt, aproximadamente 1378 nt, aproximadamente 1379 nt, aproximadamente 1380 nt,
aproximadamente 1381 nt, aproximadamente 1382 nt, aproximadamente 1383 nt, aproximadamente
1384 nt, aproximadamente 1385 nt, aproximadamente 1386 nt, aproximadamente 1387 nt,
aproximadamente 1388 nt, aproximadamente 1389 nt, aproximadamente 1390 nt, aproximadamente
1391 nt, aproximadamente 1392 nt, aproximadamente 1393 nt, aproximadamente 1394 nt,

aproximadamente 1395 nt, aproximadamente 1396 nt, aproximadamente 1397 nt, aproximadamente 1398 nt, aproximadamente 1399 nt, aproximadamente 1400 nt, aproximadamente 1401 nt, aproximadamente 1402 nt, aproximadamente 1403 nt, aproximadamente 1404 nt, aproximadamente 1405 nt, aproximadamente 1406 nt, aproximadamente 1407 nt, aproximadamente 1408 nt, 5 aproximadamente 1409 nt, aproximadamente 1410 nt, aproximadamente 1411 nt, aproximadamente 1412 nt, aproximadamente 1413 nt, aproximadamente 1414 nt, aproximadamente 1415 nt, aproximadamente 1416 nt, aproximadamente 1417 nt, aproximadamente 1418 nt, aproximadamente 1419 nt, aproximadamente 1420 nt, aproximadamente 1421 nt, aproximadamente 1422 nt, aproximadamente 1423 nt, aproximadamente 1424 nt, aproximadamente 1425 nt, aproximadamente 10 1426 nt, aproximadamente 1427 nt, aproximadamente 1428 nt, aproximadamente 1429 nt, aproximadamente 1430 nt, aproximadamente 1431 nt, aproximadamente 1432 nt, aproximadamente 1433 nt, aproximadamente 1434 nt, aproximadamente 1435 nt, aproximadamente 1436 nt, aproximadamente 1437 nt, aproximadamente 1438 nt, aproximadamente 1439 nt, aproximadamente 1440 nt, aproximadamente 1441 nt, aproximadamente 1442 nt, aproximadamente 1443 nt, 15 aproximadamente 1444 nt, aproximadamente 1445 nt, aproximadamente 1446 nt, aproximadamente 1447 nt, aproximadamente 1448 nt, aproximadamente 1449 nt, aproximadamente 1450 nt, aproximadamente 1451 nt, aproximadamente 1452 nt, aproximadamente 1453 nt, aproximadamente 1454 nt, aproximadamente 1455 nt, aproximadamente 1456 nt, aproximadamente 1457 nt, aproximadamente 1458 nt, aproximadamente 1459 nt, aproximadamente 1460 nt, aproximadamente 20 1461 nt, aproximadamente 1462 nt, aproximadamente 1463 nt, aproximadamente 1464 nt, aproximadamente 1465 nt, aproximadamente 1466 nt, aproximadamente 1467 nt, aproximadamente 1468 nt, aproximadamente 1469 nt, aproximadamente 1470 nt, aproximadamente 1471 nt, aproximadamente 1472 nt, aproximadamente 1473 nt, aproximadamente 1474 nt, aproximadamente 1475 nt, aproximadamente 1476 nt, aproximadamente 1477 nt, aproximadamente 1478 nt, 25 aproximadamente 1479 nt, aproximadamente 1480 nt, aproximadamente 1481 nt, aproximadamente 1482 nt, aproximadamente 1483 nt, aproximadamente 1484 nt, aproximadamente 1485 nt, aproximadamente 1486 nt, aproximadamente 1487 nt, aproximadamente 1488 nt, aproximadamente 1489 nt, aproximadamente 1490 nt, aproximadamente 1491 nt, aproximadamente 1492 nt, aproximadamente 1493 nt, aproximadamente 1494 nt, aproximadamente 1495 nt, aproximadamente 30 1496 nt, aproximadamente 1497 nt, aproximadamente 1498 nt, aproximadamente 1499 nt, aproximadamente 1500 nt, aproximadamente 1501 nt, aproximadamente 1502 nt, aproximadamente 1503 nt, aproximadamente 1504 nt, aproximadamente 1505 nt, aproximadamente 1506 nt, aproximadamente 1507 nt, aproximadamente 1508 nt, aproximadamente 1509 nt, aproximadamente 1510 nt, aproximadamente 1511 nt, aproximadamente 1512 nt, aproximadamente 1513 nt,

aproximadamente 1514 nt, aproximadamente 1515 nt, aproximadamente 1516 nt, aproximadamente 1517 nt, aproximadamente 1518 nt, aproximadamente 1519 nt, aproximadamente 1520 nt, aproximadamente 1521 nt, aproximadamente 1522 nt, aproximadamente 1523 nt, aproximadamente 1524 nt, aproximadamente 1525 nt, aproximadamente 1526 nt, aproximadamente 1527 nt, 5 aproximadamente 1528 nt, aproximadamente 1529 nt, aproximadamente 1530 nt, aproximadamente 1531 nt, aproximadamente 1532 nt, aproximadamente 1533 nt, aproximadamente 1534 nt, aproximadamente 1535 nt, aproximadamente 1536 nt, aproximadamente 1537 nt, aproximadamente 1538 nt, aproximadamente 1539 nt, aproximadamente 1540 nt, aproximadamente 1541 nt, aproximadamente 1542 nt, aproximadamente 1543 nt, aproximadamente 1544 nt, aproximadamente 10 1545 nt, aproximadamente 1546 nt, aproximadamente 1547 nt, aproximadamente 1548 nt, aproximadamente 1549 nt, aproximadamente 1550 nt, aproximadamente 1551 nt, aproximadamente 1552 nt, aproximadamente 1553 nt, aproximadamente 1554 nt, aproximadamente 1555 nt, aproximadamente 1556 nt, aproximadamente 1557 nt, aproximadamente 1558 nt, aproximadamente 1559 nt, aproximadamente 1560 nt, aproximadamente 1561 nt, aproximadamente 1562 nt, 15 aproximadamente 1563 nt, aproximadamente 1564 nt, aproximadamente 1565 nt, aproximadamente 1566 nt, aproximadamente 1567 nt, aproximadamente 1568 nt, aproximadamente 1569 nt, aproximadamente 1570 nt, aproximadamente 1571 nt, aproximadamente 1572 nt, aproximadamente 1573 nt, aproximadamente 1574 nt, aproximadamente 1575 nt, aproximadamente 1576 nt, aproximadamente 1577 nt, aproximadamente 1578 nt, aproximadamente 1579 nt, aproximadamente 20 1580 nt, aproximadamente 1581 nt, aproximadamente 1582 nt, aproximadamente 1583 nt, aproximadamente 1584 nt, aproximadamente 1585 nt, aproximadamente 1586 nt, aproximadamente 1587 nt, aproximadamente 1588 nt, aproximadamente 1589 nt, aproximadamente 1590 nt, aproximadamente 1591 nt, aproximadamente 1592 nt, aproximadamente 1593 nt, aproximadamente 1594 nt, aproximadamente 1595 nt, aproximadamente 1596 nt, aproximadamente 1597 nt, 25 aproximadamente 1598 nt, aproximadamente 1599 nt, aproximadamente 1600 nt, aproximadamente 1601 nt, aproximadamente 1602 nt, aproximadamente 1603 nt, aproximadamente 1604 nt, aproximadamente 1605 nt, aproximadamente 1606 nt, aproximadamente 1607 nt, aproximadamente 1608 nt, aproximadamente 1609 nt, aproximadamente 1610 nt, aproximadamente 1611 nt, aproximadamente 1612 nt, aproximadamente 1613 nt, aproximadamente 1614 nt, aproximadamente 30 1615 nt, aproximadamente 1616 nt, aproximadamente 1617 nt, aproximadamente 1618 nt, aproximadamente 1619 nt, aproximadamente 1620 nt, aproximadamente 1621 nt, aproximadamente 1622 nt, aproximadamente 1623 nt, aproximadamente 1624 nt, aproximadamente 1625 nt, aproximadamente 1626 nt, aproximadamente 1627 nt, aproximadamente 1628 nt, aproximadamente 1629 nt, aproximadamente 1630 nt, aproximadamente 1631 nt, aproximadamente 1632 nt,

aproximadamente 1633 nt, aproximadamente 1634 nt, aproximadamente 1635 nt, aproximadamente 1636 nt, aproximadamente 1637 nt, aproximadamente 1638 nt, aproximadamente 1639 nt, aproximadamente 1640 nt, aproximadamente 1641 nt, aproximadamente 1642 nt, aproximadamente 1643 nt, aproximadamente 1644 nt, aproximadamente 1645 nt, aproximadamente 1646 nt, 5 aproximadamente 1647 nt, aproximadamente 1648 nt, aproximadamente 1649 nt, aproximadamente 1650 nt, aproximadamente 1651 nt, aproximadamente 1652 nt, aproximadamente 1653 nt, aproximadamente 1654 nt, aproximadamente 1655 nt, aproximadamente 1656 nt, aproximadamente 1657 nt, aproximadamente 1658 nt, aproximadamente 1659 nt, aproximadamente 1660 nt, aproximadamente 1661 nt, aproximadamente 1662 nt, aproximadamente 1663 nt, aproximadamente 10 1664 nt, aproximadamente 1665 nt, aproximadamente 1666 nt, aproximadamente 1667 nt, aproximadamente 1668 nt, aproximadamente 1669 nt, aproximadamente 1670 nt, aproximadamente 1671 nt, aproximadamente 1672 nt, aproximadamente 1673 nt, aproximadamente 1674 nt, aproximadamente 1675 nt, aproximadamente 1676 nt, aproximadamente 1677 nt, aproximadamente 1678 nt, aproximadamente 1679 nt, aproximadamente 1680 nt, aproximadamente 1681 nt, 15 aproximadamente 1682 nt, aproximadamente 1683 nt, aproximadamente 1684 nt, aproximadamente 1685 nt, aproximadamente 1686 nt, aproximadamente 1687 nt, aproximadamente 1688 nt, aproximadamente 1689 nt, aproximadamente 1690 nt, aproximadamente 1691 nt, aproximadamente 1692 nt, aproximadamente 1693 nt, aproximadamente 1694 nt, aproximadamente 1695 nt, aproximadamente 1696 nt, aproximadamente 1697 nt, aproximadamente 1698 nt, aproximadamente 20 1699 nt, aproximadamente 1700 nt, aproximadamente 1701 nt, aproximadamente 1702 nt, aproximadamente 1703 nt, aproximadamente 1704 nt, aproximadamente 1705 nt, aproximadamente 1706 nt, aproximadamente 1707 nt, aproximadamente 1708 nt, aproximadamente 1709 nt, aproximadamente 1710 nt, aproximadamente 1711 nt, aproximadamente 1712 nt, aproximadamente 1713 nt, aproximadamente 1714 nt, aproximadamente 1715 nt, aproximadamente 1716 nt, 25 aproximadamente 1717 nt, aproximadamente 1718 nt, aproximadamente 1719 nt, aproximadamente 1720 nt, aproximadamente 1721 nt, aproximadamente 1722 nt, o aproximadamente 1723 nt de SEQ ID NO: 22.

[0120] Otro promotor adecuado es un promotor hG1.7 que comprende SEQ ID NO: 23 o una secuencia que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 23. El promotor hG1.7 puede tener una secuencia 30 de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 81 %, al menos aproximadamente 82 %, al menos aproximadamente 83 %, al

menos aproximadamente 84 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos aproximadamente 86 %, al menos aproximadamente 87 %, al menos aproximadamente 88 %, al menos aproximadamente 89 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con una secuencia de igual longitud de SEQ ID NO: 23.

[0121] El promotor hG1.7 puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en relación con una secuencia alineada de la misma longitud de SEQ ID NO: 23.

[0122] La variante hG1.7 puede ser una forma truncada del promotor hG1.7 (por ejemplo, puede contener menos de los 1782 nt de hG1.7). Un promotor hG1.7 truncado puede comprender una secuencia de al menos aproximadamente 150 nucleótidos, y preferentemente tendrá al menos aproximadamente 70 % o más de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 23 en toda la longitud de la secuencia variante. Por ejemplo, la variante hG1.7 puede incluir un truncamiento de hG1.7, la secuencia de la variante puede ser sustancialmente la misma que SEQ ID NO: 23 en toda la longitud de la variante, o al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 71 %, al menos aproximadamente 72 %, al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % idéntica a SEQ ID NO: 23 en toda la longitud de la variante.

[0123] Un promotor hG1.7 truncado puede comprender cualquier número de nucleótidos de aproximadamente 150 a 1781 (es decir, uno menos que la longitud de SEQ ID NO: 23).

[0124] En algunas modalidades, el promotor hG1.7 truncado puede contener aproximadamente 150 nt,

aproximadamente 151 nt, aproximadamente 152 nt, aproximadamente 153 nt, aproximadamente 154 nt,
aproximadamente 155 nt, aproximadamente 156 nt, aproximadamente 157 nt, aproximadamente 158 nt,
aproximadamente 159 nt, aproximadamente 160 nt, aproximadamente 161 nt, aproximadamente 162 nt,
aproximadamente 163 nt, aproximadamente 164 nt, aproximadamente 165 nt, aproximadamente 166 nt,
5 aproximadamente 167 nt, aproximadamente 168 nt, aproximadamente 169 nt, aproximadamente 170 nt,
aproximadamente 171 nt, aproximadamente 172 nt, aproximadamente 173 nt, aproximadamente 174 nt,
aproximadamente 175 nt, aproximadamente 176 nt, aproximadamente 177 nt, aproximadamente 178 nt,
aproximadamente 179 nt, aproximadamente 180 nt, aproximadamente 181 nt, aproximadamente 182 nt,
aproximadamente 183 nt, aproximadamente 184 nt, aproximadamente 185 nt, aproximadamente 186 nt,
10 aproximadamente 187 nt, aproximadamente 188 nt, aproximadamente 189 nt, aproximadamente 190 nt,
aproximadamente 191 nt, aproximadamente 192 nt, aproximadamente 193 nt, aproximadamente 194 nt,
aproximadamente 195 nt, aproximadamente 196 nt, aproximadamente 197 nt, aproximadamente 198 nt,
aproximadamente 199 nt, aproximadamente 200 nt, aproximadamente 201 nt, aproximadamente 202 nt,
aproximadamente 203 nt, aproximadamente 204 nt, aproximadamente 205 nt, aproximadamente 206 nt,
15 aproximadamente 207 nt, aproximadamente 208 nt, aproximadamente 209 nt, aproximadamente 210 nt,
aproximadamente 211 nt, aproximadamente 212 nt, aproximadamente 213 nt, aproximadamente 214 nt,
aproximadamente 215 nt, aproximadamente 216 nt, aproximadamente 217 nt, aproximadamente 218 nt,
aproximadamente 219 nt, aproximadamente 220 nt, aproximadamente 221 nt, aproximadamente 222 nt,
aproximadamente 223 nt, aproximadamente 224 nt, aproximadamente 225 nt, aproximadamente 226 nt,
20 aproximadamente 227 nt, aproximadamente 228 nt, aproximadamente 229 nt, aproximadamente 230 nt,
aproximadamente 231 nt, aproximadamente 232 nt, aproximadamente 233 nt, aproximadamente 234 nt,
aproximadamente 235 nt, aproximadamente 236 nt, aproximadamente 237 nt, aproximadamente 238 nt,
aproximadamente 239 nt, aproximadamente 240 nt, aproximadamente 241 nt, aproximadamente 242 nt,
aproximadamente 243 nt, aproximadamente 244 nt, aproximadamente 245 nt, aproximadamente 246 nt,
25 aproximadamente 247 nt, aproximadamente 248 nt, aproximadamente 249 nt, aproximadamente 250 nt,
aproximadamente 251 nt, aproximadamente 252 nt, aproximadamente 253 nt, aproximadamente 254 nt,
aproximadamente 255 nt, aproximadamente 256 nt, aproximadamente 257 nt, aproximadamente 258 nt,
aproximadamente 259 nt, aproximadamente 260 nt, aproximadamente 261 nt, aproximadamente 262 nt,
aproximadamente 263 nt, aproximadamente 264 nt, aproximadamente 265 nt, aproximadamente 266 nt,
30 aproximadamente 267 nt, aproximadamente 268 nt, aproximadamente 269 nt, aproximadamente 270 nt,
aproximadamente 271 nt, aproximadamente 272 nt, aproximadamente 273 nt, aproximadamente 274 nt,
aproximadamente 275 nt, aproximadamente 276 nt, aproximadamente 277 nt, aproximadamente 278 nt,
aproximadamente 279 nt, aproximadamente 280 nt, aproximadamente 281 nt, aproximadamente 282 nt,
aproximadamente 283 nt, aproximadamente 284 nt, aproximadamente 285 nt, aproximadamente 286 nt,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

1090 nt, aproximadamente 1091 nt, aproximadamente 1092 nt, aproximadamente 1093 nt,
aproximadamente 1094 nt, aproximadamente 1095 nt, aproximadamente 1096 nt, aproximadamente
1097 nt, aproximadamente 1098 nt, aproximadamente 1099 nt, aproximadamente 1100 nt,
aproximadamente 1101 nt, aproximadamente 1102 nt, aproximadamente 1103 nt, aproximadamente
5 1104 nt, aproximadamente 1105 nt, aproximadamente 1106 nt, aproximadamente 1107 nt,
aproximadamente 1108 nt, aproximadamente 1109 nt, aproximadamente 1110 nt, aproximadamente
1111 nt, aproximadamente 1112 nt, aproximadamente 1113 nt, aproximadamente 1114 nt,
aproximadamente 1115 nt, aproximadamente 1116 nt, aproximadamente 1117 nt, aproximadamente
1118 nt, aproximadamente 1119 nt, aproximadamente 1120 nt, aproximadamente 1121 nt,
10 aproximadamente 1122 nt, aproximadamente 1123 nt, aproximadamente 1124 nt, aproximadamente
1125 nt, aproximadamente 1126 nt, aproximadamente 1127 nt, aproximadamente 1128 nt,
aproximadamente 1129 nt, aproximadamente 1130 nt, aproximadamente 1131 nt, aproximadamente
1132 nt, aproximadamente 1133 nt, aproximadamente 1134 nt, aproximadamente 1135 nt,
aproximadamente 1136 nt, aproximadamente 1137 nt, aproximadamente 1138 nt, aproximadamente
15 1139 nt, aproximadamente 1140 nt, aproximadamente 1141 nt, aproximadamente 1142 nt,
aproximadamente 1143 nt, aproximadamente 1144 nt, aproximadamente 1145 nt, aproximadamente
1146 nt, aproximadamente 1147 nt, aproximadamente 1148 nt, aproximadamente 1149 nt,
aproximadamente 1150 nt, aproximadamente 1151 nt, aproximadamente 1152 nt, aproximadamente
1153 nt, aproximadamente 1154 nt, aproximadamente 1155 nt, aproximadamente 1156 nt,
20 aproximadamente 1157 nt, aproximadamente 1158 nt, aproximadamente 1159 nt, aproximadamente
1160 nt, aproximadamente 1161 nt, aproximadamente 1162 nt, aproximadamente 1163 nt,
aproximadamente 1164 nt, aproximadamente 1165 nt, aproximadamente 1166 nt, aproximadamente
1167 nt, aproximadamente 1168 nt, aproximadamente 1169 nt, aproximadamente 1170 nt,
aproximadamente 1171 nt, aproximadamente 1172 nt, aproximadamente 1173 nt, aproximadamente
25 1174 nt, aproximadamente 1175 nt, aproximadamente 1176 nt, aproximadamente 1177 nt,
aproximadamente 1178 nt, aproximadamente 1179 nt, aproximadamente 1180 nt, aproximadamente
1181 nt, aproximadamente 1182 nt, aproximadamente 1183 nt, aproximadamente 1184 nt,
aproximadamente 1185 nt, aproximadamente 1186 nt, aproximadamente 1187 nt, aproximadamente
1188 nt, aproximadamente 1189 nt, aproximadamente 1190 nt, aproximadamente 1191 nt,
30 aproximadamente 1192 nt, aproximadamente 1193 nt, aproximadamente 1194 nt, aproximadamente
1195 nt, aproximadamente 1196 nt, aproximadamente 1197 nt, aproximadamente 1198 nt,
aproximadamente 1199 nt, aproximadamente 1200 nt, aproximadamente 1201 nt, aproximadamente
1202 nt, aproximadamente 1203 nt, aproximadamente 1204 nt, aproximadamente 1205 nt,
aproximadamente 1206 nt, aproximadamente 1207 nt, aproximadamente 1208 nt, aproximadamente

1209 nt, aproximadamente 1210 nt, aproximadamente 1211 nt, aproximadamente 1212 nt,
aproximadamente 1213 nt, aproximadamente 1214 nt, aproximadamente 1215 nt, aproximadamente
1216 nt, aproximadamente 1217 nt, aproximadamente 1218 nt, aproximadamente 1219 nt,
aproximadamente 1220 nt, aproximadamente 1221 nt, aproximadamente 1222 nt, aproximadamente
5 1223 nt, aproximadamente 1224 nt, aproximadamente 1225 nt, aproximadamente 1226 nt,
aproximadamente 1227 nt, aproximadamente 1228 nt, aproximadamente 1229 nt, aproximadamente
1230 nt, aproximadamente 1231 nt, aproximadamente 1232 nt, aproximadamente 1233 nt,
aproximadamente 1234 nt, aproximadamente 1235 nt, aproximadamente 1236 nt, aproximadamente
1237 nt, aproximadamente 1238 nt, aproximadamente 1239 nt, aproximadamente 1240 nt,
10 aproximadamente 1241 nt, aproximadamente 1242 nt, aproximadamente 1243 nt, aproximadamente
1244 nt, aproximadamente 1245 nt, aproximadamente 1246 nt, aproximadamente 1247 nt,
aproximadamente 1248 nt, aproximadamente 1249 nt, aproximadamente 1250 nt, aproximadamente
1251 nt, aproximadamente 1252 nt, aproximadamente 1253 nt, aproximadamente 1254 nt,
aproximadamente 1255 nt, aproximadamente 1256 nt, aproximadamente 1257 nt, aproximadamente
15 1258 nt, aproximadamente 1259 nt, aproximadamente 1260 nt, aproximadamente 1261 nt,
aproximadamente 1262 nt, aproximadamente 1263 nt, aproximadamente 1264 nt, aproximadamente
1265 nt, aproximadamente 1266 nt, aproximadamente 1267 nt, aproximadamente 1268 nt,
aproximadamente 1269 nt, aproximadamente 1270 nt, aproximadamente 1271 nt, aproximadamente
1272 nt, aproximadamente 1273 nt, aproximadamente 1274 nt, aproximadamente 1275 nt,
20 aproximadamente 1276 nt, aproximadamente 1277 nt, aproximadamente 1278 nt, aproximadamente
1279 nt, aproximadamente 1280 nt, aproximadamente 1281 nt, aproximadamente 1282 nt,
aproximadamente 1283 nt, aproximadamente 1284 nt, aproximadamente 1285 nt, aproximadamente
1286 nt, aproximadamente 1287 nt, aproximadamente 1288 nt, aproximadamente 1289 nt,
aproximadamente 1290 nt, aproximadamente 1291 nt, aproximadamente 1292 nt, aproximadamente
25 1293 nt, aproximadamente 1294 nt, aproximadamente 1295 nt, aproximadamente 1296 nt,
aproximadamente 1297 nt, aproximadamente 1298 nt, aproximadamente 1299 nt, aproximadamente
1300 nt, aproximadamente 1301 nt, aproximadamente 1302 nt, aproximadamente 1303 nt,
aproximadamente 1304 nt, aproximadamente 1305 nt, aproximadamente 1306 nt, aproximadamente
1307 nt, aproximadamente 1308 nt, aproximadamente 1309 nt, aproximadamente 1310 nt,
30 aproximadamente 1311 nt, aproximadamente 1312 nt, aproximadamente 1313 nt, aproximadamente
1314 nt, aproximadamente 1315 nt, aproximadamente 1316 nt, aproximadamente 1317 nt,
aproximadamente 1318 nt, aproximadamente 1319 nt, aproximadamente 1320 nt, aproximadamente
1321 nt, aproximadamente 1322 nt, aproximadamente 1323 nt, aproximadamente 1324 nt,
aproximadamente 1325 nt, aproximadamente 1326 nt, aproximadamente 1327 nt, aproximadamente

1328 nt, aproximadamente 1329 nt, aproximadamente 1330 nt, aproximadamente 1331 nt,
aproximadamente 1332 nt, aproximadamente 1333 nt, aproximadamente 1334 nt, aproximadamente
1335 nt, aproximadamente 1336 nt, aproximadamente 1337 nt, aproximadamente 1338 nt,
aproximadamente 1339 nt, aproximadamente 1340 nt, aproximadamente 1341 nt, aproximadamente
5 1342 nt, aproximadamente 1343 nt, aproximadamente 1344 nt, aproximadamente 1345 nt,
aproximadamente 1346 nt, aproximadamente 1347 nt, aproximadamente 1348 nt, aproximadamente
1349 nt, aproximadamente 1350 nt, aproximadamente 1351 nt, aproximadamente 1352 nt,
aproximadamente 1353 nt, aproximadamente 1354 nt, aproximadamente 1355 nt, aproximadamente
1356 nt, aproximadamente 1357 nt, aproximadamente 1358 nt, aproximadamente 1359 nt,
10 aproximadamente 1360 nt, aproximadamente 1361 nt, aproximadamente 1362 nt, aproximadamente
1363 nt, aproximadamente 1364 nt, aproximadamente 1365 nt, aproximadamente 1366 nt,
aproximadamente 1367 nt, aproximadamente 1368 nt, aproximadamente 1369 nt, aproximadamente
1370 nt, aproximadamente 1371 nt, aproximadamente 1372 nt, aproximadamente 1373 nt,
aproximadamente 1374 nt, aproximadamente 1375 nt, aproximadamente 1376 nt, aproximadamente
15 1377 nt, aproximadamente 1378 nt, aproximadamente 1379 nt, aproximadamente 1380 nt,
aproximadamente 1381 nt, aproximadamente 1382 nt, aproximadamente 1383 nt, aproximadamente
1384 nt, aproximadamente 1385 nt, aproximadamente 1386 nt, aproximadamente 1387 nt,
aproximadamente 1388 nt, aproximadamente 1389 nt, aproximadamente 1390 nt, aproximadamente
1391 nt, aproximadamente 1392 nt, aproximadamente 1393 nt, aproximadamente 1394 nt,
20 aproximadamente 1395 nt, aproximadamente 1396 nt, aproximadamente 1397 nt, aproximadamente
1398 nt, aproximadamente 1399 nt, aproximadamente 1400 nt, aproximadamente 1401 nt,
aproximadamente 1402 nt, aproximadamente 1403 nt, aproximadamente 1404 nt, aproximadamente
1405 nt, aproximadamente 1406 nt, aproximadamente 1407 nt, aproximadamente 1408 nt,
aproximadamente 1409 nt, aproximadamente 1410 nt, aproximadamente 1411 nt, aproximadamente
25 1412 nt, aproximadamente 1413 nt, aproximadamente 1414 nt, aproximadamente 1415 nt,
aproximadamente 1416 nt, aproximadamente 1417 nt, aproximadamente 1418 nt, aproximadamente
1419 nt, aproximadamente 1420 nt, aproximadamente 1421 nt, aproximadamente 1422 nt,
aproximadamente 1423 nt, aproximadamente 1424 nt, aproximadamente 1425 nt, aproximadamente
1426 nt, aproximadamente 1427 nt, aproximadamente 1428 nt, aproximadamente 1429 nt,
30 aproximadamente 1430 nt, aproximadamente 1431 nt, aproximadamente 1432 nt, aproximadamente
1433 nt, aproximadamente 1434 nt, aproximadamente 1435 nt, aproximadamente 1436 nt,
aproximadamente 1437 nt, aproximadamente 1438 nt, aproximadamente 1439 nt, aproximadamente
1440 nt, aproximadamente 1441 nt, aproximadamente 1442 nt, aproximadamente 1443 nt,
aproximadamente 1444 nt, aproximadamente 1445 nt, aproximadamente 1446 nt, aproximadamente

1447 nt, aproximadamente 1448 nt, aproximadamente 1449 nt, aproximadamente 1450 nt,
aproximadamente 1451 nt, aproximadamente 1452 nt, aproximadamente 1453 nt, aproximadamente
1454 nt, aproximadamente 1455 nt, aproximadamente 1456 nt, aproximadamente 1457 nt,
aproximadamente 1458 nt, aproximadamente 1459 nt, aproximadamente 1460 nt, aproximadamente
5 1461 nt, aproximadamente 1462 nt, aproximadamente 1463 nt, aproximadamente 1464 nt,
aproximadamente 1465 nt, aproximadamente 1466 nt, aproximadamente 1467 nt, aproximadamente
1468 nt, aproximadamente 1469 nt, aproximadamente 1470 nt, aproximadamente 1471 nt,
aproximadamente 1472 nt, aproximadamente 1473 nt, aproximadamente 1474 nt, aproximadamente
1475 nt, aproximadamente 1476 nt, aproximadamente 1477 nt, aproximadamente 1478 nt,
10 aproximadamente 1479 nt, aproximadamente 1480 nt, aproximadamente 1481 nt, aproximadamente
1482 nt, aproximadamente 1483 nt, aproximadamente 1484 nt, aproximadamente 1485 nt,
aproximadamente 1486 nt, aproximadamente 1487 nt, aproximadamente 1488 nt, aproximadamente
1489 nt, aproximadamente 1490 nt, aproximadamente 1491 nt, aproximadamente 1492 nt,
aproximadamente 1493 nt, aproximadamente 1494 nt, aproximadamente 1495 nt, aproximadamente
15 1496 nt, aproximadamente 1497 nt, aproximadamente 1498 nt, aproximadamente 1499 nt,
aproximadamente 1500 nt, aproximadamente 1501 nt, aproximadamente 1502 nt, aproximadamente
1503 nt, aproximadamente 1504 nt, aproximadamente 1505 nt, aproximadamente 1506 nt,
aproximadamente 1507 nt, aproximadamente 1508 nt, aproximadamente 1509 nt, aproximadamente
1510 nt, aproximadamente 1511 nt, aproximadamente 1512 nt, aproximadamente 1513 nt,
20 aproximadamente 1514 nt, aproximadamente 1515 nt, aproximadamente 1516 nt, aproximadamente
1517 nt, aproximadamente 1518 nt, aproximadamente 1519 nt, aproximadamente 1520 nt,
aproximadamente 1521 nt, aproximadamente 1522 nt, aproximadamente 1523 nt, aproximadamente
1524 nt, aproximadamente 1525 nt, aproximadamente 1526 nt, aproximadamente 1527 nt,
aproximadamente 1528 nt, aproximadamente 1529 nt, aproximadamente 1530 nt, aproximadamente
25 1531 nt, aproximadamente 1532 nt, aproximadamente 1533 nt, aproximadamente 1534 nt,
aproximadamente 1535 nt, aproximadamente 1536 nt, aproximadamente 1537 nt, aproximadamente
1538 nt, aproximadamente 1539 nt, aproximadamente 1540 nt, aproximadamente 1541 nt,
aproximadamente 1542 nt, aproximadamente 1543 nt, aproximadamente 1544 nt, aproximadamente
1545 nt, aproximadamente 1546 nt, aproximadamente 1547 nt, aproximadamente 1548 nt,
30 aproximadamente 1549 nt, aproximadamente 1550 nt, aproximadamente 1551 nt, aproximadamente
1552 nt, aproximadamente 1553 nt, aproximadamente 1554 nt, aproximadamente 1555 nt,
aproximadamente 1556 nt, aproximadamente 1557 nt, aproximadamente 1558 nt, aproximadamente
1559 nt, aproximadamente 1560 nt, aproximadamente 1561 nt, aproximadamente 1562 nt,
aproximadamente 1563 nt, aproximadamente 1564 nt, aproximadamente 1565 nt, aproximadamente

1566 nt, aproximadamente 1567 nt, aproximadamente 1568 nt, aproximadamente 1569 nt,
aproximadamente 1570 nt, aproximadamente 1571 nt, aproximadamente 1572 nt, aproximadamente
1573 nt, aproximadamente 1574 nt, aproximadamente 1575 nt, aproximadamente 1576 nt,
aproximadamente 1577 nt, aproximadamente 1578 nt, aproximadamente 1579 nt, aproximadamente
5 1580 nt, aproximadamente 1581 nt, aproximadamente 1582 nt, aproximadamente 1583 nt,
aproximadamente 1584 nt, aproximadamente 1585 nt, aproximadamente 1586 nt, aproximadamente
1587 nt, aproximadamente 1588 nt, aproximadamente 1589 nt, aproximadamente 1590 nt,
aproximadamente 1591 nt, aproximadamente 1592 nt, aproximadamente 1593 nt, aproximadamente
1594 nt, aproximadamente 1595 nt, aproximadamente 1596 nt, aproximadamente 1597 nt,
10 aproximadamente 1598 nt, aproximadamente 1599 nt, aproximadamente 1600 nt, aproximadamente
1601 nt, aproximadamente 1602 nt, aproximadamente 1603 nt, aproximadamente 1604 nt,
aproximadamente 1605 nt, aproximadamente 1606 nt, aproximadamente 1607 nt, aproximadamente
1608 nt, aproximadamente 1609 nt, aproximadamente 1610 nt, aproximadamente 1611 nt,
aproximadamente 1612 nt, aproximadamente 1613 nt, aproximadamente 1614 nt, aproximadamente
15 1615 nt, aproximadamente 1616 nt, aproximadamente 1617 nt, aproximadamente 1618 nt,
aproximadamente 1619 nt, aproximadamente 1620 nt, aproximadamente 1621 nt, aproximadamente
1622 nt, aproximadamente 1623 nt, aproximadamente 1624 nt, aproximadamente 1625 nt,
aproximadamente 1626 nt, aproximadamente 1627 nt, aproximadamente 1628 nt, aproximadamente
1629 nt, aproximadamente 1630 nt, aproximadamente 1631 nt, aproximadamente 1632 nt,
20 aproximadamente 1633 nt, aproximadamente 1634 nt, aproximadamente 1635 nt, aproximadamente
1636 nt, aproximadamente 1637 nt, aproximadamente 1638 nt, aproximadamente 1639 nt,
aproximadamente 1640 nt, aproximadamente 1641 nt, aproximadamente 1642 nt, aproximadamente
1643 nt, aproximadamente 1644 nt, aproximadamente 1645 nt, aproximadamente 1646 nt,
aproximadamente 1647 nt, aproximadamente 1648 nt, aproximadamente 1649 nt, aproximadamente
25 1650 nt, aproximadamente 1651 nt, aproximadamente 1652 nt, aproximadamente 1653 nt,
aproximadamente 1654 nt, aproximadamente 1655 nt, aproximadamente 1656 nt, aproximadamente
1657 nt, aproximadamente 1658 nt, aproximadamente 1659 nt, aproximadamente 1660 nt,
aproximadamente 1661 nt, aproximadamente 1662 nt, aproximadamente 1663 nt, aproximadamente
1664 nt, aproximadamente 1665 nt, aproximadamente 1666 nt, aproximadamente 1667 nt,
30 aproximadamente 1668 nt, aproximadamente 1669 nt, aproximadamente 1670 nt, aproximadamente
1671 nt, aproximadamente 1672 nt, aproximadamente 1673 nt, aproximadamente 1674 nt,
aproximadamente 1675 nt, aproximadamente 1676 nt, aproximadamente 1677 nt, aproximadamente
1678 nt, aproximadamente 1679 nt, aproximadamente 1680 nt, aproximadamente 1681 nt,
aproximadamente 1682 nt, aproximadamente 1683 nt, aproximadamente 1684 nt, aproximadamente

1685 nt, aproximadamente 1686 nt, aproximadamente 1687 nt, aproximadamente 1688 nt, aproximadamente 1689 nt, aproximadamente 1690 nt, aproximadamente 1691 nt, aproximadamente 1692 nt, aproximadamente 1693 nt, aproximadamente 1694 nt, aproximadamente 1695 nt, aproximadamente 1696 nt, aproximadamente 1697 nt, aproximadamente 1698 nt, aproximadamente 1699 nt, aproximadamente 1700 nt, aproximadamente 1701 nt, aproximadamente 1702 nt, aproximadamente 1703 nt, aproximadamente 1704 nt, aproximadamente 1705 nt, aproximadamente 1706 nt, aproximadamente 1707 nt, aproximadamente 1708 nt, aproximadamente 1709 nt, aproximadamente 1710 nt, aproximadamente 1711 nt, aproximadamente 1712 nt, aproximadamente 1713 nt, aproximadamente 1714 nt, aproximadamente 1715 nt, aproximadamente 1716 nt, aproximadamente 1717 nt, aproximadamente 1718 nt, aproximadamente 1719 nt, aproximadamente 1720 nt, aproximadamente 1721 nt, aproximadamente 1722 nt, aproximadamente 1723 nt, aproximadamente 1724 nt, aproximadamente 1725 nt, aproximadamente 1726 nt, aproximadamente 1727 nt, aproximadamente 1728 nt, aproximadamente 1729 nt, aproximadamente 1730 nt, aproximadamente 1731 nt, aproximadamente 1732 nt, aproximadamente 1733 nt, aproximadamente 1734 nt, aproximadamente 1735 nt, aproximadamente 1736 nt, aproximadamente 1737 nt, aproximadamente 1738 nt, aproximadamente 1739 nt, aproximadamente 1740 nt, aproximadamente 1741 nt, aproximadamente 1742 nt, aproximadamente 1743 nt, aproximadamente 1744 nt, aproximadamente 1745 nt, aproximadamente 1746 nt, aproximadamente 1747 nt, aproximadamente 1748 nt, aproximadamente 1749 nt, aproximadamente 1750 nt, aproximadamente 1751 nt, aproximadamente 1752 nt, aproximadamente 1753 nt, aproximadamente 1754 nt, aproximadamente 1755 nt, aproximadamente 1756 nt, aproximadamente 1757 nt, aproximadamente 1758 nt, aproximadamente 1759 nt, aproximadamente 1760 nt, aproximadamente 1761 nt, aproximadamente 1762 nt, aproximadamente 1763 nt, aproximadamente 1764 nt, aproximadamente 1765 nt, aproximadamente 1766 nt, aproximadamente 1767 nt, aproximadamente 1768 nt, aproximadamente 1769 nt, aproximadamente 1770 nt, aproximadamente 1771 nt, aproximadamente 1772 nt, aproximadamente 1773 nt, aproximadamente 1774 nt, aproximadamente 1775 nt, aproximadamente 1776 nt, aproximadamente 1777 nt, aproximadamente 1778 nt, aproximadamente 1779 nt, aproximadamente 1780 nt, o aproximadamente 1781 nt de SEQ ID NO: 23.

[0125] Como se describe en el presente documento, si se desea, el promotor RP1.7, el promotor hG1.7 y el fragmento o variante de cualquiera de ellos pueden utilizarse como una sola copia o como múltiples copias, tales como una a aproximadamente 10 copias (es decir, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o aproximadamente 10 copias).

c. Promotores híbridos

[0126] El promotor puede ser un promotor híbrido sintético. Un promotor híbrido preferido en el presente

documento se refiere a un promotor que comprende un componente derivado de ProA7 que tiene SEQ ID NO: 2, o una variante de este, que incluye un fragmento funcional de este; y un componente derivado de promotor específico de bastón que tiene SEQ ID NO: 10, o una variante de este, que incluye un fragmento funcional de este, en donde los dos componentes están unidos operativamente para funcionar como un único promotor.

[0127] Los inventores han descubierto sorprendentemente que tales promotores sintéticos son inesperadamente específicos de cono, y han aumentado la actividad promotora en las células de cono humano en relación con el promotor específico de cono del que se deriva el componente ProA7 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2).

[0128] El componente derivado de ProA7, incluidas variantes, fragmentos y truncamientos de este, se ha descrito en otra parte del presente documento.

[0129] El componente promotor específico de bastón puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 10. El componente promotor específico de bastón puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 10. El componente promotor específico de bastón puede tener una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 10.

[0130] Si se desea, el promotor puede comprender una variante del componente promotor específico de bastón de SEQ ID NO: 10 que conserva la actividad de promotor. El componente promotor específico de bastón variante puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en comparación con SEQ ID

NO: 10.

[0131] El fragmento funcional puede comprender de aproximadamente 370 a 999 nucleótidos de SEQ ID NO: 10, tal como de aproximadamente 370 a 999 nucleótidos del extremo 3' de SEQ ID NO: 10 o de aproximadamente 895 a 999 nucleótidos del extremo 5' de SEQ ID NO: 10.

- 5 **[0132]** Preferentemente, el componente promotor específico de bastón comprende al menos aproximadamente 370 nucleótidos y tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de SEQ ID NO: 10. Un promotor que consiste en SEQ ID NO: 10 puede denominarse en el presente documento ProA330. Por ejemplo, un componente promotor específico de bastón puede tener una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos
- 10 aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 81 %, al menos aproximadamente 82 %, al menos aproximadamente 83 %, al menos aproximadamente 84 %, al menos aproximadamente 85 %, al menos
- 15 aproximadamente 86 %, al menos aproximadamente 87 %, al menos aproximadamente 88 %, al menos aproximadamente 89 %, al menos aproximadamente 90 %, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 %; o una identidad de secuencia mayor a SEQ
- 20 ID NO: 10 en toda la longitud del componente promotor específico de bastón. Preferentemente, el componente promotor específico de bastón puede tener al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 a lo largo de la longitud del componente promotor específico de bastón.

[0133] Estas modalidades incluyen, entre otras, modalidades en donde el componente derivado de ProA7 tiene al menos 90 % de identidad con una secuencia de igual longitud desde el extremo 3' de

25 SEQ ID NO: 2.

[0134] Los componentes del promotor específico de bastón que pueden utilizarse en los promotores de esta descripción incluyen SEQ ID NO: 10 y una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 en la longitud del componente promotor específico de bastón.

- 30 **[0135]** El componente promotor específico de bastón puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18,

aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en relación con una secuencia alineada de la misma longitud de SEQ ID NO: 10.

[0136] El componente promotor específico de bastón puede comprender una secuencia que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Un componente promotor específico de bastón de acuerdo con este párrafo puede considerarse un truncamiento de 5' de SEQ ID NO: 10, porque los nucleótidos del extremo 5' de SEQ ID NO: 10 se han eliminado para llegar al componente promotor específico de bastón.

[0137] El componente promotor específico de bastón puede comprender una secuencia que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud desde el extremo 5' de SEQ ID NO: 10. Un componente promotor específico de bastón de acuerdo con este párrafo puede considerarse un truncamiento de 3' de SEQ ID NO: 10, porque los nucleótidos del extremo 3' de SEQ ID NO: 10 se han eliminado para llegar al componente promotor específico de bastón.

[0138] Un componente promotor específico de bastón puede ser un truncamiento de 5', un truncamiento de 3' o ambos de SEQ ID NO: 10 y puede contener menos de 1000 nt de SEQ ID NO: 10, debido a la eliminación de nucleótidos en los extremos 5' y/o 3'. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede ser el mismo que los nucleótidos 106-1000 de SEQ ID NO: 10 o puede ser el mismo que los nucleótidos 1-895 de SEQ ID NO: 10. Preferentemente, el componente promotor específico de bastón puede comprender o consistir en los nucleótidos 631-895 de SEQ ID NO: 10, que se cree que es la porción mínima de SEQ ID NO: 10 necesaria para la actividad promotora específica de bastón.

[0139] Un componente promotor específico de bastón puede comprender cualquier número de nucleótidos de 370 a 1000. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender aproximadamente 370 nt, aproximadamente 371 nt, aproximadamente 372 nt, aproximadamente 373 nt, aproximadamente 374 nt, aproximadamente 375 nt, aproximadamente 376 nt, aproximadamente 377 nt, aproximadamente 378 nt, aproximadamente 379 nt, aproximadamente 380 nt, aproximadamente 381 nt, aproximadamente 382 nt, aproximadamente 383 nt, aproximadamente 384 nt, aproximadamente 385 nt, aproximadamente 386 nt, aproximadamente 387 nt, aproximadamente 388 nt, aproximadamente 389 nt, aproximadamente 390 nt, aproximadamente 391 nt, aproximadamente 392 nt, aproximadamente 393 nt, aproximadamente 394 nt, aproximadamente 395 nt, aproximadamente 396 nt, aproximadamente 397 nt, aproximadamente 398 nt, aproximadamente 399 nt, aproximadamente 400 nt, aproximadamente 401 nt, aproximadamente 402 nt, aproximadamente 403 nt, aproximadamente 404 nt, aproximadamente 405 nt, aproximadamente 406 nt, aproximadamente 407 nt, aproximadamente 408 nt, aproximadamente 409 nt, aproximadamente 410 nt, aproximadamente 411 nt, aproximadamente 412 nt, aproximadamente 413 nt, aproximadamente 414 nt, aproximadamente 415 nt, aproximadamente 416 nt,

[illegible]

[illegible]

aproximadamente 689 nt, aproximadamente 690 nt, aproximadamente 691 nt, aproximadamente 692 nt,
aproximadamente 693 nt, aproximadamente 694 nt, aproximadamente 695 nt, aproximadamente 696 nt,
aproximadamente 697 nt, aproximadamente 698 nt, aproximadamente 699 nt, aproximadamente 700 nt,
aproximadamente 701 nt, aproximadamente 702 nt, aproximadamente 703 nt, aproximadamente 704 nt,
5 aproximadamente 705 nt, aproximadamente 706 nt, aproximadamente 707 nt, aproximadamente 708 nt,
aproximadamente 709 nt, aproximadamente 710 nt, aproximadamente 711 nt, aproximadamente 712 nt,
aproximadamente 713 nt, aproximadamente 714 nt, aproximadamente 715 nt, aproximadamente 716 nt,
aproximadamente 717 nt, aproximadamente 718 nt, aproximadamente 719 nt, aproximadamente 720 nt,
aproximadamente 721 nt, aproximadamente 722 nt, aproximadamente 723 nt, aproximadamente 724 nt,
10 aproximadamente 725 nt, aproximadamente 726 nt, aproximadamente 727 nt, aproximadamente 728 nt,
aproximadamente 729 nt, aproximadamente 730 nt, aproximadamente 731 nt, aproximadamente 732 nt,
aproximadamente 733 nt, aproximadamente 734 nt, aproximadamente 735 nt, aproximadamente 736 nt,
aproximadamente 737 nt, aproximadamente 738 nt, aproximadamente 739 nt, aproximadamente 740 nt,
aproximadamente 741 nt, aproximadamente 742 nt, aproximadamente 743 nt, aproximadamente 744 nt,
15 aproximadamente 745 nt, aproximadamente 746 nt, aproximadamente 747 nt, aproximadamente 748 nt,
aproximadamente 749 nt, aproximadamente 750 nt, aproximadamente 751 nt, aproximadamente 752 nt,
aproximadamente 753 nt, aproximadamente 754 nt, aproximadamente 755 nt, aproximadamente 756 nt,
aproximadamente 757 nt, aproximadamente 758 nt, aproximadamente 759 nt, aproximadamente 760 nt,
aproximadamente 761 nt, aproximadamente 762 nt, aproximadamente 763 nt, aproximadamente 764 nt,
20 aproximadamente 765 nt, aproximadamente 766 nt, aproximadamente 767 nt, aproximadamente 768 nt,
aproximadamente 769 nt, aproximadamente 770 nt, aproximadamente 771 nt, aproximadamente 772 nt,
aproximadamente 773 nt, aproximadamente 774 nt, aproximadamente 775 nt, aproximadamente 776 nt,
aproximadamente 777 nt, aproximadamente 778 nt, aproximadamente 779 nt, aproximadamente 780 nt,
aproximadamente 781 nt, aproximadamente 782 nt, aproximadamente 783 nt, aproximadamente 784 nt,
25 aproximadamente 785 nt, aproximadamente 786 nt, aproximadamente 787 nt, aproximadamente 788 nt,
aproximadamente 789 nt, aproximadamente 790 nt, aproximadamente 791 nt, aproximadamente 792 nt,
aproximadamente 793 nt, aproximadamente 794 nt, aproximadamente 795 nt, aproximadamente 796 nt,
aproximadamente 797 nt, aproximadamente 798 nt, aproximadamente 799 nt, aproximadamente 800 nt,
aproximadamente 801 nt, aproximadamente 802 nt, aproximadamente 803 nt, aproximadamente 804 nt,
30 aproximadamente 805 nt, aproximadamente 806 nt, aproximadamente 807 nt, aproximadamente 808 nt,
aproximadamente 809 nt, aproximadamente 810 nt, aproximadamente 811 nt, aproximadamente 812 nt,
aproximadamente 813 nt, aproximadamente 814 nt, aproximadamente 815 nt, aproximadamente 816 nt,
aproximadamente 817 nt, aproximadamente 818 nt, aproximadamente 819 nt, aproximadamente 820 nt,
aproximadamente 821 nt, aproximadamente 822 nt, aproximadamente 823 nt, aproximadamente 824 nt,

[illegible]

aproximadamente 961 nt, aproximadamente 962 nt, aproximadamente 963 nt, aproximadamente 964 nt, aproximadamente 965 nt, aproximadamente 966 nt, aproximadamente 967 nt, aproximadamente 968 nt, aproximadamente 969 nt, aproximadamente 970 nt, aproximadamente 971 nt, aproximadamente 972 nt, aproximadamente 973 nt, aproximadamente 974 nt, aproximadamente 975 nt, aproximadamente 976 nt, aproximadamente 977 nt, aproximadamente 978 nt, aproximadamente 979 nt, aproximadamente 980 nt, aproximadamente 981 nt, aproximadamente 982 nt, aproximadamente 983 nt, aproximadamente 984 nt, aproximadamente 985 nt, aproximadamente 986 nt, aproximadamente 987 nt, aproximadamente 988 nt, aproximadamente 989 nt, aproximadamente 990 nt, aproximadamente 991 nt, aproximadamente 992 nt, aproximadamente 993 nt, aproximadamente 994 nt, aproximadamente 995 nt, aproximadamente 996 nt, aproximadamente 997 nt, aproximadamente 998 nt, aproximadamente 999 nt, o aproximadamente 1000 nt.

[0140] Algunos componentes promotores específicos de bastón preferidos para su uso en los promotores de esta descripción tienen una secuencia de nucleótidos que comprende de aproximadamente 370 nucleótidos a aproximadamente 1000 nucleótidos desde el extremo 3' de SEQ ID NO: 10.

[0141] Algunos componentes promotores específicos de bastón preferidos para su uso en los promotores de esta descripción tienen una secuencia de nucleótidos que comprende de aproximadamente 895 nucleótidos a aproximadamente 1000 nucleótidos desde el extremo 5' de SEQ ID NO: 10.

[0142] Algunos componentes promotores específicos de bastón preferidos para su uso en los promotores de esta descripción tienen una secuencia de nucleótidos que comprende o consiste en los nucleótidos 631-895 de SEQ ID NO: 10.

[0143] El componente promotor específico de bastón puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 10 en toda la longitud del componente promotor específico de bastón. El componente promotor específico de bastón puede tener una secuencia que tiene al menos aproximadamente 70 %; al menos aproximadamente 71 %; al menos aproximadamente 72 %; al menos aproximadamente 73 %; al menos aproximadamente 74 %; al menos aproximadamente 75 %; al menos aproximadamente 76 %; al menos aproximadamente 77 %; al menos aproximadamente 78 %; al menos aproximadamente 79 %; al menos aproximadamente 80 %; al menos aproximadamente 81 %; al menos aproximadamente 82 %; al menos aproximadamente 83 %; al menos aproximadamente 84 %; al menos aproximadamente 85 %; al menos aproximadamente 86 %; al menos aproximadamente 87 %; al menos aproximadamente 88 %; al menos aproximadamente 89 %; al menos aproximadamente 90 %; al menos aproximadamente 91 %; al menos aproximadamente 92 %; al menos aproximadamente 93 %; al menos aproximadamente 94 %; al menos aproximadamente 95 %; al menos

aproximadamente 96 %; al menos aproximadamente 97 %; al menos aproximadamente 98 %; al menos aproximadamente 99 %; o una identidad de secuencia mayor a SEQ ID NO: 10 en toda la longitud del componente promotor específico de bastón. Preferentemente, el componente promotor específico de bastón puede tener al menos 90 % de identidad con SEQ ID NO: 10 a lo largo de la longitud del componente promotor específico de bastón.

[0144] El componente promotor específico de bastón puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones, en relación con una secuencia alineada de la misma longitud de SEQ ID NO: 10.

[0145] Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 895 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 36. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 790 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 37. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 685 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 38. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 580 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 39. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 475 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 40. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 390 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 3' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 41. Un componente promotor específico de bastón ilustrativo puede comprender una secuencia de aproximadamente 895 nt que tiene al menos 70 % de identidad con el extremo 5' de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender SEQ ID NO: 45.

[0146] Un componente promotor específico de bastón puede comprender cualquier número de nucleótidos, desde aproximadamente 260 hasta aproximadamente 369 nucleótidos de SEQ ID NO: 10. Por ejemplo, el componente promotor específico de bastón puede comprender aproximadamente 261 nt, 262 nt, 263 nt, 264 nt, 265 nt, 266 nt, 267 nt, 268 nt, 269 nt, 270 nt, 271 nt, 272 nt, 272 nt, 274 nt, 275 nt, 276 nt, 277 nt, 278 nt, 279 nt, 280 nt, 281 nt, 282 nt, 283 nt, 284 nt, 285 nt, 286 nt, 287 nt, 288 nt, 289 nt, 290 nt, 291 nt, 292 nt, 293 nt, 294 nt, 295 nt, 296 nt, 297 nt, 298 nt, 299 nt, 300 nt, 301 nt, 302 nt, 303 nt, 304 nt, 305 nt, 306 nt, 307 nt, 308 nt, 309 nt, 310 nt, 311 nt, 312 nt, 313 nt, 314 nt, 315 nt, 316 nt, 317 nt, 318 nt, 319 nt, 320 nt, 321 nt, 322 nt, 323 nt, 324 nt, 325 nt, 326 nt, 327 nt, 328 nt, 329 nt, 330 nt, 331 nt, 332 nt, 333 nt, 334 nt, 335 nt, 336 nt, 337 nt, 338 nt, 339 nt, 340 nt, 341 nt, 342 nt, 343 nt, 344 nt, 345 nt, 346 nt, 347 nt, 348 nt, 349 nt, 350 nt, 351 nt, 352 nt, 353 nt, 354 nt, 355 nt, 356 nt, 357 nt, 358 nt, 359 nt, 360 nt, 361 nt, 362 nt, 363 nt, 364 nt, 365 nt, 366 nt, 367 nt, 368 nt, o aproximadamente 369 nt de SEQ ID NO:10. En algunos aspectos preferidos, el promotor específico de bastón comprende o consiste en SEQ ID NO: 54 o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 70 % de identidad con SEQ ID NO: 54.

[0147] En algunas modalidades, el componente promotor específico de bastón comprende SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 37, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 41 o SEQ ID NO: 45. En algunas modalidades, el componente promotor específico de bastón comprende o consiste en los nucleótidos 631-895 de SEQ ID NO: 10. Un promotor particular tal, que también es preferido, se denomina min330 (SEQ ID NO: 54). En algunas modalidades, además del componente derivado de ProA7 y del componente derivado del promotor específico de bastón, el promotor híbrido puede comprender además una o más otras secuencias promotoras específicas de bastón o específicas de cono. En algunas modalidades, el promotor híbrido puede comprender además uno o más promotores específicos de cono o secuencias de nucleótidos derivadas de un promotor específico de cono, tales como hG1.7 (SEQ ID NO: 23) o PR1.7 (SEQ ID NO: 22), o variantes, fragmentos o truncamientos de estos.

[0148] El componente derivado de ProA7, el componente derivado de promotor específico de bastón y cualquier otra secuencia promotora (si se incluye) pueden incluirse en el promotor híbrido como una sola copia o como múltiples copias. En algunas modalidades, el promotor puede comprender dos o más componentes derivados de ProA7, dos o más componentes derivados de promotor específico de bastón, o ambos. Cuando se incluyen dos o más componentes derivados de ProA7 en el promotor, no es necesario que los dos componentes derivados de ProA7 sean idénticos, siempre que cada uno cumpla individualmente los criterios establecidos en el presente documento con respecto a ProA7 o variantes, fragmentos o truncamientos de este. De manera similar, cuando se incluyen dos o más componentes derivados de promotores específicos de bastón en el promotor, no es necesario que los dos

componentes derivados de promotores específicos de bastón sean idénticos, siempre que cada uno de ellos cumpla individualmente los criterios establecidos en el presente documento con respecto a los componentes derivados de promotores específicos de bastón.

[0149] En los promotores híbridos de esta descripción, el/los componente/s derivado/s de ProA7 y el/los componente/s derivado/s de promotor específico de bastón pueden colocarse en el orden deseado, y con o sin otras secuencias entre ellos. Como se ejemplifica en el presente documento, los promotores híbridos que incluyen el mismo componente derivado de ProA7 y el mismo componente derivado de promotor específico de bastón, pero en diferentes órdenes, son eficaces para impulsar la expresión de genes indicadores en fotorreceptores de cono humano.

[0150] El promotor puede comprender de 5' a 3' el componente derivado de ProA7 unido al componente derivado del promotor específico de bastón sin secuencias entre ellos. El promotor puede comprender de 5' a 3' el componente derivado del promotor específico de bastón unido al componente derivado de ProA7 sin secuencias entre ellos. En otros ejemplos, el promotor puede comprender dos componentes derivados de ProA7 (componente A y componente B) y un componente derivado de promotor específico de bastón, ordenados componente A/componente derivado de promotor específico de bastón/componente B de 5' a 3'.

[0151] En algunas modalidades, el promotor puede comprender una o más unidades promotoras, en donde cada unidad comprende un componente derivado de ProA7 y un componente derivado de promotor específico de bastón en cualquier orden. La unidad promotora como molécula separada tiene actividad promotora específica de cono. Por ejemplo, el promotor puede comprender de 1 a aproximadamente 4 unidades promotoras.

[0152] Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10. Un promotor tal en particular, llamado Pro572, tiene SEQ ID NO: 11.

[0153] Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2. Un promotor particular de este tipo, denominado Pro573, tiene SEQ ID NO: 13. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 24 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 24. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 25 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3',

un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 25.

[0154] Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 26 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10. Un promotor particular tal, que es un promotor preferido, se denomina Pro572.2 (SEQ ID NO: 12).

[0155] En algunas modalidades, un promotor puede incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 26. Un promotor particular tal, que también es preferido, se denomina Pro573.2 (SEQ ID NO: 14).

[0156] Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 10 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 36. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 36 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 37. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 37 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 38. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 38 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 39. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 39 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 2 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 40. Algunos

[illegible]

[illegible]

[illegible]

pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 36. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 36 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 37. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 37 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 38. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 38 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 39. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 39 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 40. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 40 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 41. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 41 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27 y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 45. Algunos promotores particulares pueden incluir, de 5' a 3', un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 45 y un componente derivado de ProA7 que comprende SEQ ID NO: 27.

[0157] El promotor híbrido puede incluir, de 5' y 3', un componente derivado del promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 54 o una variante funcional de este y un componente derivado de ProSC que comprende SEQ ID 26 o una variante funcional de este. De manera alternativa, un promotor

puede incluir, de 5' a 3', un componente derivado de ProSC que comprende SEQ ID NO: 26 o una variante funcional de este y un componente derivado de promotor específico de bastón que comprende SEQ ID NO: 54 o una variante funcional de este.

[0158] En ciertas modalidades preferidas, el promotor híbrido contiene aproximadamente 700 nucleótidos o menos, aproximadamente 600 nucleótidos o menos, o con mayor preferencia, aproximadamente 500 nucleótidos o menos.

B. Proteínas optogenéticas

[0159] Como se describe en el presente documento, el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante. La proteína optogenética despolarizante puede expresarse en una célula de cono humano transducida con el ácido nucleico y localizada en la membrana celular de la célula de cono humano. La proteína optogenética despolarizante puede mediar una corriente despolarizante que puede despolarizar una célula de cono humano cuando se expone a la luz. La despolarización de la célula de cono humano puede inducir picos de corriente impulsados por luz en RGC.

[0160] La proteína optogenética despolarizante puede activarse o excitarse con cualquier tipo de luz deseada, tales como luz verde, luz roja, luz azul, luz violeta o luz amarilla. La luz puede tener una longitud de onda de entre aproximadamente 400 nm y aproximadamente 700 nm. Por ejemplo, la luz puede tener una longitud de onda de aproximadamente 400 nm, aproximadamente 410 nm, aproximadamente 420 nm, aproximadamente 430 nm, aproximadamente 440 nm, aproximadamente 450 nm, aproximadamente 460 nm, aproximadamente 470 nm, aproximadamente 480 nm, aproximadamente 490 nm, aproximadamente 500 nm, aproximadamente 510 nm, aproximadamente 520 nm, aproximadamente 530 nm, aproximadamente 540 nm, aproximadamente 550 nm, aproximadamente 560 nm, aproximadamente 570 nm, aproximadamente 580 nm, aproximadamente 590 nm, aproximadamente 600, aproximadamente 610, aproximadamente 620, aproximadamente 630, aproximadamente 640, aproximadamente 650, aproximadamente 660, aproximadamente 670, aproximadamente 680, aproximadamente 690 o aproximadamente 700 nm.

[0161] La célula de cono humano que comprende la proteína optogenética despolarizante descrita en el presente documento puede tener un potencial de reposo de aproximadamente -30 a -35 mV. Tras la activación (por ejemplo, la fotoestimulación), la proteína optogenética despolarizante puede generar un voltaje (es decir, un potencial de acción) a través de la membrana celular de una célula de cono humano de al menos aproximadamente -40 mV hasta aproximadamente -55 mV o más. La célula de cono humano puede despolarizarse al menos de aproximadamente 1 mV a aproximadamente 20 mV o más. Por ejemplo, la célula de cono humano puede despolarizarse al menos aproximadamente 1 mV a aproximadamente 2 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 3 mV, aproximadamente 1 mV a

aproximadamente 4 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 5 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 6 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 7 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 8 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 9 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 10 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 11 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 12 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 13 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 14 mV, aproximadamente 1 mV a aproximadamente 19 mV o aproximadamente 1 mV a aproximadamente 20 mV.

[0162] Preferentemente, la proteína optogenética despolarizante puede generar un voltaje a través de la membrana celular de una célula de cono humano que sea suficiente para desencadenar la activación de un potencial de acción que pueda inducir la generación de picos de células ganglionares impulsadas por luz.

[0163] La proteína optogenética despolarizante puede mediar una corriente despolarizante que es aproximadamente 1 vez, aproximadamente 2 veces, aproximadamente 3 veces, aproximadamente 4 veces, aproximadamente 5 veces, aproximadamente 6 veces, aproximadamente 7 veces, aproximadamente 8 veces, aproximadamente 10 veces, aproximadamente 11 veces, aproximadamente 12 veces, aproximadamente 13 veces, aproximadamente 14 veces, aproximadamente 15 veces o mayor que otras proteínas de canal iónico activadas por luz.

[0164] La proteína optogenética despolarizante es preferentemente una proteína de canal iónico activada por luz. Las proteínas de canal iónico activadas por luz adecuadas incluyen, entre otras, canalrodopsinas (por ejemplo, canalrodopsina-1 (ChR1), canalrodopsina-2 (ChR2)), variantes de estas o combinaciones de las anteriores. El canalerodopsina puede ser un polipéptido ChrMine, un polipéptido Chrimson, un polipéptido ReaChR, una variante de estos o combinaciones de los anteriores.

[0165] Los ejemplos de proteínas optogenéticas despolarizantes que pueden ser adecuadas para las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento incluyen ChrimsonR, ReaChR, ChrMine, fChrimson y vfChrimson. Una proteína optogenética despolarizante preferida es ReaChR.

[0166] La secuencia de aminoácidos de ReaChR se proporciona como SEQ ID NO: 32. Las secuencias de nucleótidos que codifican ReaChR se proporcionan en SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 34. SEQ ID NO: 33 y SEQ ID NO: 34 son ejemplos de ácidos nucleicos que codifican ReaChR que tienen codones optimizados para su expresión en células humanas.

[0167] Otras proteínas optogenéticas despolarizantes que pueden adaptarse a las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento incluyen, entre otras, ChR2, ChETA, SFO, VChR1, Chronos, PsChR2, CoChR, CsChR, CheRiff, C1C2, C1V1.

[0168] La proteína optogenética despolarizante puede ser una variante funcional de la proteína de canal iónico activada por luz. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser una variante

funcional de ChrimsonR, ReaChR, ChrMine, fChrimson o vfChrimson.

[0169] La variante funcional puede diferir de la proteína de canal iónico activada por luz en uno o unos pocos aminoácidos (lo que incluye sustituciones, deleciones, inserciones o cualquier combinación de estos), y conservar sustancialmente su capacidad para mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz. La variante funcional puede contener al menos una o más sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos en relación con el polipéptido de canal iónico activado por luz. La variante funcional puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20 o más modificaciones de aminoácidos en comparación con la proteína de canal iónico activada por luz. La sustitución de aminoácidos puede ser una sustitución conservadora o una sustitución no conservadora, pero preferentemente es una sustitución conservadora. Una sustitución de aminoácidos "conservadora", como se utiliza en el presente documento, se refiere generalmente a la sustitución de un residuo de aminoácido por otro residuo de aminoácido de un grupo reconocido, lo que puede cambiar la estructura del péptido, pero la actividad biológica del péptido se conserva sustancialmente. Los expertos en la técnica conocen las sustituciones conservadoras de aminoácidos. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos pueden incluir, entre otras, las sustituciones realizadas entre aminoácidos dentro de los siguientes grupos: (a) M, I, L, V; (b) F, Y, W; (c) K, R, H; (d) A, G; (e) S, T; (f) Q, N; y (g) E, D. Por ejemplo, un experto en la técnica esperaría razonablemente que una sustitución aislada de una leucina con una isoleucina o valina, un aspartato con un glutamato, una treonina con una serina, o una sustitución similar de un aminoácido con un aminoácido estructuralmente relacionado no tenga un efecto significativo en la actividad biológica de la molécula resultante.

[0170] La secuencia de nucleótidos que codifica la proteína optogenética despolarizante puede modificarse para optimizar el uso de codones, dependiendo del organismo, célula u organoide en el que se desee expresar la proteína optogenética despolarizante utilizando cualesquiera métodos adecuados. Existen varios métodos y algoritmos convencionales y bien conocidos por los expertos en la técnica para la optimización de codones. La optimización de codones de la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína optogenética despolarizante puede aumentar la velocidad de traducción de la proteína optogenética despolarizante.

La proteína optogenética despolarizante puede modificarse genéticamente para incluir una o más secuencias de localización de membrana, tales como las de otras proteínas asociadas a la membrana

(por ejemplo, otras proteínas optogenéticas). Sin pretender estar limitados por ningún mecanismo o teoría en particular, se cree que tales proteínas optogenéticas despolarizantes genéticamente modificadas pueden haber mejorado la localización de la membrana. Como ejemplo ilustrativo y no limitativo, un dominio transmembrana de ReaChR puede insertarse en otra proteína optogenética despolarizante, por ejemplo, para reemplazar el dominio transmembrana de la otra proteína optogenética despolarizante, para proporcionar una secuencia de localización de membrana adicional a la otra proteína optogenética despolarizante. En otro ejemplo, la secuencia de localización de membrana de ReaChR (SEQ ID NO: 57) puede añadirse a una proteína optogenética despolarizante que no la contenga, o puede sustituir la secuencia de localización de membrana de una proteína optogenética despolarizante deseada. Por ejemplo, ChRMine, Chrimson, Jaws, HcKCR1 o eGTACR1 pueden modificarse genéticamente para mejorar la localización de membrana sustituyendo el extremo N con la secuencia de localización de membrana correspondiente de ReaChR (SEQ ID NO: 57). En particular, una proteína optogénica, tal como una rodopsina de canal despolarizante, puede ser modificada genéticamente para mejorar la localización de la membrana sustituyendo el extremo N de la canalrodopsina, por ejemplo, ChR1, con (SEQ ID NO 57). (Ver, por ejemplo, Lin et al., *Biophysical Journal*, 96:1803-1814 (2009), Lin et al., *Nat. Neurosci.* 16(10): 1499-1508 (2013))

C. Molécula indicadora

[0171] El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula indicadora, si se desea. La molécula indicadora opcional, cuando está presente, puede unirse operativamente a la secuencia de nucleótidos que codifica la proteína optogenética despolarizante. La molécula indicadora puede detectarse en células de cono humano. La proteína optogenética despolarizante y la molécula indicadora pueden ser componentes de una proteína de fusión, con la molécula indicadora ubicada en el extremo C o en el extremo N de la proteína optogenética despolarizante, según se desee. La proteína optogenética despolarizante y la molécula indicadora pueden fusionarse directamente entre sí o fusionarse indirectamente, por ejemplo a través de una secuencia enlazadora adecuada. Por ejemplo, el indicador puede fusionarse al extremo C o N de la proteína optogenética despolarizante directa o indirectamente a través de un péptido enlazador adecuado. Sin limitarse a la teoría, la molécula indicadora puede mejorar la localización de la membrana de la construcción optogenética. Las moléculas indicadoras adecuadas incluyen, por ejemplo, tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP), proteína fluorescente cian, proteína fluorescente roja o variantes funcionales de estas. Una molécula indicadora preferida es Citrina.

[0172] Sin querer limitarse a ningún mecanismo particular de teoría, se cree que la inclusión de una molécula indicadora que está operativamente unida a la proteína optogenética despolarizante puede

mejorar la localización de la membrana de la proteína optogenética despolarizante, aun cuando las proteínas optogenéticas despolarizantes están naturalmente asociadas a la membrana.

D. PRE

[0173] Como se describe en el presente documento, el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un PRE y preferentemente un WPRE. Los PRE son secuencias de ácido nucleico que contribuyen a la regulación de la expresión de una secuencia de ADN dentro de la cual se ubica el PRE. Un PRE puede incluir, en algunos casos, tres componentes (alfa, beta y gamma). La actividad del PRE puede depender de cuántos de los componentes estén presentes.

[0174] Como se describe y ejemplifica en el presente documento, un elemento WPRE en combinación con el promotor, tal como un promotor ProA7, una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido que comprende un componente derivado de ProA7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón, y una proteína optogenética despolarizante puede producir altos niveles de expresión de la proteína optogenética despolarizante en células de cono humano.

[0175] Como se describió anteriormente, los inventores descubrieron sorprendentemente que el promotor ProA7 en combinación con un elemento regulador posterior a la transcripción (PRE), preferentemente el PRE del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE), puede generar altos niveles de expresión de la proteína optogenética despolarizante en las células de cono de fotorreceptor humano.

[0176] El WPRE puede unirse operativamente a un nucleótido que codifica una proteína optogenética despolarizante y a otros elementos de control de la expresión, por ejemplo, un promotor descrito en el presente documento y una señal de PoliA.

[0177] Puede utilizarse cualquier WPRE adecuado, tal como un WPRE de origen natural o un WPRE que comprende una o más mutaciones en la región X. Por ejemplo, un WPRE adecuado con mutación en la región X se describe en la patente estadounidense núm. 7,419,829.

[0178] Se ha descrito un WPRE adecuado en la publicación estadounidense núm. US 2021/0032656.

Generalmente, el WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 3. El WPRE puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3. El WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %; aproximadamente 73 %; aproximadamente 74 %; aproximadamente 75 %; aproximadamente 76 %; aproximadamente 77 %; aproximadamente 78 %; aproximadamente 79 %; aproximadamente 80 %; aproximadamente 81 %; aproximadamente 82 %; aproximadamente 83 %; aproximadamente 84 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 86 %; aproximadamente 87 %; aproximadamente 88 %; aproximadamente 89 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %;

aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3.

[0179] El WPRE puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones. La sustitución de ácido nucleico puede ser una sustitución conservadora o una sustitución no conservadora, pero preferentemente es una sustitución conservadora.

[0180] El WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 8. El WPRE puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3. El WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 8.

[0181] El WPRE puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones. La sustitución de ácido nucleico puede ser una sustitución conservadora o una sustitución no conservadora, pero preferentemente es una sustitución conservadora.

[0182] Preferentemente, el WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 3. El WPRE puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 3. El WPRE puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %;

aproximadamente 81 %; aproximadamente 82 %; aproximadamente 83 %; aproximadamente 84 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 86 %; aproximadamente 87 %; aproximadamente 88 %; aproximadamente 89 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %; aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 86.

[0183] El WPRE puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones. La sustitución de ácido nucleico puede ser una sustitución conservadora o una sustitución no conservadora, pero preferentemente es una sustitución conservadora.

E. Señal de poliadenilación y secuencia de repetición terminal invertida

[0184] El ácido nucleico también puede incluir una secuencia de nucleótidos que codifica una PoliA adecuada que es 3' del WPRE. Puede utilizarse cualquier señal de PoliA adecuada, tal como una señal de PoliA de SV40, una señal de PoliA de beta-globina de conejo, una señal de PoliA de hormona de crecimiento humano (hGH), una señal de PoliA de hormona de crecimiento bovino y similares. La señal de PoliA de la hormona de crecimiento humano (hGH) es una PoliA preferida.

[0185] La PoliA puede estar en cualquier orientación adecuada, preferentemente la PoliA es 3' del WPRE.

[0186] La poliA puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 9. La poliA puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9. La poliA puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %; aproximadamente 72 %; aproximadamente 73 %; aproximadamente 74 %; aproximadamente 75 %; aproximadamente 76 %; aproximadamente 77 %; aproximadamente 78 %; aproximadamente 79 %; aproximadamente 80 %; aproximadamente 81 %; aproximadamente 82 %; aproximadamente 83 %; aproximadamente 84 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 86 %; aproximadamente 87 %; aproximadamente 88 %; aproximadamente 89 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %; aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 9.

[0187] La PoliA puede tener una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 87. La PoliA

puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad de secuencia con SEQ ID NO: 87. La PoliA puede tener una secuencia de nucleótidos que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 71 %, aproximadamente 72 %, aproximadamente 73 %, aproximadamente 74 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 76 %, aproximadamente 77 %, aproximadamente 78 %, aproximadamente 79 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 81 %, aproximadamente 82 %, aproximadamente 83 %, aproximadamente 84 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 86 %, aproximadamente 87 %, aproximadamente 88 %, aproximadamente 89 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 87.

[0188] La PoliA puede comprender aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, o más modificaciones de ácido nucleico, por ejemplo, sustituciones o deleciones. La sustitución de ácido nucleico puede ser una sustitución conservadora o una sustitución no conservadora, pero preferentemente es una sustitución conservadora.

[0189] El ácido nucleico puede comprender además una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV. Por ejemplo, una ITR de AAV 5' del promotor y un ITR de AAV 3' del WPRE o 3' de la PoliA. Ejemplos particulares de ITR de AAV son SEQ ID NO: 15 y SEQ ID NO: 31. Las ITR pueden seleccionarse independientemente de las ITR naturales y, opcionalmente, de las ITR autocomplementarias (AAVac). También pueden utilizarse otras secuencias (por ejemplo, repeticiones terminales de parvovirus) que sean funcionalmente equivalentes a las ITR 5' de AAV y/o a las ITR 3' de AAV.

F. Cápside de vector vírico adenoasociado

[0190] La descripción también se relaciona con los vectores víricos que comprenden el ácido nucleico descrito en el presente documento. El vector vírico puede ser un vector de AAV que comprenda una cápside de AAV. Sin estar limitado por la teoría, la cápside de AAV puede mejorar la administración selectiva del ácido nucleico a las células de cono y también puede mejorar la expresión de la construcción optogenética (es decir, el ácido nucleico).

[0191] Muchas cápsides de AAV y cadenas principales víricas adecuadas son bien conocidas en la técnica y se conocen múltiples serotipos de cápsides de AAV que pueden ser adecuados para las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento. En la bibliografía se han descrito al

menos dieciséis serotipos de AAV, y se denominan AAV1, AAV2, AAV3, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV 12, AAV13, AAV 14, AAV15 y AAV16. Muchas cápsides genéticamente modificadas y variantes también son bien conocidas en la técnica.

[0192] Las cápsides AAV ilustrativas adecuadas para las construcciones optogenéticas descritas en el presente documento incluyen, entre otras, AAV8-BP2, AAV-PHP.B, AAV-PHP.eB, AAV5 o AAV-NHP26. Las proteínas de la cápside de AAV preferidas son AAV-PHP.eB, AAV8-BP2 o AAV5.

[0193] De manera alternativa al uso de serotipos naturales de AAV, pueden utilizarse serotipos artificiales de AAV, tales como AAV con cápsides que no tienen origen natural. Tal cápside artificial puede generarse mediante cualquier técnica adecuada, utilizando una secuencia de AAV seleccionada (por ejemplo, un fragmento de una proteína de la cápside VP1) en combinación con secuencias heterólogas que pueden obtenerse de un serotipo de AAV seleccionado diferente, de porciones no contiguas del mismo serotipo de AAV, de una fuente vírica no AAV o de una fuente no vírica. Un serotipo de AAV artificial puede ser, entre otros, una cápside de AAV quimérica o una cápside de AAV mutada. Una cápside quimérica comprende proteínas de la cápside de VP derivadas de al menos dos serotipos diferentes de AAV o comprende al menos una proteína VP quimérica que combina regiones o dominios de la proteína VP derivados de al menos dos serotipos de AAV.

[0194] Las proteínas de la cápside de AAV también pueden mutarse, en particular para mejorar la eficiencia de transducción. Las cápsides de AAV mutadas pueden obtenerse a partir de modificaciones de la cápside insertadas por PCR propensa a errores y/o inserción de péptidos o mediante la inclusión de una o varias sustituciones de aminoácidos. En particular, pueden realizarse mutaciones en una cualquiera o más de residuos de tirosina de proteínas de la cápside naturales o no naturales (por ejemplo, VP1, VP2 o VP3). Los residuos mutados pueden ser residuos de tirosina expuestos en la superficie. Las mutaciones ilustrativas incluyen, entre otras, sustituciones de tirosina por fenilalanina, tales como Y252F, Y272F, Y444F, Y500F, Y700F, Y704F, Y730F, Y275F, Y281F, Y508F, Y576F, Y612G, Y673F y Y720F.

G. Combinación de elementos

[0195] Como se describe en el presente documento, los inventores descubrieron que las combinaciones preferidas de elementos de control de expresión y proteínas optogenéticas despolarizantes específicas y opcionalmente una molécula indicadora proporcionan una expresión selectiva y de alto nivel de la proteína optogenética despolarizante en células de cono humano, lo que es suficiente para restaurar la sensibilidad a la luz en las células de cono humano, particularmente en las células de cono humano que no responden a la luz. Los elementos de control de expresión preferidos para los ácidos nucleicos descritos en el presente documento que codifican una proteína optogenética despolarizante son un promotor que comprende ProA7, o una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido

que comprende un componente derivado de ProA7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón y WPRE. La construcción optogenética descrita en el presente documento típicamente comprende además una señal de poliadenilación (PoliA) adecuada que es 3' del WPRE. La construcción optogenética puede comprender además una o más secuencias de repetición terminal invertida (ITR) de AAV. Las ITR pueden ser 5' del promotor y/o 3' del WPRE o PoliA, cuando la PoliA está presente. En la construcción optogenética también pueden utilizarse ITR modificadas, por ejemplo, ITR autocomplementarias, u otras secuencias (por ejemplo, repeticiones terminales del parvovirus) que son funcionalmente equivalentes a ITR 5' de AAV y/o ITR 3' de AAV.

[0196] La construcción optogenética puede incluir una única copia o múltiples copias del promotor o cualquier elemento de este en un promotor híbrido. Por ejemplo, la construcción puede incluir múltiples copias de ProA7, o una variante, fragmento o truncamiento de este, múltiples copias de ProA330 o una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido que comprende un componente derivado de Pro-A7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón (tal como un componente derivado de ProA330) y WPRE. En una modalidad, la construcción puede incluir, entre otros, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez copias del promotor ProA7 o una variante, fragmento o truncamiento de este. En otra modalidad, la construcción puede incluir, entre otros, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez copias del promotor ProA330 o una variante, fragmento o truncamiento de este. En algunas modalidades, la construcción puede incluir, entre otros, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o diez copias del promotor híbrido que comprende un componente derivado de Pro-A7 y un componente derivado de un promotor específico de cono o bastón. Un promotor híbrido que comprende un componente derivado de Pro-A7 y un componente derivado de un promotor específico de cono o bastón y opcionalmente cualesquiera otras secuencias promotoras específicas de bastón o cono pueden incluirse cada una como una sola copia o como múltiples copias. Cuando se incluye el promotor que comprende ProA7, o una variante, fragmento o truncamiento de este, ProA330 o una variante, fragmento o truncamiento de este, o una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido que comprende un componente derivado de Pro-A7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón, no es necesario que las dos o más secuencias promotoras sean idénticas. Las múltiples copias del promotor también pueden estar en cualquier orientación. Se pueden incluir múltiples copias de promotores que comprendan ProA7, o una variante, fragmento o truncamiento de este, Pro330, una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido que comprenda un componente derivado de Pro-A7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón en cualquier orden. La combinación particular de la proteína optogenética despolarizante y la molécula indicadora opcional puede mejorar la expresión y la función en las células de cono humanas, particularmente en las células de cono humano que no responden a la luz. Por ejemplo, la proteína

optogenética despolarizante puede ser ChrimsonR y la molécula indicadora puede ser tdTomato. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser ChrimsonR y la molécula indicadora puede ser EYFP. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser ReaChR y la molécula indicadora puede ser Citrina. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser ChrMine y la molécula indicadora puede ser EYFP. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser fChrimson y la molécula indicadora puede ser TdTomato. Por ejemplo, la proteína optogenética despolarizante puede ser vfChrimson y la molécula indicadora puede ser TdTomato.

[0197] Una proteína optogenética despolarizante preferida es ReaChr y, cuando está presente, una molécula indicadora preferida es Citrina.

[0198] La construcción optogenética puede ser un vector de AAV que comprende el ácido nucleico descrito en el presente documento y una cápside de AAV.

[0199] A continuación, en la Tabla 1, se describen construcciones optogenéticas ilustrativas (es decir, vectores de AAV) que comprenden una proteína optogenética despolarizante, una molécula indicadora que puede omitirse opcionalmente y una proteína de la cápside de AAV.

Tabla 1. Combinaciones de proteínas optogenéticas despolarizantes, moléculas indicadoras opcionales y proteínas de la cápside de AAV.

Proteína optogenética	Molécula indicadora (opcional)	Proteína de la cápside de AAV
ReaChR	Citrina	AAV-PHP.eB
ReaChR	Citrina	AAV8-BP2
ReaChR	Citrina	AAV-NHP26
ReaChR	Citrina	AAV5
ReaChR	Citrina	AAV8
ReaChR	Citrina	AAV9
ReaChR	sin etiqueta	AAV5
ChrMine	EYFP	AAV-PHP.B
ChrMine	EYFP	AAV-PHP.eB
ChrMine	EYFP	AAV-BP2
ChrMine	EYFP	AAV-NHP26
ChrimsonR	tdTomato	AAV8-BP2
ChrimsonR	tdTomato	AAV-PHP.B
ChrimsonR	tdTomato	AAV-PHP.eB

ChrimsonR	tdTomato	AAV-NHP26
-----------	----------	-----------

vfChrimson	tdTomato	AAV8-BP2
vfChrimson	tdTomato	AAV-PHP.B
vfChrimson	tdTomato	AAV-PHP.eB
vfChrimson	tdTomato	AAV-NHP26
ChrimsonR	EYFP	AAV8-BP2
ChrimsonR	EYFP	AAV-PHP.B
ChrimsonR	EYFP	AAV-PHP.eB
ChrimsonR	EYFP	AAV-NHP26
ChrMine	EYFP	AAV8-BP2
ChrMine	EYFP	AAV-PHP
ChrMine	EYFP	AAV-PHP
ChrMine	EYFP	AAV-NHP26
fChrimson	tdTomato	AAV8-BP2
fChrimson	tdTomato	AAV-PHP.B
fChrimson	tdTomato	AAV-PHP.eB
fChrimson	tdTomato	AAV-NHP26

[0200] La construcción optogenética (es decir, un vector de AAV) puede comprender un ácido nucleico que comprende un promotor, ChrimsonR como proteína optogenética despolarizante, un WPRE y una señal de PoliA. El ácido nucleico puede comprender además tdTomato como molécula indicadora. El ácido nucleico puede comprender además una ITR de AAV 5' del promotor y una ITR de AAV 3' de la señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además una cápside de AAV, si se desea. El ácido nucleico que comprende la proteína optogenética despolarizante ChrimsonR puede comprender un promotor que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 2. El ácido nucleico que comprende la construcción optogenética despolarizante ChrimsonR puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 3.

[0201] La construcción optogenética (es decir, un vector de AAV) puede comprender un ácido nucleico que comprende un promotor, ChrimsonR como proteína optogenética despolarizante, un WPRE y una señal de PoliA. El ácido nucleico puede comprender además tdTomato como molécula indicadora. El ácido nucleico puede comprender además una ITR de AAV 5' del promotor y una ITR de AAV 3' de la señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además una cápside de AAV, si se

desea. El ácido nucleico que comprende la proteína optogenética despolarizante ChrimsonR puede comprender un promotor que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 2. El ácido nucleico que comprende la construcción optogenética despolarizante ChrimsonR puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 86.

5 **[0202]** La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 4 y puede comprender una proteína de la cápside de AAV elegida de una proteína de la cápside de AAV-BP2, una proteína de la cápside de AAV-PHP.B, una proteína de la cápside de AAV-PHP.eB o una proteína de la cápside de AAV-NH26. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender un nucleótido que tiene al
10 menos aproximadamente 70 %; aproximadamente 75 %; aproximadamente 80 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %; aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 %; o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 4.

[0203] La construcción optogenética (es decir, un AAV) puede comprender un ácido nucleico que
15 comprende un promotor ProA7, vfChrimsonR como proteína optogenética despolarizante, un WPRE y una señal PoliA. La construcción optogenética puede comprender además EYFP como molécula indicadora. El ácido nucleico puede comprender además una ITR de AAV 5' del promotor ProA7 y una ITR de AAV 3' de la señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además una
20 cápside de AAV, si se desea. La construcción optogenética que comprende la construcción optogenética despolarizante vfChrimsonR puede comprender un promotor ProA7 que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 2. La construcción optogenética que comprende la proteína optogenética despolarizante vfChrimsonR puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 3. La construcción optogenética que contiene la proteína optogenética despolarizante vfChrimsonR puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que
25 tiene SEQ ID NO: 86.

[0204] La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 5 y puede comprender una proteína de la cápside de AAV. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender un nucleótido que tiene al menos aproximadamente 70 %; aproximadamente 75 %; aproximadamente 80
30 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %; aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 %; o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 5.

[0205] La construcción optogenética (es decir, un AAV) puede comprender un ácido nucleico que

comprende un promotor ProA7, ChrMine como proteína optogenética despolarizante, un WPRE y una señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además EYFP como molécula indicadora. El ácido nucleico puede comprender además una ITR de AAV 5' del promotor ProA7 y una ITR de AAV 3' de la señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además una proteína de cápside de AAV, si se desea. La construcción optogenética que comprende la proteína optogenética despolarizante ChrMine puede comprender un promotor ProA7 que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 2. La construcción optogenética que comprende la construcción optogenética despolarizante ChrMine puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 3. La construcción optogenética que comprende la construcción optogenética despolarizante ChrMine puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 86.

[0206] La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 6 y puede comprender una proteína de la cápside de AAV elegida de una proteína de la cápside de AAV8-BP2, una proteína de la cápside de AAV-PHP.B, una proteína de la cápside de AAV-PHP.eB o una proteína de la cápside de AAV-NH26. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender un nucleótido que tiene al menos aproximadamente 70 %; aproximadamente 75 %; aproximadamente 80 %; aproximadamente 85 %; aproximadamente 90 %; aproximadamente 91 %; aproximadamente 92 %; aproximadamente 93 %; aproximadamente 94 %; aproximadamente 95 %; aproximadamente 96 %; aproximadamente 97 %; aproximadamente 98 %; aproximadamente 99 %; o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 6.

[0207] Las construcciones optogenéticas particulares incluyen construcciones que comprenden un ácido nucleico que comprende un promotor ProA7 o una variante, fragmento o truncamiento de este, o un promotor híbrido que comprende un componente derivado de ProA7 y un componente derivado de un promotor específico de bastón, ReaChR como proteína optogenética despolarizante, EYFP o mCitrina como molécula indicadora y un WPRE. El vector optogenético puede comprender además una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26 (Byrne et al., *JCI Insight*. 2020; 5(10):e135112. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.135112>), una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B. Cualquiera de estas cápsides puede optimizarse aún más mediante la variación y selección de secuencias, si se desea.

[0208] Una construcción optogenética preferida (es decir, un AAV) comprende un ácido nucleico que comprende un promotor ProA7, ReaChR como proteína optogenética despolarizante, un WPRE y una señal hGH PoliA. La construcción optogenética puede comprender además Citrina como molécula indicadora. El ácido nucleico puede comprender además una ITR de AAV 5' del promotor ProA7 y una ITR de AAV 3' de la señal de PoliA. La construcción optogenética puede comprender además una

proteína de cápside de AAV, si se desea. La construcción optogenética que comprende la proteína optogenética despolarizante ReaChr puede comprender un promotor ProA7 que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 2. La construcción optogenética que comprende la construcción optogenética despolarizante ReaChr puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 3. La construcción optogenética que comprende la construcción optogenética despolarizante ReaChr puede comprender un WPRE que tiene una secuencia de nucleótidos que tiene SEQ ID NO: 86.

[0209] La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7. Por ejemplo, el ácido nucleico puede comprender un nucleótido que tiene al menos aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 % o mayor identidad de secuencia con SEQ ID NO: 7. La construcción optogenética que comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7 puede comprender además una proteína de la cápside de AAV elegida de una proteína de la cápside de AAV-PHP.eB, proteína de la cápside de AAV8-BP2 o proteína de la cápside de AAV5. La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7 y puede comprender una proteína de cápside de AAV elegida de una proteína de cápside de AAV-PHP.eB. La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7 y puede comprender una proteína de cápside de AAV elegida de una proteína de cápside de AAV8-BP2. La construcción optogenética descrita en el presente documento puede comprender una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7 y puede comprender una proteína de cápside de AAV elegida de una proteína de cápside de AAV5.

[0210] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 17. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 17 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0211] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica

el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 18. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 18 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0212] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 19. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 19 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0213] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 22, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 20. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 20 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0214] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 23, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 21. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 21 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0215] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 17. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 17 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0216] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 18. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 18 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0217] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética

despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 19. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 19 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

5 **[0218]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 22, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 20. Un
10 vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 20 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0219] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 23, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16, la molécula indicadora opcional está ausente, la
15 PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87. Este ácido nucleico puede comprender SEQ ID NO: 21. Un vector de AAV puede comprender SEQ ID NO: 21 y una cápside adecuada, tal como cápside de AAV5.

[0220] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO:
20 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B,
25 preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0221] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 10, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16,
30 SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una

cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0222] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 36, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0223] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 37, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0224] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 38, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0225] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID

NO: 39, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

5 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0226] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 40, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

10 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0227] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 41, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

20 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0228] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

30

SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

- 5 **[0229]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana
- 10 ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 15 **[0230]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 10, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 20 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 25 **[0231]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 36, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 30 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0232] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 37, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
5 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
10 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0233] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 38, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
15 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
20 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0234] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 39, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
25 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
30 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0235] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 40, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido

codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0236] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 41, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0237] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 24 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0238] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B,

preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0239] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 10, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0240] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 36, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0241] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 37, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0242] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID

NO: 38, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
 5 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0243] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
 10 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 39, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
 15 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0244] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
 20 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 40, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
 25 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0245] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
 30 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 41, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

- 5 **[0246]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 25 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
- 10 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 15 **[0247]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana
- 20 ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 25 **[0248]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 10, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 30 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0249] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 36, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
 5 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
 10 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0250] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 37, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
 15 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
 20 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0251] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 38, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
 25 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
 30 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0252] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 39, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido

codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0253] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 40, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0254] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 41, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0255] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una

cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0256] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0257] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 10, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0258] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 36, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0259] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID

NO: 37, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
5 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0260] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
10 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 38, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
15 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0261] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
20 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 39, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene
25 SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0262] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el
30 presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 40, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene

SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

- 5 **[0263]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 41, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 10 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 15 **[0264]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 20 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.
- 25 **[0265]** Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un
- 30 dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0266] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 11 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
5 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
10 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0267] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 12 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
15 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
20 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0268] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 13 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido
25 codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de
30 NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0269] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 14 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido

codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0270] Una construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26 operativamente unida a SEQ ID NO: 45, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, más preferentemente una cápside de AAV5.

[0271] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 27, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

[0272] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente,

la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

- 5 **[0273]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 11, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que
10 codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de
15 PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

- [0274]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 12, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64,
20 SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una
25 cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

- [0275]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 13, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64,
30 SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5,

una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

[0276] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 14, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

[0277] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5.

[0278] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 2, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una

cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

5 **[0279]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 11, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

10 **[0280]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 12, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

20 **[0281]** La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 13, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente,

la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

[0282] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 14, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

[0283] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 26, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

[0284] La construcción optogenética particular comprende un ácido nucleico como se describe en el presente documento, en donde el promotor comprende SEQ ID NO: 85, un WPRE, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR codificada por SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 34, SEQ ID NO: 58, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 62, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 64, SEQ ID NO: 65, SEQ ID NO: 66, SEQ ID NO: 69, SEQ ID NO: 73 o una secuencia de nucleótidos que

codifica el mismo polipéptido codificado por SEQ ID NO: 16 o una proteína optogenética modificada genéticamente para contener un dominio transmembrana ReaChR, la molécula indicadora está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 87; y un vector de AAV que comprende una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B, preferentemente una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB o una cápside de NHP26, con mayor preferencia una cápside de AAV5 que tiene SEQ ID NO: 84.

[0285] Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 4. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 5. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 6. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 7. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 17. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 18. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 19. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 20. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 21. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 35. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 55. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 56. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 60. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 67. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 68. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 71. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 72. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 75. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 76. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 77. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 80. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 81. Una construcción optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 82. Una construcción

optogenética particular comprende una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 83.

[0286] Algunas construcciones optogenéticas preferidas comprenden una secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 80, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 82 o SEQ ID NO: 83. Una construcción optogenética preferida comprende una

5 secuencia de nucleótidos que comprende SEQ ID NO: 60.

H. Polinucleótidos y vectores

[0287] La descripción se relaciona además con vectores recombinantes que comprenden el ácido nucleico descrito en el presente documento o una célula hospedadora que comprende el vector. El vector de AAV puede basarse en un genoma vírico al que se le han eliminado la cápside y otras proteínas

10

estructurales. El vector proporcionado en el presente documento puede ser adecuado para terapia génica y, en particular, son adecuados para dirigirse a células de cono humano. Como se describe en el presente documento, el ácido nucleico comprende un promotor, una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora, un WPRE y típicamente una señal de PoliA adecuada. Cada una de las secuencias de nucleótidos está unida

15

operativamente.

[0288] Además, el vector puede comprender elementos adicionales para la expresión del ácido nucleico. Por ejemplo, el vector puede comprender una o más ITR, un elemento de unión al ribosoma, un terminador, un potenciador, un marcador de selección, un intrón, una señal de PoliA y/o un origen de replicación.

20

[0289] Los expertos en la técnica conocen muchos vectores víricos y no víricos diferentes y sus métodos de administración, tales como vectores de adenovirus, vectores de AAV, vectores de retrovirus, vectores lentivirales, vectores de virus del herpes, liposomas, administración de ADN libre y similares. Ver, por ejemplo, Wright (1997), Br. J. Ophthalmol., 8(1):620-622. Existen numerosos vectores adecuados disponibles comercialmente. Tales vectores incluyen típicamente señales de poliadenilación, etc. junto

25

con múltiples sitios de clonación, así como elementos adicionales tales como orígenes de replicación, genes marcadores seleccionables (por ejemplo, LEU2, URA3, TRP 1, HIS3, GFP), secuencias centroméricas, etc.

[0290] El vector adecuado para el ácido nucleico descrito en el presente documento puede ser un vector vírico, tal como vectores derivados de los vectores del virus de la leucemia murina de Moloney (MoMLV),

30

MSCV, SFFV, MPSV o SNV, vectores lentivirales (por ejemplo, derivados del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), del virus de la inmunodeficiencia simia (SIV), del virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV) o virus de la anemia infecciosa equina (EIAV)), vectores adenovirales (Ad), vectores de AAV, vectores del virus simio 40 (SV-40), vectores del virus del papiloma bovino, virus de Epstein-Barr, vectores del virus del herpes, vectores del

virus de la vaccinia, vectores del virus del sarcoma murino de Harvey, vectores del oncovirus mamario murino y vectores del virus del sarcoma de Rous.

[0291] El vector puede tener cualquier forma, que incluye, entre otras, partículas víricas, tales como partículas de rAAV que incluyen un ácido nucleico que codifica una proteína optogenética despolarizante como se describe en el presente documento. Si se desea, los ácidos nucleicos que codifican una proteína optogenética despolarizante, como se describe en el presente documento, pueden combinarse con otros agentes de administración de ácidos nucleicos adecuados, por ejemplo, formando complejos con lípidos, encapsulados en liposomas, para su administración.

[0292] El ácido nucleico que codifica una proteína optogenética despolarizante descrito en el presente documento puede empaquetarse en una cápside vírica para generar una partícula vírica, preferentemente una partícula de AAV.

[0293] La cápside del virus puede ser cualquier cápside funcional de AAV. En una modalidad, la cápside es proporcionada por una única fuente de AAV. De manera alternativa, la cápside de AAV puede derivarse de más de una fuente. Cualquier serotipo de AAV conocido en la técnica, por ejemplo, serotipos de AAV1, AAV2, AAV3A, AAV3B, AAV4, AAV5, AAV6, AAV7, AAV8, AAV9, AAV10, AAV11, AAV12, rh10, AAV modificado, AAVPhP.B, o aún por descubrir, o un AAV recombinante basado en estos, pueden utilizarse como fuente para la cápside de AAV.

[0294] La partícula vírica es capaz de transducir hasta aproximadamente 10 % de las células de cono humano primarias. Por ejemplo, la partícula vírica puede ser capaz de transducir aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 91 %, aproximadamente 92 %, aproximadamente 93 %, aproximadamente 94 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 100 % de las células de cono humano primarias.

[0295] En el presente documento también se proporcionan métodos de producción y cultivos para la producción de partículas de virus. El cultivo puede comprender células hospedadoras adecuadas, que incluyen, por ejemplo, estirpes celulares derivadas de seres humanos, tales como células HeLa, A549 o HEK293, función de virus auxiliar adecuada, proporcionada por adenovirus natural o mutante, por ejemplo adenovirus sensible a la temperatura, virus del herpes o una construcción de plásmido que proporcione funciones auxiliares; genes rep y cap de AAV y productos génicos, el ácido nucleico descrito en el presente documento o un vector que comprende el ácido nucleico, y medios y componentes de medios adecuados para favorecer la producción de partículas víricas que son bien conocidos en la

técnica.

[0296] Las células hospedadoras adecuadas pueden incluir, entre otras, células de mamíferos, células de insectos, células vegetales, microorganismos y levadura. Las células hospedadoras también pueden ser células de empaquetamiento. Las células de empaquetamiento y productoras ilustrativas se derivan de células HEK293, A549 o HeLa.

[0297] La célula hospedadora descrita en el presente documento puede transformarse o transfectarse con vector que comprende el ácido nucleico descrito en el presente documento o partícula vírica. La célula hospedadora puede ser cualquier célula animal, célula vegetal, célula bacteriana o levadura. El vector descrito en el presente documento puede transferirse a células hospedadoras utilizando cualquier técnica conocida, incluida la infección vírica, y puede mantenerse en la célula hospedadora en forma ectópica o puede integrarse en el genoma.

[0298] Los ácidos nucleicos descritos en el presente documento, o cualquier componente de estos (por ejemplo, promotor, secuencia que codifica proteína optogenética despolarizante), pueden optimizarse mediante la variación de secuencias utilizando métodos bien conocidos, por ejemplo, para lograr los niveles deseados de expresión, para reducir la inmunogenicidad o para otros fines. La construcción optogenética descrita en el presente documento típicamente comprende además una señal de poliadenilación (PoliA) adecuada que es 3' del WPRE. La construcción optogenética puede comprender además una o más secuencias de repetición terminal invertida (ITR) de AAV. Los métodos adecuados para optimizar la construcción de ácido nucleico mediante la alternancia de secuencias, que incluye aumentar la expresión, el empaquetamiento y/o disminuir la inmunogenicidad, por ejemplo, son bien conocidos en la técnica y tales modificaciones de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento se consideran variantes de los ácidos nucleicos particulares. Por ejemplo, los ácidos nucleicos descritos en el presente documento, o cualquier componente de estos, pueden tener codones optimizados, con agotamiento de CpG (ver, por ejemplo, patente estadounidense 11,015,210; Y. A. Medvedeva, et al, *Bioinformatics-Trends and Methodologies*, 449-472 (2011)), modificados para eliminar secuencias de repetición y de horquilla, modificados para eliminar marcos de lectura alternativos, modificados para eliminar sitios de empalme donantes y aceptores indeseados, modificados para añadir secuencia de relleno, modificados para incluir una secuencia de miARN, ARNip, ARNh_c, ARNb_c o ARNg (ver, por ejemplo, Domenger y Grimm, *Human Molecular Genetics*, 2019, 28:R1-R12), modificados para incluir un sistema de control inducible (por ejemplo, sistema on/off Tet) (ver, por ejemplo, Gossen et al, *Science*, 268: 1766-1769 (1995); Harvey et al, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2:512-518 (1998)), o modificados para incluir una ITR eliminada de la secuencia del sitio de resolución terminal (trs) para generar un scAAV (ver, por ejemplo, McCarty et al., *Gene Therapy*, 2001, 16:1248-54). Los métodos para optimizar los ácidos nucleicos descritos en el presente documento son convencionales y bien conocidos por los

expertos en la técnica.

I. Aplicaciones terapéuticas

[0299] También se proporcionan en el presente documento métodos y usos para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con la pérdida de visión, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de un ácido nucleico descrito en el presente documento. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles para tratar o mejorar la ceguera. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles para restaurar la visión. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles para restaurar la sensibilidad a la luz en una célula de fotorreceptor de cono humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser adecuados para tratar la degeneración de la retina.

[0300] Los métodos y composiciones descritos en el presente documento pueden ser adecuados para tratar cualquier enfermedad, trastorno o afección asociada con la pérdida de visión, lo que incluye retinosis pigmentaria, distrofia de conos y bastones, amaurosis congénita de Leber, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Best, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, desprendimiento de retina no tratado, distrofia de patrón, distrofia de conos y bastones, acromatopsia, albinismo ocular, síndrome de cono S mejorado, retinopatía diabética, degeneración macular senil, retinopatía del prematuro, retinopatía de células falciformes, ceguera nocturna estacionaria congénita, coroideremia, desprendimiento posretiniano, disfunción de conos, una degeneración tapetoretiniana, oclusión venosa de la retina y atrofia geográfica. El tratamiento de acuerdo con los métodos y con las composiciones descritas en el presente documento es adecuado para un sujeto que tiene un trastorno que afecta a la visión en el que el nervio óptico conserva al menos alguna función.

[0301] Aunque cualquier enfermedad de la retina puede ser adecuada para la terapia, los inventores han descubierto un subconjunto de pacientes con distrofias retinianas que son particularmente adecuados para la terapia con la construcción optogenética descrita en el presente documento. Los inventores han hallado que los pacientes con distrofias hereditarias de retina y baja visión son candidatos particularmente adecuados para el tratamiento cuando tienen una capa de fotorreceptores de conos conservada en la retina central.

[0302] Además, las moléculas de ácido nucleico de la invención pueden utilizarse para fabricar medicamentos y/o tratar a pacientes que tienen una enfermedad, trastorno o afección asociada con la pérdida de visión.

[0303] El sujeto puede ser un ser humano, perro, gato, caballo o cualquier animal para el que se desee una restauración de la visión.

[0304] El ácido nucleico descrito en el presente documento puede administrarse al sujeto en una cantidad suficiente para restaurar al menos parcialmente la visión.

[0305] El ácido nucleico proporcionado en el presente documento puede administrarse al sujeto por cualquier vía adecuada, entre otras, intraocular (por ejemplo, inyección subretiniana, inyección intravítrea, inyección supracoroidea), oral, intradérmica, intratecal, intratumoral, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, tópica, subcutánea, percutánea, intranasal y vías de inhalación y mediante escarificación (raspado de las capas superiores de la piel, por ejemplo, utilizando una aguja bifurcada). La vía de administración preferida es la administración intraocular, y más preferida es la administración mediante inyección subretiniana.

[0306] La dosis del ácido nucleico puede depender del tipo de composición y de la edad, el peso, la superficie corporal, el estado individual, los datos farmacocinéticos individuales y el modo de administración del sujeto.

[0307] El ácido nucleico puede administrarse a un sujeto que tiene o está en riesgo de desarrollar una afección asociada con la pérdida de visión. El ácido nucleico puede administrarse antes o después de que la enfermedad se vuelva sintomática. Por ejemplo, antes o después de la degeneración parcial o completa de las células de cono. El ácido nucleico puede administrarse antes o después de la pérdida parcial o total de la visión.

[0308] Los métodos descritos en el presente documento pueden comprender además la administración de al menos un agente terapéutico adicional al sujeto. En particular, dicho agente terapéutico puede ser un corticoesteroide, un antibiótico, un analgésico, un inmunodepresor o un factor trófico, o cualquier combinación de estos.

J. Composiciones farmacéuticas

[0309] La descripción también se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden el ácido nucleico, vectores y componentes de este. La composición farmacéutica puede administrarse a un sujeto con el fin de restaurar la sensibilidad a la luz de las células de cono humano, en particular las células de cono humano que no se activan con fotoestimulación, de modo que pueda restaurarse la visión en un sujeto. Las composiciones que comprenden el ácido nucleico son adecuadas para su administración a un sujeto. La composición farmacéutica puede suministrarse como una solución líquida, una suspensión, una emulsión o como formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de su uso.

[0310] La composición farmacéutica puede comprender un excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" incluye, entre otros, cualquier portador que no interfiera con la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes y que no sea tóxico para el sujeto al que se administra. Los ejemplos de portadores farmacéuticos adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen soluciones salinas amortiguadas con fosfato, agua, emulsiones, tales como emulsiones de aceite/agua, diversos tipos de agentes humectantes, soluciones estériles, etc. Tales portadores pueden

formularse mediante métodos convencionales y pueden administrarse al sujeto en una dosis adecuada. Preferentemente, las composiciones son estériles. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede garantizarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos.

[0311] Los portadores adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21.^a edición, David B. Troy, ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005). Típicamente, se utiliza una cantidad adecuada de una sal farmacéuticamente aceptable en la formulación para conseguir que la formulación sea isotónica, aunque la formulación puede ser hipertónica o hipotónica si se desea. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, agua estéril, solución salina, soluciones amortiguadoras como la solución de Ringer y solución de dextrosa. El pH de la solución es generalmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 o de aproximadamente 7 a 7,5. Otros portadores incluyen preparaciones de liberación prolongada tales como matrices semipermeables de polímeros hidrofobos sólidos que contienen los polipéptidos inmunogénicos. Las matrices tienen la forma de artículos con forma, por ejemplo, películas, liposomas o micropartículas. Ciertos portadores pueden ser preferibles dependiendo, por ejemplo, de la vía de administración y la concentración de la composición que se administra. Los portadores son aquellos adecuados para la administración directa en el ojo sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, sorbitol, cualquiera de los diversos compuestos de tween y líquidos tales como agua, solución salina, glicerol y etanol. Se pueden incluir sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos y similares; y las sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, malonatos, benzoatos y similares. Con la máxima preferencia, la composición se combina con solución salina, solución salina equilibrada de Ringer (pH 7,4) y similares.

[0312] La composición farmacéutica puede comprender opcionalmente uno o más agentes que faciliten la administración del ácido nucleico o los vectores a una célula diana, incluidos, entre otros, reactivos de transfección o componentes de estos, tales como lípidos o polímeros.

[0313] La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede formularse para su administración en el ojo, en particular mediante inyección intraocular, por ejemplo, mediante administración subretiniana y/o intravítrea o supracoroidea. Para la administración intravítrea, la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede inyectarse directamente en el vítreo. Para la administración subretiniana, la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede administrarse en una ampolla subretiniana localizada entre el epitelio pigmentario de la retina (RPE) y la capa de fotorreceptores en un procedimiento quirúrgico. Esto puede lograrse durante la

vitrectomía a través de la parte plana (ppV). La administración subretiniana puede proporcionar acceso directo a fotorreceptores y al RPE. La inyección supracoroidea puede proporcionar acceso a los fotorreceptores desde la capa coroidea. De manera alternativa, la composición farmacéutica puede administrarse en la sección anterior del ojo, en particular en la cámara anterior. La inyección subretiniana es el modo de administración preferido.

[0314] La cantidad de composición farmacéutica que se va a administrar puede determinarse mediante un procedimiento habitual bien conocido por los expertos en la técnica. Para determinar la dosis adecuada, hay que tener en cuenta los datos fisiológicos del paciente (por ejemplo, edad, tamaño y peso) y el tipo y la gravedad de la enfermedad que se está tratando.

[0315] La composición farmacéutica puede formularse para su administración mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección subretiniana o intravítrea o inyección supracoroidea. Las formulaciones inyectables pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. De manera alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

[0316] La composición farmacéutica descrita en el presente documento también puede formularse como una preparación de liberación prolongada o para su uso en un sistema de administración implantado.

Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación, por ejemplo, intraocular, o mediante inyección intraocular. La composición farmacéutica también puede formularse como una preparación de liberación prolongada para su uso en un sistema o dispositivo implantado de administración de fármacos, particularmente para el rellenado repetido de un depósito en el sistema o dispositivo implantado de administración de fármacos. Por lo tanto, la composición farmacéutica puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

[0317] En una modalidad, la composición farmacéutica descrita en el presente documento puede comprender un vector o una partícula vírica que comprende el ácido nucleico descrito en el presente documento. Preferentemente, el vector o partícula vírica es un vector o partícula de AAV. La composición farmacéutica puede comprender células hospedadoras que comprenden el ácido nucleico descrito en el presente documento o la partícula vírica que comprende el ácido nucleico.

[0318] Opcionalmente, la composición farmacéutica que comprende células hospedadoras puede congelarse para su almacenamiento a cualquier temperatura adecuada para el almacenamiento de las

células. La composición farmacéutica puede comprender partículas víricas y cada dosis unitaria comprende de $10E+8$ a $10E+13$ partículas víricas medidas mediante reacción en cadena de la polimerasa utilizando una sonda específica para el genoma vírico.

[0319] La composición farmacéutica puede comprender además uno o varios compuestos activos adicionales, tales como corticoesteroides, antibióticos, analgésicos, inmunodepresores, factores tróficos o cualquier combinación de estos.

K. Kits

[0320] También se describen en el presente documento kits que comprenden el ácido nucleico descrito en el presente documento, partículas virales que comprenden el ácido nucleico, células hospedadoras o una composición farmacéutica de estos.

[0321] El kit puede presentarse en forma de solución farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, en combinación con solución salina estéril, solución de dextrosa o solución amortiguada, u otro líquido estéril farmacéuticamente aceptable. De manera alternativa, el complejo puede ser liofilizado o desecado; en este caso, el kit comprende opcionalmente además en un recipiente una solución farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, solución salina, solución de dextrosa, etc.), para reconstituir el complejo y formar una solución con fines de inyección.

[0322] Un kit puede comprender además una aguja o jeringa, preferentemente empaquetada de forma estéril, para inyectar el complejo, y/o una almohadilla de alcohol empaquetada. Se incluyen opcionalmente instrucciones para la administración de composiciones por parte de un médico o del paciente.

L. Definiciones

[0323] Todas las publicaciones y patentes citadas en esta descripción se incorporan por referencia en su totalidad. En la medida en que el material incorporado por referencia contradiga o sea incompatible con esta memoria descriptiva, la memoria descriptiva sustituirá cualquier material de este tipo. La cita de cualquier referencia en el presente documento no constituye una admisión de que tales referencias sean la técnica anterior a la presente descripción. Cuando se expresa un rango de valores, incluye modalidades que utilizan cualquier valor particular dentro del rango. Además, la referencia a valores indicados en rangos incluye todos y cada uno de los valores dentro de ese rango. Todos los rangos incluyen sus valores extremos y se pueden combinar. Cuando los valores se expresen como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma otra modalidad. La referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El uso de "o" significará "y/o", a menos que el contexto específico de su uso dicte lo contrario.

[0324] A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones se utilizan diversos términos

relacionados con aspectos de la descripción. A tales términos se les dará su significado habitual en la técnica, a menos que se indique lo contrario. Otros términos definidos específicamente deben interpretarse de manera coherente con las definiciones proporcionadas en el presente documento. Las técnicas y procedimientos descritos o a los que se hace referencia en el presente documento son generalmente bien comprendidos y comúnmente empleados utilizando metodologías convencionales por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, las metodologías de clonación molecular ampliamente utilizadas descritas en Sambrook et al., *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4.^a ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY. Según corresponda, los procedimientos que implican el uso de kits y reactivos disponibles comercialmente se llevan a cabo generalmente de acuerdo con los protocolos y condiciones definidos por el fabricante, a menos que se indique lo contrario.

[0325] Como se utiliza en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen las formas plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Los términos "incluir", "tal/es como" y similares pretenden transmitir la inclusión sin limitación, a menos que se indique específicamente lo contrario.

[0326] A menos que se indique lo contrario, los términos "al menos", "menos que" y "aproximadamente", o términos similares que anteceden a una serie de elementos o un rango, deben entenderse como referidos a cada elemento de la serie o rango. Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar utilizando nada más que los experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades de la invención específicas descritas en la presente. Se pretende que tales equivalentes estén comprendidos en las siguientes reivindicaciones.

[0327] Como se utiliza en el presente documento, el término "promotor" se refiere a cualquier elemento regulador en cis que generalmente se encuentra en dirección 5' (hacia la región 5') y que dirige la transcripción de un ácido nucleico al que está operativamente unido.

[0328] Como se utiliza en el presente documento, el término "unido operativamente" en el contexto de una secuencia de ácido nucleico, se refiere a la orientación de las secuencias de nucleótidos en una sola molécula de ácido nucleico que permite a los componentes (es decir, las secuencias de ácido nucleico) funcionar de la manera prevista. Por ejemplo, un promotor está operativamente unido a una secuencia de ácido nucleico que codifica una proteína optogenética despolarizante cuando es capaz de afectar a la expresión de esa secuencia optogenética, es decir, la secuencia optogenética está bajo el control transcripcional del promotor.

[0329] Como se utiliza en el presente documento, el término "ácido nucleico" o "polinucleótido" se refiere a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean ribonucleótidos o desoxirribonucleótidos. Por lo tanto, este término incluye, entre otros, ADN o ARN monocatenario,

bicatenario o multcatenario, ADN genómico, ADNc, híbridos ADN-ARN o un polímero que comprende bases de purina y pirimidina, u otras bases de nucleótidos naturales, modificadas química o bioquímicamente, no naturales o derivadas. Los "polinucleótidos" pueden estar compuestos por ADN monocatenario y bicatenario, ADN que es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, ARN monocatenario y bicatenario, y ARN que es una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias, moléculas híbridas que comprenden ADN y ARN que pueden ser monocatenarios o, más típicamente, bicatenarios o una mezcla de regiones monocatenarias y bicatenarias. Además, los polinucleótidos pueden estar compuestos por regiones de triple cadena que comprenden ARN o ADN, o tanto ARN como ADN. La cadena principal del polinucleótido puede comprender azúcares y grupos fosfato (como típicamente se encuentran en el ARN o el ADN), o grupos de azúcar o fosfato modificados o sustituidos. De manera alternativa, la columna vertebral del polinucleótido puede comprender un polímero de subunidades sintéticas tales como fosforamidatos y, por lo tanto, puede ser un fosforamidato de oligodesoxinucleósido (P-NH₂) o un oligómero mixto de fosforamidato-fosfodiéster.

[0330] Como se utiliza en el presente documento, el término "célula hospedadora" se refiere a un microorganismo, una célula procariota, una célula eucariota o una estirpe celular cultivada como una entidad unicelular que puede ser, o ha sido, utilizada como receptora de un vector recombinante u otra transferencia de polinucleótidos, e incluye la descendencia de la célula original que ha sido transfectada. La descendencia de una sola célula puede no ser necesariamente completamente idéntica en morfología o en complemento genómico o de ADN total al progenitor original debido a mutaciones naturales, accidentales o deliberadas.

[0331] Como se utiliza en el presente documento, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento (es decir, un ácido nucleico) que es suficiente para lograr un efecto farmacológico o fisiológico deseado en las condiciones de administración. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede ser una cantidad suficiente para reducir los signos o síntomas de una enfermedad o afección (por ejemplo, discapacidad visual o ceguera). Los expertos en la técnica apreciarán que los efectos terapéuticos no tienen por qué ser completos o curativos, siempre que se proporcione algún beneficio al sujeto. Una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica puede variar de acuerdo con factores tales como la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad de la composición farmacéutica para provocar una respuesta deseada en el individuo. Un médico con los conocimientos habituales puede determinar las cantidades adecuadas que deben administrarse para lograr el beneficio terapéutico deseado basándose en estas y otras consideraciones.

[0332] Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratar", "tratamiento" o "que trata" y los términos gramaticalmente relacionados, se refieren a una mejora de cualquier signo, síntoma o

consecuencia de la enfermedad, tales como una supervivencia prolongada, una menor morbilidad y/o una disminución de los efectos secundarios. Como se aprecia fácilmente en la técnica, la erradicación completa de la enfermedad es preferible, pero no un requisito para el tratamiento.

[0333] El término "sujeto", como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquier animal, tal como cualquier mamífero, incluidos, entre otros, seres humanos, primates no humanos, roedores y similares. En algunas modalidades, el mamífero es un ratón. En algunas modalidades, el mamífero es un ser humano.

[0334] En el presente documento se proporciona una descripción adicional de los métodos y orientación para su práctica.

4. EQUIVALENTES

[0335] Será evidente para los expertos en la técnica que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de los métodos de la invención descritos en el presente documento son obvias y pueden realizarse utilizando equivalentes adecuados sin apartarse del alcance de la descripción o de las modalidades. Ahora que se han descrito en detalle ciertas composiciones y métodos, estos se entenderán más claramente si se hace referencia a los siguientes ejemplos, que se presentan únicamente a título ilustrativo y no pretenden ser limitativos.

5. EJEMPLOS

Ejemplo 1. Un promotor específico de conos (ProA7) requiere un elemento regulador 3' para su expresión en conos maduros humanos

[0336] ChrimsonR es un canal activado por luz que induce respuestas a la luz en células que no son fotosensibles, Klapoetke NC et al. (2014), 11(3):338-346. Se realizaron estudios preliminares sobre el transgén ChrimsonR-tdTomato (ChrimsonR-tdT) como efector optogenético, ya que recientemente se ha demostrado que es seguro y eficaz en un ensayo clínico tras la inyección intravítrea (ver la Referencia 1, Sahel et al.). En este vector, el sensor ChrimsonR-tdT está bajo el control del promotor CAG ubicuo, lo que permite una expresión inespecífica, aunque la mayoría de las células ganglionares (GC) son dirigidas después de la inyección intravítrea (Ver las Referencias 1, 2). Para lograr la expresión específica de cono, el promotor ProA7 específico de cono (ver la Referencia 3) (synPVI o Gnat2_500, SEQ ID NO: 2) reemplazó al promotor CAG en el vector ChrimsonR-tdT.

[0337] Se inyectó AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdT-hGHPoliA por vía subretiniana en ratones normales C57BL/6. Se observó una expresión eficiente en los conos de ratón (FIG. 1A). A continuación, AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdT-hGHPoliA se analizó en organoides de retina humana tridimensionales de 30 semanas de edad. Se observó una expresión eficiente similar (FIG. 1B).

[0338] Después, las construcciones se colocaron en explantes de retina humana derivados de donantes

multiorgánicos durante dos días, seguidos de un cultivo de 5 semanas. Sorprendentemente, no se observaron conos que expresaran el transgen ChrimsonR-tdT, lo que contrastaba notablemente con los datos obtenidos en ratones y en organoides de retina (FIG. 1C).

[0339] Se planteó la hipótesis de que uno o más de los siguientes factores eran responsables de este hallazgo: (1) es posible que ChrimsonR-tdT no se haya expresado en los conos humanos y/o (2) que la exportación nuclear de transcripciones sin intrones se haya reducido porque la construcción carecía del elemento regulador 3'.

[0340] El vector AAV8-BP2-CAG-ChrimsonR-tdT-hGHPoliA (sin WPRE) (SEQ ID NO: 1, ver, por ejemplo, WO2017187272A1 y WO 2012/145601 en relación con el vector vírico AAV2-7m8 que contiene CAG-*ChrimsonR-tdTomato*) se analizó en retinas humanas, lo que condujo a la expresión inespecífica del transgen en conos y bastones (FIG. 1C, 1E). Esto indicó que el ChrimsonR-tdT podría expresarse en conos, sin embargo, una expresión no específica no es deseable para la terapia, ya que conduciría a un cálculo anómalo de la retina.

[0341] A continuación, se clonó el elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE) modificado en dirección 3' del ChrimsonR-tdT y se crearon nuevos vectores (SEQ ID NO: 3 y 4). Se observó una fluorescencia débil pero específica en algunos conos con AAV8-BP2-ProA7-ChrimsonR-tdT-hGHPoliA (FIG. 1C, FIG. 1D).

[0342] Por último, el ChrimsonR-tdT se cambió a vfChrimson-EYFP (SEQ ID NO: 5), lo que condujo a una expresión más eficiente y específica en los conos de la retina periférica humana (FIG. 1C y FIG. 1D), así como en los conos de primates no humanos (NHP) tras la inyección subretiniana *in vivo* (FIG. 1E).

[0343] En conjunto, estos resultados indican que el elemento WPRE es necesario para la expresión mediada por ProA7 (pero no para la expresión mediada por CAG) y que el sensor optogenético es importante para lograr un alto nivel de expresión. El ProA7 unido al elemento WPRE conduce a una expresión eficiente y específica de las construcciones optogenéticas en conos humanos.

Ejemplo 2. Cribado sistemático de cápsides de AAV y sensores optogenéticos en conos humanos

[0344] Tras identificar una combinación de elementos vectoriales (ProA7 + WPRE) que juntos conducían a una expresión eficiente específica de cono, se investigó sistemáticamente el efecto de la cápside de AAV y del sensor optogenético sobre la expresión utilizando organoides de retina y explantes de retina humana como sistemas modelo (FIG. 2 y FIG. 3). Para permitir la comparación entre diferentes vectores, se transducen muestras en copias genómicas iguales de AAV utilizando ddPCR para WPRE como método de valoración.

[0345] Los organoides y los explantes de retina macular humana se incubaron durante 5 semanas y se

tiñeron con un anticuerpo contra el fluoróforo y un marcador de cono (arrestina de cono). La transducción de cono porcentual se determinó mediante recuento manual (organoides, 3 investigadores) o mediante un guion automatizado (retina humana, el límite de positividad estaba por encima de 4 S.D. de la media del fondo). En el primer cribado, el vector de ProA7-vfChrimson-EYFP-WPRE-hGH-poliA se empaquetó en serotipos de cápside de AAV8-BP2, AAV-PHP.B, AAV-PHP.eB, AAV-NHP26 y AAV44.9(E531D). Todos los vectores transducen conos en organoides de retina (FIG. 2A).

[0346] En la retina humana, las velocidades de transducción más altas se observaron con AAV-NHP26, AAV-PHP.B y AAV-PHP.eB. Curiosamente, AAV8-BP2 solo fue eficaz a una dosis más alta y solo condujo a una transducción de conos de $13,2 \% \pm 5,0 \%$ (media $\pm$ desviación estándar) en explantes de retina central (macular) (FIG. 2B). El AAV44.9(E531D) no condujo a la transducción de cono.

[0347] En el segundo cribado, centrado en la comparación de sensores optogenéticos, se empaquetaron varios sensores diferentes en la cápside AAV8-BP2 (FIG. 3): ChrimsonR-tdT, CatCH-GFP, ChrMine-tdT, ReaChR-citrina, ChrimsonR-EYFP, fChrimson-C174-EYFP (contiene la mutación CatCH-GFP), ubicuitinado-fChrimson-EYFP, fChrimson-EYFP, ChrMine-EYFP y Jaws-EYFP. Todos los sensores fueron impulsados por el promotor ProA7 y seguidos por el elemento WPRE y la secuencia hGH-PoliA.

[0348] Varios sensores expresados en organoides (FIG. 3A) y retinas humanas (FIG. 3B), aunque la expresión en general fue menor para retinas humanas. La expresión más alta se observó con ReaChR-EYFP y Jaws-EYFP, pero también se observó con ChrimsonR y ChrMine, independientemente de si se utilizaba la etiqueta EYFP o tdT.

[0349] Por último, se combinaron tres cápsides (AAV-BP2, AAV-PHP.eB, AAV-NHP26) y cuatro sensores (vfChrimson-EYFP, ChrimsonR-tdT, ReaChR-citrina y ChrMine-EYFP) y se realizó un cribado combinado en organoides de retina y retinas humanas.(FIG. 4).

[0350] De manera similar a experimentos anteriores, la diferencia entre diferentes construcciones fue mayor en la retina humana. Con la dosis más baja de AAV utilizada ($3,8 \times 10^{11}$ v.g.), solo hubo una expresión mínima utilizando vfChrimson-EYFP y ChrimsonR-tdT, se observó una expresión sólida de ReaChR-citrina y ChrMine-EYFP (FIG. 4). Mediante el uso de ReaChR, se analizaron AAV5, AAV8 y AAV9, y se halló expresión para todas las cápsides, donde AAV5 fue la más eficaz (FIG. 5). En conjunto, estos experimentos indican que el factor determinante de la expresión eficaz es el diseño del vector y el sensor aplicado. Los diferentes cápsides pueden conducir a una expresión eficiente en conos humanos.

Ejemplo 3. ReaChR-citrina restaura la sensibilidad a la luz en explantes de retina humana.

[0351] Una vez identificadas las combinaciones de cápside de AAV y sensor optogenético que conducen a una transducción y expresión eficientes de los conos, se examinó si estas combinaciones también son

capaces de impulsar respuestas funcionales a la luz en retinas humanas cultivadas (FIG. 6 y FIG. 7). Las retinas cultivadas pierden la sensibilidad intrínseca a la luz de los fotorreceptores a las pocas horas después de la explantación. Esto se debe a la pérdida del frágil segmento externo y a la falta de soporte del RPE, que se separa para el cultivo celular.

5 **[0352]** Al aprovechar esta característica, se investigó si la sensibilidad a la luz puede restaurarse en estas retinas cultivadas después de la aplicación de AAV. De hecho, si se observa alguna respuesta a la luz después de la transducción de AAV en explantes cultivados, solo puede provenir de la proteína optogenética analizada.

10 **[0353]** Se investigaron las respuestas a la luz en explantes de retina humana transducidos con AAV de 4 donantes diferentes entre cinco y nueve semanas después del cultivo mediante registros con matrices de microelectrodos. En resumen, se colocaron explantes en matrices de 256 microelectrodos, con la capa de células ganglionares orientada hacia los electrodos, y se registró simultáneamente la actividad de varias células ganglionares tras la estimulación lumínica. La clasificación de picos se realizó después para aislar la actividad de una sola célula. Para detectar respuestas a la luz, se presentaron destellos de luz blanca de 2 segundos y se repitieron 10 veces, con un intervalo entre estímulos de 5 s, a una intensidad de $1,38\text{E}+16$ flujo de fotones/cm²/s, que se demostró previamente que activa de forma fiable los efectores optogenéticos en explantes de NHP (Referencia 2) y está en el rango típico de sensibilidad para estas opsinas microbianas (Referencia 4).

20 **[0354]** Las retinas de control no transducidas nunca mostraron respuestas a la luz (FIG. 6A-6B). Se observaron respuestas a la luz en retinas tratadas con vectores de AAV que portaban el transgen ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH. De acuerdo con los hallazgos sobre la expresión informados en el presente documento, el componente de la cápside no fue crítico, ya que se observaron respuestas a la luz para todas las cápsides analizadas (AAV8-BP2, AAV5, AAV9-PHP.eB o AAV-NHP26, FIG. 6A-6C). Sin embargo, todos los otros sensores de luz analizados (ChrMine-EYFP, ChrimsonR-EYFP y Jaws-EYFP) no produjeron respuestas a la luz (FIG. 6A-6C). Las pruebas adicionales de efectores optogenéticos hiperpolarizantes (HcKCR1 y eGTACR1) tampoco produjeron capacidad de respuesta a la luz (FIG. 6D).

25 **[0355]** Si bien todos los sensores analizados se expresaron en la retina humana (FIG. 3 y FIG. 4), ReaChR mostró una localización de membrana muy sólida (FIG. 6C). Esto indica que el tráfico de membrana superior de ReaChR es fundamental para obtener respuestas a la luz. La importancia de la localización de la membrana no es sorprendente, ya que se entiende generalmente que los sensores optogenéticos funcionan al mover iones a través de la membrana celular. ChrMine-EYFP, ChrimsonR-EYFP y Jaws-EYFP no son eficientes en la localización de membranas (FIG. 6C) y esto podría explicar la falta de respuestas a la luz en las retinas humanas.

Ejemplo 4. Caracterización de las respuestas a la luz con ReaChR-citrina

[0356] A continuación, se caracterizaron con más detalle las respuestas a la luz en explantes de retina humana de una construcción de ReaChR-citrina (SEQ ID NO: 7) (FIG. 7A-7C). La retina humana normal muestra cinco respuestas diferentes de las células ganglionares a un destello de luz (ver la Referencia 5). La primera clase de células responde con picos durante el destello de luz de 2 segundos (respuesta ON sostenida). La segunda clase de células responde disparando solo al principio del destello de luz (respuesta ON transitoria). La tercera clase responde al inicio y al final del estímulo (respuesta ON/OFF). La cuarta clase responde en el final del estímulo (respuesta transitoria OFF), mientras que la quinta clase disminuye su activación durante toda la duración de la respuesta (respuesta sostenida OFF).

[0357] Es importante destacar que las retinas humanas transducidas con ReaChR-citrina desarrollaron los mismos cinco tipos diferentes de respuestas, lo que indica que la construcción restableció el cálculo normal de la retina humana (FIG. 7A).

[0358] Además, se caracterizó la sensibilidad de la respuesta utilizando ReaChR-citrina. Se observaron respuestas a la luz entre $\sim 1 \times 10^{14} - 1 \times 10^{16}$ fotones/cm²/s, lo que concuerda con informes anteriores obtenidos en ratones utilizando otro sensor (ver la Referencia 4).

[0359] Por último, se eliminó la etiqueta de citrina y se transdujeron cultivos de retina con AAV5-ProA7-ReaChR-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 17). Se observaron respuestas a la luz y una mayor sensibilidad. La sensibilidad del AAV5-ProA7-ReaChR-WPRE-hGH estaba entre $\sim 5 \times 10^{13} - 1 \times 10^{16}$ fotones/cm²/s, que es medio logaritmo más sensible que el WPRE-hGH de AAV5-ProA7-ReaChR-citrina (SEQ ID NO: 7). (FIG. 7B) La FIG. 7C demuestra además que las retinas transducidas con el vector optogenético impulsado por el promotor ProA7 específico de cono pueden seguir una estimulación de frecuencia de hasta 23,2 Hz.

[0360] Estos experimentos indican que la estimulación optogenética a través de los fotorreceptores de cono puede restaurar la sensibilidad a la luz y el cálculo fisiológico de la retina en un rango de intensidad de luz fijo. Además, la eliminación de la etiqueta de citrina no inhibe las respuestas a la luz, sino que da como resultado una mayor sensibilidad.

Ejemplo 5. Estudios con primates no humanos

A. ReaChR se expresa en la fovea después de la inyección in vivo en NHP

[0361] A continuación, AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) se sometió a pruebas en NHP después de una inyección subretiniana *in vivo*. Se inyectaron bilateralmente tres dosis diferentes del vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) ($1,5 \times 10^{10}$, $1,5 \times 10^{11}$, 3×10^{11} genomas vectoriales, v.g. por ojo) a tres macacos cangrejeros. Los animales fueron sacrificados 3 meses después de la inyección y se explantaron las retinas. Se cultivaron fragmentos de retina durante 1-2 días

para suprimir las respuestas a la luz endógenas.

[0362] En las zonas no transducidas ("sin ampolla"), no se observaron células sensibles a la luz después de este breve período de cultivo. Sin embargo, en las zonas transducidas por AAV ("ampolla"), se observaron respuestas a la luz sólidas de $1,5 \times 10^{11}$, 3×10^{11} v.g. dosis, lo que confirma la funcionalidad del efector optogenético *in vivo* (FIG. 8A). En la dosis más baja, $1,5 \times 10^{10}$ v.g., no observamos respuestas a la luz (Fig. 8A). Las células sensibles a la luz mostraron un comportamiento sostenido ON, transitorio ON, ON/OFF o sostenido OFF, lo que indica la restauración del cálculo de la retina (FIG. 8B). Después de los registros de MEA, se fijaron los fragmentos de tejido y se calculó la eficiencia de transducción mediante la tinción de conos con cono-arrestina (FIG. 8B). A dosis de $1,5 \times 10^{10}$, $1,5 \times 10^{11}$, 3×10^{11} v.g., por ejemplo, se observaron transducciones de cono medias de 39,54 %, 58,97 % y 93,94 %, respectivamente.

[0363] Estos experimentos confirman en conjunto que el vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) transduce los fotorreceptores de cono de manera eficiente en la retina de macacos después de la inyección subretiniana y es funcional *in vivo*.

B. Un vector de AAV que porta un efector optogenético, ReaChR, bajo el control de un promotor híbrido es funcional en primates no humanos.

[0364] Para investigar y comparar la capacidad de respuesta a la luz en la retina de primates sanos tras la transducción con el vector AAV5-Pro573. 2-ReaChR-WPRE-hgH poli A (SEQ ID NO: 18), se inyectó a macacos cangrejeros mediante inyección subretiniana $1,5 \times 10^{11}$ vg del vector de AAV, y se caracterizó la respuesta a la luz en la retina de primates no humanos (NHP) sanos (FIG. 14A-14C).

[0365] Se inyectó AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hgH poliA (SEQ ID NO: 18) en 3 macacos cangrejeros a una dosis de $1,5 \times 10^{11}$ v.g. (n=6). El vector de control, AAV5 - ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7), se inyectó en dos ojos por vía nasal en dos macacos distintos. Se hizo un seguimiento de los animales mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) para evaluar la morfología de la retina después de la inyección. Después de 3-4 meses, los animales fueron sacrificados y se examinó el ojo en términos de anatomía patológica macroscópica. A continuación, se realizaron estudios de expresión génica y de respuesta a la luz.

[0366] Los tejidos de la retina de la zona inyectada ("ampolla") y de la zona no inyectada ("sin ampolla") se colocaron en cultivo durante 1-2 días para disminuir las respuestas endógenas a la luz y medir las respuestas ontogenéticamente impulsadas por luz utilizando registros de matriz multielectrodo (MEA). "Aguda" se refiere a la retina recién diseccionada, donde las respuestas a la luz pueden medirse en una región de la retina sana y no tratada. Se cultivaron muestras de "control" y de "ampolla" para eliminar las respuestas normales a la luz. El "control" se realiza desde una zona sin tratar de la retina. La zona transducida por el AAV ("ampolla") mostró una sólida respuesta a la luz (FIG. 14A y 14B) que se vio

mejorada en comparación con la retina recién diseccionada ("aguda"), donde pueden medirse respuestas normales a la luz. No se observaron células sensibles a la luz en la muestra de control.

[0367] Las retinas de NHP transducidas con AAV-Pro573.2-ReaChr-WPRE-hgH poli A mostraron la diversidad completa de respuestas a la luz para los cinco tipos diferentes de respuestas, lo que indica una capacidad de respuesta a la luz y un cálculo retiniano similares a los normales (FIG. 14C).

[0368] Estos experimentos demuestran que la estimulación optogenética a través de los fotorreceptores de cono de NHP puede producir sensibilidad a la luz y cálculo fisiológico de la retina en un rango de intensidad de luz fijo. Además, la eliminación de la etiqueta de citrina no inhibe las respuestas a la luz, ya que se han observado respuestas a la luz con la construcción AAV-Pro573.2-ReaChr-WPRE-hgH poli A, que carece de citrina. Es importante destacar que estos resultados se observan en un modelo animal preclínico que es el más parecido a los seres humanos y se considera el mejor modelo para estudios traslacionales de tratamientos humanos. Además, en estos experimentos con NHP se empleó la eficacia de la administración de vectores, utilizando el mismo método que se utilizaría para la administración del vector de AAV a pacientes humanos en ensayos clínicos, y se demostró que era satisfactoria.

Ejemplo 6. Eficiencia de AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH en 4 donantes humanos diferentes

[0369] A continuación, se analizó si el vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) transducía los fotorreceptores de cono en 4 donantes humanos independientes adicionales. Las retinas humanas se cultivaron durante 4-6 semanas antes del análisis. Se observaron respuestas a la luz sólidas en todos los casos (FIG. 9B). Se detectó una transducción de cono eficiente en los 4 donantes (FIG. 9A, se halló que la eficiencia promedio era de entre 49,06-68,03 %). En el donante 4, los vectores se analizaron en la fóvea. 66,92 % de los conos se transdujeron con el vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) .

[0370] También se analizaron explantes humanos de 12 donantes humanos de entre 18 y 80 años (8 hombres y 4 mujeres), y los resultados se comparan en la FIG. 9C y la FIG. 9D. La FIG. 9C muestra una transducción de cono eficiente (eficiencia promedio entre 40-80 %) y la FIG. 9D demuestra respuestas sólidas a la luz en muestras de retina de donantes transducidas con el vector AAV5-ProA7-ReaChr-citrina-WPRE-hGH poliA. El donante A de las FIG. 9A y 9B corresponde con el donante 5 en las FIG. 9C y 9D. El donante B de las FIG. 9A y 9B corresponde con el donante 7 en las FIG. 9C y 9D. El donante C de las FIG. 9A y 9B corresponde con el donante 6 en las FIG. 9C y 9D.

[0371] Estos resultados indican que las características deseables de alta eficiencia de transducción y capacidad de respuesta a la luz del vector optogenético AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH poliA

son reproducibles en explantes de retina humana transducidos de individuos de diferentes edades y sexos.

Ejemplo 7. Los promotores híbridos que contienen una secuencia de 185 pares de bases de ProA7 también son funcionales.

[0372] Los experimentos descritos en el presente documento confirmaron la funcionalidad del vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7, FIG. 10) en organoides de retina, explantes de retina humana e *in vivo* en la retina de macacos. Se analizó con más detalle la funcionalidad de los promotores híbridos que contenían una región de 185 pares de bases del promotor ProA7 y un promotor específico de bastón que tenía SEQ ID NO: 10 (FIG. 10). Estos promotores se denominaron ProX572.2 (SEQ ID NO: 12) y ProX573.2 (SEQ ID NO: 14), dependiendo del orden del fragmento de ProA7 de 185 pares de bases y del promotor específico de bastón (FIG. 10). ProX572.2 también se conoce como Pro572.2; ProX573.2 también se conoce como Pro573.2.

[0373] La expresión y la función se analizaron utilizando AAV5-ProX572.2-ReaChR-citrina-WPRE hGH PolíA en explantes de retina humana. Los niveles de expresión fueron similares entre los vectores AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH políA (SEQ ID NO: 7) y AAV5-ProX572.2-ReaChR-citrina-WPRE hGH políA (SEQ ID NO: 55) (FIG. 11A). Se observó una capacidad de respuesta a la luz similar en el vector optogenético activado por el promotor híbrido ProX572.2 en comparación con el vector ProA7 (FIG. 11B). Estos datos indican que un fragmento de 185 pares de bases del promotor ProA7 5' al promotor ProA330 es suficiente para impulsar la expresión funcional de sensores optogenéticos en fotorreceptores de cono.

[0374] La funcionalidad del vector AAV5-Pro573.2-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 56) también se evaluó en explantes de retina humana y se comparó con el control del vector AAV5-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH (FIG. 11C-FIG. 11E). El promotor Pro573.2 difería del promotor Pro572.2 en la orientación del fragmento de ProA7: el fragmento de 185 pb del extremo 3' de ProA7 estaba ubicado 3' del promotor ProA330. Tanto el ProA7 como el Pro573.2 expresaron vectores optogenéticos en fotorreceptores de conos a niveles comparables (FIG. 11E). Sorprendentemente, el vector optogenético de Pro573.2 mostró respuestas a la luz mucho más fuertes que el vector impulsado por el promotor específico de cono, ProA7 (FIG. 11C y FIG. 11D). Estos resultados demuestran que el promotor híbrido, Pro573.2, que contiene un fragmento de la secuencia 3' del promotor específico de cono (ProA7) del promotor Pro330 y los 1000 pb de la secuencia del promotor específico de bastón Pro330, posee una funcionalidad superior en comparación con el promotor específico de cono (ProA7) solo.

[0375] La expresión y la función también se analizaron utilizando el vector optogenético AAV5-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH, con la etiqueta de citrina eliminada, en explantes de retina humana. Se

observaron respuestas a la luz sólidas tras la transducción de explantes de retina humana de 3 donantes (FIG. 12A y FIG. 12B).

[0376] Los experimentos de comparación en explantes de retina humana entre el vector AAV5-ProA7-ReaChr-citrina-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 7) y el vector AAV5-Pro573. 2-ReaChr-WPRE-hGH (SEQ ID NO: 18) dieron como resultado que el promotor Pro573.2 impulsara una respuesta a la luz más fuerte en un mayor porcentaje de células (FIG. 13A) y una respuesta a la luz más sensible en comparación con el vector que contiene el promotor ProA7 (FIG. 13B). Estos datos indican que un fragmento de 185 pares de bases del promotor ProA7 es suficiente para impulsar la expresión funcional de los sensores optogenéticos en los fotorreceptores de cono en cualquier orientación dentro de la construcción, y que la eliminación de la etiqueta de citrina no afecta a la expresión o funcionalidad de la proteína optogenética.

Ejemplo 8. Restauración de la capacidad de respuesta a la luz en un modelo de ratón con enfermedad ocular que recibe un vector de AAV que porta un efector optogenético, ReaChr, bajo el control de un promotor híbrido.

[0377] Para determinar si ReaChr puede restaurar las respuestas a la luz en la retina ciega, inyectamos ratones rd1, un modelo bien establecido para la degeneración de la retina. Los animales son ciegos ya en el día 28 después del nacimiento, pero conservan conos inactivos no funcionales (Referencia 4). A los animales se les inyectó la construcción AAV5-ProA7-ReaChr-Citrina-WPRE-hGH poliA en el día 77 después del nacimiento y se sacrificaron en el día 105 después del nacimiento. Las respuestas a la luz de la retina se midieron utilizando la medición de matriz multielectrodo. Hemos detectado células ganglionares sensibles a la luz en las retinas tratadas (FIG. 15). Esto indica que se puede provocar la respuesta a la luz con un canal optogenético despolarizante incluso en estado ciego.

Ejemplo 9. Múltiples copias de promotores mejoran la expresión génica en fotorreceptores de conos y bastones

[0378] Para determinar la funcionalidad de incluir múltiples copias de promotores específicos de bastones y conos en la expresión génica, se analizaron vectores de AAV que contenían réplicas de promotores (2x, 3x, 4x) de los promotores ProSC y min330 que impulsan la expresión de eGFP en cultivos de organoides y se compararon con vectores que contenían una sola copia del promotor ProSC o min330, así como con vectores que contenían los promotores ProA7 y ProA330 completos. El análisis de la intensidad de GFP en vivo se cuantificó en los organoides de retina y se observó una mayor

expresión de GFP tras la transducción con los vectores de AAV que contenían las construcciones del promotor multimérico (FIG. 16). La variante 4xProSC sigue siendo específica para fotorreceptores de cono en la retina humana (FIG. 17A y 17B) y en organoides de retina humana (FIG. 18). Estos resultados indican que múltiples copias de los promotores específicos de cono y bastón, como elementos individuales o en el contexto de un promotor híbrido, pueden mejorar la expresión génica tras la transducción de AAV de la retina humana o de organoides de retina humana.

9.1 Métodos

9.1.1 Retinas de animales y seres humanos

Ratones

[0379] Los animales se utilizaron de acuerdo con las directrices éticas habituales, tal y como se establece en las Guías para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio de la Comunidad Europea. Se obtuvieron ratones normales C57BL/6J (6-8 semanas de edad) de los Laboratorios Charles River. Los ratones fueron alojados en las instalaciones para animales del Instituto de Oftalmología Molecular y Clínica de Basilea (IOB) y se mantuvieron en un entorno sin patógenos con acceso ad libitum a alimentos y agua potable. Todos los experimentos y procedimientos con animales fueron aprobados por el Departamento de Veterinaria del Cantón de Basilea-Ciudad (número de permiso: 31896/3048).

NHP

[0380] Se alojaron macacos cangrejeros sanos (*Macaca fascicularis*, de 5-19 años, peso 5,6-10,8 kg) en la instalación Simian Laboratory Europe. Se mantuvo y se supervisó a los animales de acuerdo con las directrices de la Directiva Europea 2010/63/UE y se manejaron en estricta conformidad con las buenas prácticas con animales, tal como se define en la Carta Nacional Francesa sobre Ética de la Experimentación Animal.

25 **Retinas humanas**

[0381] Las muestras de retina humana se obtuvieron de donaciones de múltiples órganos, como se ha descrito anteriormente (ver las Referencias 3,5). Todas las muestras de tejido se obtuvieron de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki, y los protocolos experimentales fueron aprobados por comités de ética (números de permiso: Hungría: ETT TUKEB 34851- 2/2018/EKU, Suiza: EKNZ 19.12.2014 y (EKNZ 2021-01773)).

Explantos de retina humana.

[0382] En resumen, después de la enucleación, se extrajo el vítreo y se separó la retina del RPE/coroides subyacente. A continuación, cultivamos fragmentos de tejido de 5 × 5 mm en insertos de

membrana de policarbonato (VWR, Dietikon, Suiza, número de catálogo: 734-2720) con el lado del fotorreceptor hacia abajo. Después se añadieron medios de cultivo y se cultivaron explantes de retina como se ha descrito anteriormente (Referencia 3). Se trasdujeron explantes de retina humana con $3,8 \times 10^{11}$ v.g. (dosis estándar) o $2,8 \times 10^{12}$ v.g. (dosis alta). El AAV se pipeteó en la parte superior de la retina y las placas se incubaron durante 2 días. Después, se cambió el medio de cultivo cada 48 horas durante 5 semanas y se procesaron los tejidos para realizar registros de MEA y/o histología.

Organoides de retina

[0383] Los organoides de retina se derivaron de la línea de iPSC 01F49i-N-B7 (nombre abreviado: F49B7) (Referencia 5). Esta es una línea femenina derivada de un donante anónimo. Los organoides de retina se transducían utilizando $8,5 \times 10^{11}$ v.g. de diferentes construcciones de AAV.

9.2 Construcciones de ADN y clonación

[0384] El pAAV-CAG-ChrimsonR-tdTomato-hGH-poliA (ver las Referencias 1,2) está basado en una construcción descrita en la publicación del PCT WO2017187272A1. Esta construcción se utilizó en un ensayo clínico reciente dirigido a las células ganglionares de la retina (ver la Referencia 1). Para obtener el pAAV-ProA7-ChrimsonR-tdTomato-hGH-PoliA, el promotor ProA7 (ver la Referencia 3) (FIG. 10) (500 pb de longitud, secuencia Gnat2 en dirección 5') se clonó en este plásmido mediante PCR y ensamblaje de Gibson. Para obtener el plásmido pAAV-ProA7-ChrimsonR-tdTomato-WPRE-hGH-poliA, el elemento WPRE se amplificó por PCR a partir del pAAV-synPVI-vfChrimson-EYFP-WPRE y se ligó por Gibson al plásmido pAAV-ProA7-ChrimsonR-tdTomato-hGH-poliA.

[0385] GenScript sintetizó otros efectores optogenéticos, basados en secuencias publicadas, como los siguientes: ReaChR-Citrina (ver Referencia 6), CatCh-EGFP (ver Referencia 7), vf-Chrimson-EYFP (ver Referencia 8), fChrimson-EYFP (ver Referencia 8), Jaws-EGFP (ver Referencia 9), ChRMine-EYFP (ver Referencia 10) y ChRMine-tdTomato (ver Referencia 10). Todos los efectores se colocaron en la cadena principal pAAV-synPVI-vfChrimson-EYFP-WPRE. Creamos el UBI-f-Chrimson-EYFP mediante la síntesis de la etiqueta de ubicuitina y su colocación en el marco del fChrimson (GenScript). La posición L132C en f-Chrimson-EYFP fue mutagénica para obtener un Chrimson con la mutación CatCh (GenScript). Se obtuvieron cápsides de AAV (AAV5, AAV8, AAV9, AAV-PHP.B (ver la Referencia 11), AAV-PHP.eB (ver la Referencia 12), AAV8-BP2 (ver la Referencia 13), AAV44.9 (ver la Referencia 14), AAV44.9E531D (ver la Referencia 14), AAV-NHP26 (ver la Referencia 15)) de Addgene o se sintetizaron con GenScript.

9.3 Producción de vectores de AAV

[0386] La producción de AAV para experimentos con retina de ratón, organoide y retina humana se realizó utilizando el método habitual auxiliar de adenovirus con placas de 15 cm, como se describió anteriormente (ver la Referencia 3). El plásmido auxiliar pHGT1-Adeno1 que alberga los genes adenovíricos fue amablemente proporcionado por C. Cepko. Los vectores se purificaron en un gradiente de iodixanol y se resuspendieron en PBS que contenía Pluronic al 0,001 %. Para el NHP, se utilizaron células apiladas de 10 capas para la producción de AAV.

[0387] Los AAV se valoraron con qPCR bicolor (Life Technologies) y ddPCR (BioRad) para el elemento de ITR, así como para el elemento de WPRE (según corresponda). Los cebadores y sondas de PCR fueron los siguientes: ITR directa: 5'-GGAACCCCTAGTGATGGAGTT-3' (SEQ ID NO: 90), ITR inversa: 5'-CGGCCTCAGTGAGCGA-3' (SEQ ID NO: 91), ITR de sonda: 5'-CACTCCCTCTCTGCGCGCTCG-3' (FAM) (SEQ ID NO: 92), WPRE directo: 5'-GGCTGTTGGGCACTGACAA-3' (SEQ ID NO: 93), WPRE inverso: 5'-CCAAGGAAAGGACGATGATTTC-3' (SEQ ID NO: 94), WPRE de sonda: 5'-TCCGTGGTGTGTCG-3' (VIC) (SEQ ID NO: 95).

[0388] Para permitir la comparación entre diferentes vectores de AAV, se emparejó el valor de los AAV basado en la ddPCR para el valor de WPRE. Para permitir una comparación precisa, se aplicó el siguiente método: después de la purificación de AAV, el AAV se dividió en alícuotas de 40 µl. A continuación, los viales se congelaron a -80 °C. Al menos 2 semanas después, se descongeló una alícuota y se realizó la valoración a partir de 5 µl. El AAV sobrante se aplicó en organoides el mismo día. Las otras alícuotas de 40 µl se utilizaron en experimentos de retina humana utilizando los valores obtenidos de la alícuota respectiva utilizada para organoides y valoración.

9.4 Inyecciones in vivo en ratones

[0389] Se realizaron inyecciones subretinianas en ratones normales (6-8 semanas de edad) anestesiados con isoflurano al 2,5 %. Después de hacer una pequeña incisión en la esclerótica con una aguja afilada de 30 G, la solución del vector se inyectó a través de esta incisión en el espacio subretiniano utilizando una jeringa Hamilton roma de 5 µl montada en un micromanipulador. Las copias genómicas inyectadas fueron genomas de vectores de $1,7 \times 10^{10}$, utilizando ddPCR como método de titulación. Después de 5 semanas, los animales fueron sacrificados y se les extrajeron las cavidades oculares.

9.5 Inyecciones in vivo de NHP

[0390] *Inyección de NHP, materiales utilizados para la inyección:* cánula de inyección subretiniana De Juan/Awh (25/41G), Bausch and Lomb, 12.03. 25, 20916 jeringa Hamilton® GASTIGHT®, PTFE luer lock 1750TLL, 0,5 ml, Sigma, 20916, BD jeringa de 1 ml, punta Luer-Lok, BD mediante WVR 309628, tubo de transferencia Masterflex, PTFE de microcalibre, 0,012" DI x 0,030" OD; 100 pies/rollo, Cole-

Palmer 06417-11.

- [0391]** Procedimiento de inyección para NHP y medicación perioperatoria: inyección de AAV-ProA7-ReaChR-citrina-WPRE-hGH PoliA: se obtuvieron fotos del fondo de ojo y tomografías de coherencia óptica (OCT) de la mácula y papila óptica antes de la inyección para descartar patologías oculares. Tres días antes de la inyección, los animales comenzaron a recibir 0,75 mg/kg de dexametasona intramuscular durante una semana. El día anterior a la inyección, los animales empezaron a recibir 15 mg/kg de amoxicilina intramuscular, seguida de dos dosis más con 48 horas de diferencia. Los animales estuvieron en ayunas antes del día de la operación (se mantuvo el acceso al agua). El día de la cirugía, se anestesió a los animales con ketamina (10 mg/kg, intramuscular) y se los transportó al quirófano. Las pupilas se dilataron utilizando tropicamida al 0,5 % y fenilefrina al 10 %. A continuación, se administró propofol a los animales (5-10 mg/kg), seguido de intubación. La anestesia se mantuvo con isoflurano (1-2,5 %) y se monitoreó a los animales durante el procedimiento. Tras la desinfección de la superficie ocular, se realizaron dos puertos en el limbo utilizando trócares de 25 G: uno para el puerto de endoiluminación y otro para la cánula de microinyección subretiniana de 41 G, respectivamente. Después de tocar suavemente la retina con la cánula subretiniana, primero se realizó una preampolla con BSS, seguida de la administración de 70 µl de solución del compuesto de prueba mediante inyección manual. Poco después de la inyección, realizamos una obtención de imágenes OCT para visualizar las ampollas subretinianas. Los animales recibieron antibiótico subconjuntival inmediatamente después del procedimiento y ungüento de tobramicina durante 7 días después del procedimiento.
- [0392]** Inyección de AAV-Pro573.2-ReaChR-WPRE-hGH poliA: hemos pasado de una inyección manual a un sistema controlado por pedal a través de la plataforma de vitrectomía Constellation (Alcon). Realizamos vitrectomía central en todos los ojos. La inyección se realizó utilizando el sistema de microdosis de fluido viscoso del dispositivo Constellation. La presión de inyección se controló ajustando la presión máxima en el dispositivo Constellation. En resumen, tras la desinfección de la superficie ocular, se realizaron tres orificios en el limbo utilizando trócares de 25 G: uno para el puerto de endoiluminación, otro para la línea de infusión para mantener constante la presión intraocular (IOP) y uno para las herramientas de manipulación. En primer lugar, se realizó una vitrectomía central. A continuación, realizamos una inyección previa a la ampolla utilizando BSS. Para la inyección, la IOP se mantuvo en 5 mmHg y la presión de inyección se estableció en un máximo de 16 psi (en un caso, tuvimos que aumentarla a 20 psi). Después de una inyección preampolla exitosa, disminuimos la presión de inyección a un máximo de 8 psi, y la inyección subretiniana de la solución del virus se realizó en la preampolla. Poco después de la inyección, realizamos una obtención de imágenes OCT para visualizar las ampollas subretinianas. Los animales recibieron antibiótico subconjuntival inmediatamente después del procedimiento y ungüento de tobramicina durante 7 días después del procedimiento.

[0393] Enucleación y procesamiento de muestras de NHP: se enuclearon animales con anestesia terminal profunda con circulación aún en su lugar. El ojo se colocó inmediatamente en Ames suplementado con 50 µg/ml de kanamicina, que se oxigenó con una mezcla de oxígeno al 95 % y dióxido de carbono al 5 % durante 30 minutos. En primer lugar, se extrajo el segmento anterior con un bisturí y unas tijeras, y después se extrajo el vítreo. La cavidad ocular se transfirió del centro quirúrgico al laboratorio y después se procesó. La retina con ampolla se diseccionó con biopsia en sacabocados de 3-5 mm, dependiendo del tamaño original de la ampolla, de modo que la mayor parte del tejido procedía de la retina con ampolla. Se tomó una región de control macular sin ampollas correspondiente con sacabocados de biopsia de 4 mm. Algunas de las áreas de retina sin ampollas se sometieron a registros de MEA para detectar respuestas agudas. La zona de la ampolla se cortó en 4 cuadrantes y las retinas se cultivaron de manera similar a los explantes de retina humana¹. 1-2 días después, estos fragmentos de retina (junto con fragmentos de retina de control, sin ampolla) se sometieron a registros de MEA. Después de los registros de MEA, se fijaron 3 de 4 fragmentos de cada afección para histología y se procesaron de 1 de 4 fragmentos para el aislamiento de ADNg/ARN.

9.6 Cultivo de explantes de retina humana

[0394] Los cultivos de retina humana se mantuvieron a 37 °C en CO₂ al 5 % en medio nutritivo DMEM/F-12 (Thermo Fisher Scientific), suplementado con BSA al 0,1 %, 10 µM de clorhidrato de O-acetil-L-carnitina, 1 mM de ácido fumárico, 0,5 mM de galactosa, 1 mM de glucosa, 0,5 mM de glicina, 10 mM de HEPES, 0,05 mM de manosa, 13 mM de bicarbonato de sodio, 3 mM de taurina, 0,1 mM de diclorhidrato de putrescina, 0,35 µM de retinol, 0,3 µM de acetato de retinilo, 0,2 µM de (±)-α-tocoferol, 0,5 mM de ácido ascórbico, 0,05 µM de selenito de sodio, 0,02 µM de hidrocortisona, 0,02 µM de progesterona, 1 µM de insulina y 0,003 µM de 3,3',5'-triyodo-L-tiroxina (Sigma-Aldrich). Para los experimentos de transducción de AAV, se utilizaron genomas vectoriales de 2,8 x10¹² (dosis alta) o 3,8x10¹¹ (dosis baja) por explante de retina humana (basado en ddPCR para WPRE o ChrimsonR en el caso de la construcción ChrimsonR, donde no había ningún elemento WPRE presente). El virus se diluyó en 20 µl de medio completo y se aplicó en los fragmentos de retina (por el lado "vítreo"). 48 horas después, se cambió el medio. Los explantes de retina humana se incubaron durante otras 5 semanas antes de procesarlos para su análisis.

9.7 Cultivo de organoides

[0395] Las iPSC se mantuvieron en medio mTeSR1 (STEMCELL Technologies) y se cultivaron a 37 °C y CO₂ al 5 % en una incubadora humidificada. Las pruebas de micoplasma se realizaron regularmente utilizando el kit de detección de micoplasma MycoAlert PLUS (Lonza). Los organoides de retina se

derivaron utilizando el método de siembra y raspado en matriz de micropocillos de agarosa (AMASS), como se describió anteriormente (ver, Referencia 2).

[0396] A partir del día 42, se cultivaron cuerpos embrioides en medio 3:1 suplementado con FBS inactivado por calor al 10 % (Millipore) y 100 μ M de taurina (Sigma), con cambios de medio cada dos días. A partir de la semana 10, el medio de cultivo se suplementó con 1 μ M de ácido retinoico (Sigma). A partir de la semana 14, el suplemento B27 en medio 3:1 fue sustituido por el suplemento N2 (GIBCO, núm. 17502-048) y el ácido retinoico se redujo a 0,5 μ M. Los organoides de retina se cultivaron hasta al menos 28 semanas antes de realizar los experimentos.

[0397] Para la transducción de organoides de AAV, se utilizaron genomas de vectores de $8,5 \times 10^{11}$ (dosis regular) por organoide (basado en ddPCR para WPRE o ChrimsonR en el caso de la construcción de ChrimsonR, donde no había ningún elemento WPRE presente). El virus se diluyó en 30 μ l de medio completo, que se aplicó después a los organoides en placas de 96 pocillos. Después de 4 horas, se pipeteó 70 μ l de medio completo en la parte superior. Al día siguiente, se aplicó otro volumen de 100 μ l sin cambiar el medio. Al día siguiente (48 horas después de la aplicación de AAV) se cambió completamente el medio. Los organoides de retina se cultivaron durante al menos 4 semanas antes de su procesamiento. Los medios se cambiaron cada 2-3 días.

9.8 Estimulación lumínica para registros de MEA

[0398] Registros de NHP y matriz multielectrodo (MEA) de retina humana: los registros de MEA en explantes de retina humana se realizaron utilizando un sistema USB-MEA256 o MEA2100 (MultiChannel Systems, Reutlingen, Alemania). Se realizaron registros de la retina humana entre las semanas 5 y 8 de cultivo. Se realizaron registros de retina de NHP 1-2 días después de la explantación. Los explantes de retina humana se retiraron cuidadosamente del plato de cultivo enjuagando un poco de medio Ames oxigenado, y se transfirieron a una placa de Petri llena de Ames con la ayuda de una cuchara de Moria. A continuación, se separó el vítreo con la ayuda de unas pinzas afiladas (Fine Science Tools, EE. UU.) con un microscopio estereoscópico (Olympus, Alemania). El tejido se colocó en un MEA (256MEA100/30iR-ITO-pr, MultiChannel Systems, Alemania), con la capa de células ganglionares orientada hacia los electrodos, y se presionó contra los electrodos con un soporte de corte (Science Products, Alemania). A continuación, el MEA se colocó dentro del sistema de MEA. Las retinas se perfundieron continuamente con el medio de Ame (US Biological Life Sciences, EE. UU.) burbujeado con O₂ al 95 % y CO₂ al 5 % (carbógeno) a una velocidad de 1-3 ml/minuto. La temperatura del medio se mantuvo constante a 37 °C utilizando un calentador de solución en línea y su controlador de temperatura (Harvard System, EE. UU.). El tejido y su fluorescencia de fluoróforo se visualizaron con un microscopio invertido IX73 (Olympus, Alemania) con objetivos de 4x y 20x, utilizando el filtro adecuado.

[0399] Estimulación lumínica para registros MEA: para activar el efector optogenético, se generaron

estímulos de luz blanca utilizando un proyector DLP (K10, Acer, EE. UU. (proyector núm. 1), proyector DLP EH500, Optoma, Taiwán (proyector núm. 2) o NEC, Japón (proyector núm. 3)) con la óptica del microscopio modificada para proyectar con nitidez sobre la superficie retiniana. La sincronización del proyector y del estímulo se controló y registró mediante un software Python personalizado desarrollado por Zoltan Raics. La intensidad de la luz se varió utilizando filtros de densidad neutra (ND) (Thorlabs, Nueva Jersey, EE. UU.) que oscilaban entre la densidad óptica 4 (transmisión de luz del 0,01 %) y la densidad óptica 1 (transmisión de luz del 10 %) en una escala logarítmica. Las intensidades de salida para los diferentes estímulos de luz se describen en la Tabla 1. En primer lugar, aplicamos un protocolo preliminar de destellos de luz de campo completo de 2 segundos al 100 % de contraste, repetido 10 veces con un intervalo entre estímulos (ISE) de 5 segundos, utilizando el filtro OD2 para detectar las regiones que responden a la luz. Esta configuración da lugar a un flujo total de fotones de $1,12 \times 10^{16}$ a $1,34 \times 10^{16}$, dependiendo del proyector. A continuación, aplicamos un conjunto predefinido de diferentes estímulos de luz: (1) destellos de luz blanca de campo completo de 2 segundos de duración seguidos de 10 s de ISI. Los destellos se repitieron 5 veces con contrastes que variaban entre 12,5 %, 25 %, 50 % y 100 %, presentados en este orden. Las respuestas a este conjunto de estímulos se registraron a través de cuatro filtros ND diferentes (OD4, OD3, OD2 y OD1) para variar la intensidad de la luz con el fin de determinar el umbral de respuesta. (2) estímulo de parpadeo de campo completo utilizando frecuencias de filtro OD2 presentadas fueron 0, 7,7 Hz, 11, 16, 23,2, 27,6 y 33,1 Hz. Las respuestas a este protocolo de estímulo se utilizaron para determinar la frecuencia máxima que seguirían las células ganglionares de la retina. Las intensidades de luz de los diferentes estímulos se expresaron en flujo de fotones. El flujo total de fotones se calculó a partir de la irradiancia del estímulo de luz blanca, medida con un sensor de potencia (S170C, Thorlabs, EE. UU.) conectado a un medidor de potencia (PM100D, Thorlabs, EE. UU.) y a partir de su espectro (Ocean Optics, EE. UU.) utilizando la fórmula de la energía del fotón. Los valores de irradiancia originales se corrigieron para la curva de respuesta de longitud de onda del sensor de potencia. El flujo de fotones eficaz se calculó a partir del flujo de fotones total corregido por la curva de longitud de onda de respuesta del efector optogenético ReaChR.

Tabla 2. Irradiancias (mW/cm^2) para filtros ND y contraste de estímulo utilizados

ND-Filtro	Contraste de 100 %	Contraste de 50 %	Contraste de 25 %	Contraste de 12,5 %
ND1	661,8	110	25,2	6,9
ND2	56,6	10,1	2,2	0,6
ND3	6,3	1,1	0,3	0,07

ND4	0,6	0,1	0,03	0,01
-----	-----	-----	------	------

9.10. Análisis de datos para registros de MEA

Análisis de destellos de 2 s

Medida de la sensibilidad a la luz

- 5 **[0400]** Para cuantificar si había células sensibles a la luz después de la activación del cono utilizando diferentes construcciones de AAV, se desarrolló una medida para la capacidad de respuesta a la luz. Al método, como se describe en la referencia 5, le siguió el cálculo de la correlación entre los ensayos. Para cada unidad, se calculó un histograma de tiempo peristímulo (PSTH) de los trenes de picos para cada ensayo con un tamaño de contenedor de 250 ms. Después se calculó el coeficiente de correlación
- 10 entre los ensayos individuales y su significación (valor de p).
- [0401]** Si una célula mostraba una correlación positiva significativa ($r > 0$, $p < 0,01$), se etiquetaba como sensible a la luz. Cuanto mayor sea la correlación entre los ensayos, más fiable será la respuesta celular a la estimulación lumínica, lo que también proporciona una medida de qué tan bien responde una célula al estímulo. Esta medida se utilizó para comparar diferentes construcciones (y control) para el
- 15 tratamiento para aislar qué vector de AAV es el más eficaz.

Cuantificación del porcentaje de células sensibles a la luz

- [0402]** De interés fue el porcentaje de células con respuesta a la luz entre todas las células que muestran actividad, para diferentes construcciones virales, para hallar candidatos adecuados para el tratamiento
- 20 optogenético. Para cuantificar la relación de células con respuesta a la luz frente a células sin respuesta a la luz, se utilizó la medida definida anteriormente. Para cada construcción, se contó el número de células sensibles a la luz y se dividió por el número total de células de esa construcción.

Investigación de tipos de RGC

- 25 **[0403]** La retina de primates comprende 4 tipos principales de células que constituyen la gran mayoría de las células: ON-Midget, OFF-Midget, ON-Parasol, OFF-Parasol. Estos tipos de células pueden clasificarse funcionalmente por sus respuestas a los destellos de luz.
- [0404]** Para investigar si la activación optogenética de los conos involucra estos tipos de células funcionales, se agruparon las respuestas celulares a los estímulos de destellos de 2 s. El promedio de
- 30 PSTH de ensayo se calculó como un vector de características para cada célula. Para identificar los tipos de células funcionales, se utilizaron métodos de aprendizaje automático no supervisados. En primer lugar, se redujo la dimensionalidad del vector de características mediante una técnica de reducción de dimensionalidad no lineal (UMAP). El vector de características reducido se utilizó para visualizar la

población de células, así como una entrada para agrupar las células mediante el agrupamiento jerárquico. Las velocidades de activación y los trenes de picos de cada grupo se visualizaron individualmente para analizar y cuantificar los tipos de células funcionales en el conjunto de datos. Este procedimiento se aplicó a los otros estímulos luminosos, pero se centró principalmente en el estímulo de destellos de 2 s para la clasificación de tipos de células.

Análisis de destellos de contraste

Análisis del flujo de fotones eficaz en la respuesta a la luz

[0405] Para investigar y comparar la capacidad de respuesta a la luz de la retina de primates sanos a diferentes niveles de luz cuantificados por el flujo eficaz de fotones, se analizaron las respuestas al estímulo de destellos de contraste. La combinación de 4 etapas de contraste diferentes, así como 4 filtros ND diferentes, condujo a un total de 16 niveles diferentes de flujo de fotones eficaces, que se midieron en cada configuración. Para cada nivel de flujo de fotones eficaz, se calculó la correlación entre ensayos, similar a la descrita en el análisis del estímulo de destellos de 2 s. La correlación entre ensayos se representó gráficamente en función del flujo de fotones eficaz.

Análisis de respuestas a barrido de chirrido

Análisis de frecuencia de parpadeo

[0406] Para investigar si las respuestas de los conos de RGC después de la activación optogenética son capaces de seguir un rango de frecuencias de parpadeo, se realizó un análisis de frecuencia de sus respuestas hacia el estímulo de barrido de chirrido. El análisis se centró en el chirrido con frecuencia de contraste total, donde la frecuencia se modula de 2 Hz a 8 Hz. Los trenes de picos se cortaron respectivamente alrededor de ese rango de frecuencia y se calculó un PSTH, esta vez con un tamaño de contenedor inverso a la frecuencia del proyector (60 Hz) para garantizar la captura de la modulación de alta frecuencia de las respuestas. Se utilizó la transformada rápida de Fourier (STFT) para visualizar la potencia de PSTH resuelta en tiempo, así como en frecuencia. Esto se aplica tanto a las células individuales como a las poblaciones.

[0407] Dado que las respuestas de una sola célula pueden ser ruidosas, se centró el análisis en la población. En ese sentido, las respuestas se agruparon (ver el Análisis del estímulo de destellos de 2 s, Investigación de tipos de RGC) en 5 grupos. A continuación, se promedió el PSTH en toda la población para reducir el ruido. Se trazó la STFT de cada grupo individual para investigar la respuesta de frecuencia de los diferentes tipos de células.

9.11 Histología, obtención de imágenes y análisis de imágenes

Histología de retina humana

[0408] Las retinas humanas se fijaron durante 30 min en paraformaldehído al 4 % (p/v) en PBS y se lavaron con PBS durante 24 horas a 4 °C. Después de la crioprotección con sacarosa al 30 % (p/v), las retinas se sometieron a tres ciclos de congelación-descongelación. La sacarosa se eliminó por inmersión de las retinas en PBS durante 15 minutos en placas de 24 pocillos. El bloqueo se realizó utilizando amortiguador de bloqueo de 200 µl (suero de burro normal al 10 % (NDS, Chemicon), BSA al 1 % (p/v), Triton X-100 al 0,5 % (v/v) y azida de sodio al 0,01 % (p/v) (Sigma-Aldrich) en PBS) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los anticuerpos se diluyeron en amortiguador de tinción (3 % (v/v) NDS, 1 % (p/v) BSA, 0,01 % (p/v) azida de sodio y Triton X-100 al 0,5 % en PBS).

[0409] Los anticuerpos primarios se incubaron con el tejido en placas de 24 pocillos durante 3-5 días. Se utilizaron los siguientes anticuerpos primarios: anti-arrestina 3, policlonal de cabra (NovusBio, NBP1-37003, 1:200), anti-arrestina 3, anticuerpo 7G6 (ver, Referencia 16), monoclonal de ratón (un obsequio de W. Baehr. 1:400), anti-GFP, fracción de IgG policlonal de conejo, (Thermo, A11122, 1:200), anti-RFP, policlonal de conejo (Rockland 600-401-379, utilizado para detectar tdTomato, 1:200). Las retinas se lavaron 3 veces con PBS.

[0410] La tinción secundaria de anticuerpos se realizó durante una hora. En el estudio se aplicaron los siguientes anticuerpos secundarios: anti-cabra Alexa Fluor 647, IgG de burro (H+L) (Thermo, A-21447, 1:200), anti-ratón Alex Fluor 647, IgG de burro (H+L) (Thermo, A31571, 1:200), anti-conejo Alexa-Fluor 488, IgG de burro (H+L) (Thermo, A21206, 1:200) y anti-conejo Alexa Fluor 568, IgG (H+L) (Thermo, A10042, 1:200).

[0411] Para la tinción nuclear, se utilizó colorante de Hoechst en dilución 1:1000, teñido junto con los anticuerpos secundarios. Las retinas se lavaron de nuevo 3 veces con PBS. Las retinas se montaron en portaobjetos SuperFrost (Fischer Scientific) utilizando el medio de montaje antidecoloración ProLong Gold (Thermo).

Histología de organoides

[0412] Los organoides se fijaron durante 4 horas a 4 °C en PFA al 4 % en PBS. Después de la fijación, las muestras se lavaron 3 veces durante 30 minutos con PBS y se criopreservaron en sacarosa al 30 % en PBS durante la noche a 4 °C. A continuación, los organoides se sumergieron en gelatina al 7,5 % y sacarosa al 10 %. Se generaron criosecciones (20-40 µm) utilizando un criostato (MICROM International) en organoides. Las secciones se montaron en portaobjetos Superfrost Plus (Thermo), se secaron durante 4 a 16 horas a temperatura ambiente y se almacenaron a -80 °C hasta su uso.

[0413] La tinción de anticuerpos se realizó de manera similar a como se describió anteriormente para las retinas humanas. En resumen, para las inmunotinciones de criosecciones, los portaobjetos se

secaron primero durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se rehidrataron durante 5-10 minutos en PBS. Después del bloqueo en amortiguador de bloqueo (ver arriba), los anticuerpos primarios se diluyeron en amortiguador de tinción y se incubaron con el tejido durante la noche. El lavado se realizó utilizando 3 × 15 minutos en PBS con TWEEN 20 (Sigma) al 0,1 %. Los organoides se montaron en portaobjetos SuperFrost (Fischer Scientific) utilizando el medio de montaje antidecoloración ProLong Gold (Thermo).

Histología de retina de ratón

[0414] Las cavidades oculares de los ratones se extrajeron tras la eutanasia y se fijaron durante 24 horas en PFA al 4 % (v/v) en PBS. Las retinas se sumergieron en sacarosa y después se sometieron a 3 ciclos de congelación-descongelación. Después del bloqueo (como se ha descrito anteriormente), se tiñeron las retinas con los siguientes anticuerpos primarios: anti-arrestina de cono de ratón, policlonal de conejo (Merck Millipore: AB15282) y anti-RFP, monoclonal de rata (AB_2336064, Chromotek). Para los anticuerpos secundarios, aplicamos Alexa-Fluor 488 antirrata, IgG de burro (H+L) (Thermo, A21206, 1:200) y Cy3 antirrata.

Histología de retina de NHP

[0415] Se extrajeron los ojos de NHP con anestesia terminal profunda. Después de extraer los ojos, se extrajo el vítreo y las retinas se sumergieron en PFA al 4 % (v/v) en PBS. Las retinas se procesaron de manera similar a las retinas humanas (descritas anteriormente).

Obtención de imágenes

[0416] La obtención de imágenes se realizó utilizando un microscopio vertical Axio Imager M2, una unidad de exploración confocal de disco giratorio T2 con doble cámara CSU W1 de Yokogawa, un homogeneizador Visitron VS o un sistema de microscopio confocal de disco giratorio Olympus IXplore Spin. Se adquirieron tres imágenes en ubicaciones seleccionadas aleatoriamente utilizando el objetivo 40x.

Análisis de imágenes

[0417] El análisis de imágenes se realizó con Imaris. En resumen, los conos se segmentaron en función de la fluorescencia de la arrestina de cono. La intensidad de la fluorescencia de fondo se midió en cinco regiones aleatorias. La positividad para un fluoróforo se determinó utilizando una media de 5x + desviación estándar del límite de fondo.

Múltiples copias de promotores mejoran la expresión génica en fotorreceptores de conos y bastones

Construcciones y producción de vectores

[0418] Los oligómeros promotores se diseñaron con Geneious Prime y se encargaron para la síntesis de genes. Para promotores específicos de cono, se clonaron réplicas del promotor ProSC 1x, 2x, 3x y 4x en el plásmido pAAV-SynP330-EGFP-WPRE antes de la secuencia Kozak optimizada (GCCACC) y el codón de inicio de traducción de la secuencia codificante eGFP, seguido de un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE). Para promotores específicos de bastón, se clonaron 1x, 2x, 3x y 4xmin330 en el plásmido pAAV-SynP330-EGFP-WPRE antes de la secuencia Kozak optimizada (GCCACC) y el codón de inicio de traducción de la secuencia codificante eGFP, seguido de un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE). También se clonaron dos mutantes de delección de min330, 330-3del1del5 y 330-3del1del6, en el plásmido pAAV-SynP330-EGFP-WPRE antes de la secuencia Kozak optimizada (GCCACC) y el codón de inicio de la traducción de la secuencia codificante eGFP, seguido de un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE).

[0419] Se realizaron AAV del serotipo 5 y PHP.eB como se describe en Grieger et al. (2006). La titulación del número de copias del genoma (GC) se realizó mediante PCR en tiempo real (Applied Biosystems, reactivos TaqMan).

[0420] Los organoides de retina o los cultivos de explantes de retina humana se transdujeron por triplicado en la semana 28 con un total de 1E10 y 1E11 v.g. por pocillo de AAV que contenía lisado celular mezclado que portaba las variantes del promotor replicado (serotipos, AAV5 y AAVPhP.eB) que inducían la expresión de GFP mejorada.

Inyecciones en ratones

[0421] En este estudio se utilizaron animales rd1, que están ciegos pasados los 28 días después del nacimiento. Las inyecciones subretinianas se realizaron con anestesia de isoflurano al 2,5 %. Se realizó una pequeña incisión en la esclerótica cerca del lente utilizando una aguja afilada de 30 G. Después, se insertó una jeringa Hamilton de 5 µl en el lugar de la incisión y se inyectaron 2 µl de solución de virus en el espacio subretiniano. Inyectamos AAV-ProA7-ReaChR-citrina-EYFP-WPRE. Las respuestas a la luz se analizaron mediante MEA en retinas recién explantadas, como se describió anteriormente.

Referencias:

1. Sahel, J.-A. et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy.

Nat Med 27, 1223–1229 (2021).

2. Gauvain, G. et al. Optogenetic therapy: high spatiotemporal resolution and pattern discrimination compatible with vision restoration in non-human primates. *Commun Biol* 4, 125 (2021).
3. Jüttner, J. et al. Targeting neuronal and glial cell types with synthetic promoter AAVs in mice, non-
5 human primates and humans. *Nat Neurosci* 22, 1345–1356 (2019).
4. Busskamp, V. et al. Genetic reactivation of cone photoreceptors restores visual responses in retinosis pigmentaria. (2010). doi:10.1126/science.1190897.
5. Cowan, C. S. et al. Cell Types of the Human Retina and Its Organoids at Single-Cell Resolution. *Cell* 182, 1623-1640.e34 (2020).
- 10 6. Lin, J. Y., Knutsen, P. M., Muller, A., Kleinfeld, D. & Tsien, R. Y. ReaChR: a red-shifted variant of channelrhodopsin enables deep transcranial optogenetic excitation. *Nature Neuroscience* 16, 1499–1508 (2013).
7. Kleinlogel, S. et al. Ultra light-sensitive and fast neuronal activation with the Ca²⁺-permeable channelrhodopsin CatCh. *Nat Neurosci* 14, 513–518 (2011).
- 15 8. Mager, T. et al. High frequency neural spiking and auditory signaling by ultrafast red-shifted optogenetics. *Nature Communications* 9, 1750 (2018).
9. Chuong, A. S. et al. Noninvasive optical inhibition with a red-shifted microbial rhodopsin. *Nat Neurosci* 17, 1123–1129 (2014).
10. Marshel, J. H. et al. Cortical layer–specific critical dynamics triggering perception. *Science* 365,
20 (2019).
11. Deverman, B. E. et al. Cre-dependent selection yields AAV variants for widespread gene transfer to the adult brain. *Nature Biotechnology* (2016) doi:10.1038/nbt.3440.
12. Chan, K. Y. et al. Engineered AAVs for efficient noninvasive gene delivery to the central and peripheral nervous systems. *Nature Neuroscience* (2017) doi:10.1038/nn.4593.
- 25 13. Cronin, T. et al. Efficient transduction and optogenetic stimulation of retinal bipolar cells by a synthetic adeno-associated virus capsid and promoter. *EMBO Molecular Medicine* (2014) doi:10.15252/emmm.201404077.
14. Boye, S. L. et al. Novel AAV44.9-Based Vectors Display Exceptional Characteristics for Retinal Gene Therapy. *Mol. Ther.* 28, 1464–1478 (2020).
- 30 15. Byrne, L. C. et al. In vivo directed evolution of AAV in the primate retina. <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/847459> (2019) doi:10.1101/847459.

6. MODALIDADES NUMERADAS

1. Un ácido nucleico, que comprende:

- (i) un promotor ProA7;
- (ii) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora; y
- (iii) un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE);

en donde el promotor ProA7, la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y el WPRE están unidos operativamente; siempre que la proteína optogenética despolarizante no sea CatCh.

2. El ácido nucleico de la modalidad numerada 2, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE; en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE están operativamente unidas.

3. El ácido nucleico de la modalidad numerada 1 o 2, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.

4. El ácido nucleico de la modalidad numerada 3, que comprende una primera ITR de AAV que es 5' del promotor ProA7 y una segunda ITR de AAV que es 3' del WPRE y preferentemente 3' de la señal de PoliA.

5. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas del 1-4, en donde la proteína optogenética despolarizante es un polipéptido sensible a la luz.

6. El ácido nucleico de la modalidad numerada 5, en donde el polipéptido sensible a la luz es un polipéptido canal iónico activado por luz.

7. El ácido nucleico de la modalidad numerada 6, en donde el polipéptido de canal iónico activado por luz es una canalrodopsina o una variante funcional de esta.

8. El ácido nucleico de la modalidad numerada 7, en donde los polipéptidos del canal iónico activados por luz son una canalrodopsina.

9. El ácido nucleico de la modalidad numerada 8, en donde la canalrodopsina es una

canalrodopsina-1 (ChR1), una canalrodopsina-2 (ChR2), una variante funcional de estos.

10. El ácido nucleico de la modalidad numerada 8, en donde la canalrodopsina es un polipéptido ChrMine, un polipéptido Chrimson, un polipéptido ReaChR, una variante funcional de estos.

5

11. El ácido nucleico de la modalidad numerada 7, en donde el polipéptido ChrMine es un polipéptido Chrimson.

10 12. El ácido nucleico de la modalidad numerada 11, en donde el polipéptido ChrMine es un polipéptido ReaChR.

13. El ácido nucleico de la modalidad numerada 10, en donde la canalrodopsina es ChrimsonR, ReaChR, ChrMine, fChrimson o vfChrimson.

15 14. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas anteriores, en donde el ácido nucleico codifica una molécula indicadora seleccionada de tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP) y variantes de estas.

20 15. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1 y 13, en donde el ácido nucleico no codifica la molécula indicadora opcional.

16. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-13, en donde el ácido nucleico codifica la proteína optogenética despolarizante y la molécula indicadora.

25 17. El ácido nucleico de la modalidad numerada 16, en donde la proteína optogenética despolarizante es ChrimsonR y la molécula indicadora es tdTomato; en donde la proteína optogenética despolarizante es ChrimsonR y la molécula indicadora es EYFP; en donde la proteína optogenética despolarizante es ReaChR y la molécula indicadora es Citrina; en donde la proteína optogenética despolarizante es ChrMine y la molécula indicadora es EYFP; en donde la proteína optogenética
30 despolarizante es fChrimson y la molécula indicadora es TdTomato; o en donde la proteína optogenética despolarizante es vfChrimson y la molécula indicadora es TdTomato.

18. El ácido nucleico de la modalidad numerada 16 o 17, en donde el ácido nucleico codifica una proteína de fusión que comprende una proteína optogenética despolarizante que está fusionada a la

molécula indicadora.

19. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-18, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, SEQ ID NO: 6 o SEQ ID NO: 7.

20. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-18, en donde el promotor ProA7 comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 2.

21. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-18, en donde el WPRE comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 3.

22. Un ácido nucleico, que comprende:

- (i) un promotor ProA7;
- (ii) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína ReaChR y opcionalmente una molécula indicadora; y
- (iii) un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE);

en donde el promotor ProA7, la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y el WPRE están unidos operativamente.

23. El ácido nucleico de la modalidad numerada 23, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE; en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE están operativamente unidas.

24. El ácido nucleico de la modalidad numerada 22 o 23, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.

25. El ácido nucleico de la modalidad numerada 24, que comprende además una primera ITR de AAV que es 5' del promotor ProA7 y una segunda ITR de AAV que es 3' de la señal de PoliA.

26. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 22-25, en donde el ácido

nucleico no codifica la molécula indicadora opcional.

27. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 22-26, donde el ácido nucleico codifica la proteína ReaChR y la molécula indicadora.

5

28. El ácido nucleico de la modalidad numerada 27, en donde el ácido nucleico codifica una proteína de fusión que comprende una proteína ReaChR que está fusionada a una molécula indicadora.

10 29. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 22-28, en donde la molécula indicadora es tdTomato, proteína fluorescente amarilla mejorada (EYFP), Citrina, proteína fluorescente verde (GFP) o variantes de estas.

30. El ácido nucleico de la modalidad numerada 22, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7.

15

31. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas anteriores, que comprende además un intrón.

20 32. Una partícula vírica que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas anteriores.

33. La partícula vírica de la modalidad numerada 32, en donde la partícula vírica es una partícula de AAV.

25 34. La partícula vírica de la modalidad numerada 32 o 33, en donde la partícula vírica es capaz de transducir aproximadamente 10 % de células de cono humano degeneradas.

35. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31 o la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-33.

30

36. Un vector de AAV, que comprende:

- (i) un ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-21; y
- (ii) una cápside de AAV.

37. El vector de AAV de la modalidad numerada 36, en donde la cápside de AAV es una cápside AAV8-BP2, una cápside AAV-PHP.B, una cápside AAV-PHP.eB, una cápside AAV5, una cápside AAV-NHP26 o una cápside AAV-NHP26.

5 38. El vector de AAV de la modalidad numerada 36, en donde

a) cuando la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional es Citrina y la cápside de AAV es un AAV-PHP.eB, un AAV8-BP2, un AAV-NHP26 o un AAV5;

b) cuando la proteína optogenética despolarizante es ChrMine, la molécula indicadora opcional es EYFP y la cápside de AAV es un AAV-PHP.B, un AAV-PHP.eB, un AAV-BP2 o un AAV-NHP26;

10 c) cuando la proteína optogenética despolarizante es ChrimsonR, la molécula indicadora opcional es tdTomato y la cápside de AAV es un AAV8-BP2, un AAV-PHP.B, un AAV-PHP.eB o un AAV-NHP26;

d) cuando la proteína optogenética despolarizante es vfChrimson, la molécula indicadora opcional es tdTomato y la cápside de AAV es un AAV8-BP2, un AAV-PHP.B, un AAV-PHP.eB, un AAV-NHP26;

15 e) cuando la proteína optogenética despolarizante es ChrimsonR, la molécula indicadora opcional es EYFP y la cápside de AAV es un AAV8-BP2, un AAV-PHP.B, un AAV-PHP.eB o un AAV-NHP26; o

f) cuando la proteína optogenética despolarizante es fChrimson, la molécula indicadora opcional es tdTomato y la cápside de AAV es un AAV8-BP2, un AAV-PHP.B, un AAV-PHP.eB o un AAV-NHP26;

20

39. El vector de AAV de la modalidad numerada 38, en donde el ácido nucleico no codifica la molécula indicadora opcional.

40. El vector de AAV de la modalidad numerada 36, en donde el ácido nucleico comprende una
25 secuencia de nucleótidos con al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 6; y en donde la cápside de AAV se elige de una cápside de AAV-PHP.eB, una cápside de AAV-NHP26, una AAV-NHP26 o una cápside de AAV-PHP.B.

41. Un vector de AAV, que comprende:

- 30 (i) un ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 22-31; y
(ii) una cápside de AAV.

42. El vector de AAV de la modalidad numerada 41, en donde la cápside de AAV es la cápside de AAV-PHP.eB, AAV-NHP26, una cápside de AAV5 o una cápside de AAV-PHP.BP2.

43. El vector de AAV de la modalidad numerada 41, en donde la molécula indicadora opcional es Citrina y la cápside de AAV es AAV-PHP.eB.
- 5 44. El vector de AAV de la modalidad numerada 41, en donde la molécula indicadora opcional es Citrina y la cápside de AAV es AAV8-BP2.
45. El vector de AAV de la modalidad numerada 41, en donde la molécula indicadora opcional es Citrina y la cápside de AAV es AAV5.
- 10 46. El vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 41-45, en donde el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos con al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 7.
42. El vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-46, en donde el vector de AAV es capaz de transducir aproximadamente 10 % de las células de cono de fotorreceptor humano.
- 15 43. Una célula hospedadora que comprende el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 26-42.
- 20 44. Una composición farmacéutica que comprende:
- (i) el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42; o la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43; y
 - (ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 25 45. Un método para administrar una proteína optogenética despolarizante a una célula de cono humano en un sujeto que la necesita, donde el método comprende administrar al sujeto el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 44.
- 30 45. Un método para tratar una enfermedad de la retina, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades

numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43 o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 44.

- 5 46. Un método para restaurar la visión, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 44.

10

47. Un método para restaurar la sensibilidad a la luz en una célula de fotorreceptor de cono humano, donde el método comprende la administración del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43 o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 44.

15

48. Un método para tratar la degeneración de la retina en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32 - 34, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 44.

20

49. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 44-48, en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar retinosis pigmentaria, distrofia de conos y bastones, amaurosis congénita de Leber, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Best, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, desprendimiento de retina no tratado, distrofia de patrón, distrofia de conos y bastones, acromatopsia, albinismo ocular, síndrome del cono S mejorado, retinopatía diabética, degeneración macular senil, retinopatía del prematuro, retinopatía de células falciformes, ceguera nocturna estacionaria congénita, coroideremia, desprendimiento posretiniano, disfunción de conos, una degeneración tapetoretiniana, oclusión venosa de la retina, atrofia geográfica o un trastorno que afecta a la visión en el que el nervio óptico conserva al menos alguna función.

25

30

50. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 44-48, en donde se administran por inyección subretiniana el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la

composición farmacéutica.

51. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 45-50, en donde el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica se administran antes o después del inicio de la pérdida de fotorreceptores.

52. Un ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 1-31, partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 32-34, vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 36-42, célula hospedadora de la modalidad numerada 35 o 43, o composición farmacéutica de la modalidad numerada 44 para su uso para tratar una enfermedad de la retina, restaurar la visión, restaurar la sensibilidad a la luz en una célula de fotorreceptor de cono humano o tratar la degeneración de la retina.

53. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 45-51 o el uso de la modalidad numerada 52, la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de una célula de cono humano.

54. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 45-51 o el uso de la modalidad numerada 52, en donde la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz.

55. El método o uso de la modalidad numerada 54, en donde la despolarización de la célula de cono humano induce los picos de células ganglionares impulsados por luz que pueden ser comparables a los picos de células ganglionares impulsados por luz en una célula de cono humano funcional.

56. El método o uso de la modalidad numerada 55, en donde la activación de las células ganglionares impulsada por luz se evalúa utilizando una matriz multielectrodo.

57. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 44-48 o el uso de la modalidad numerada 52, en donde el ácido nucleico es capaz de restaurar la sensibilidad a la luz cuando se introduce en una célula de cono humano, en donde la restauración de la sensibilidad a la luz ocurre cuando (i) la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de la célula de cono humano, (ii) la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz, y (iii) la

despolarización de la célula de cono humano induce picos de células ganglionares impulsados por luz.

58. Un ácido nucleico aislado, que comprende:

(i) un promotor que comprende:

5 (a) una primera secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en una secuencia de nucleótidos de al menos 150 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de SEQ ID NO: 2, una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 22, una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO: 23, y combinaciones de estas; y una segunda secuencia de
10 nucleótidos de al menos aproximadamente 370 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de la secuencia de SEQ ID NO: 10; o

(b) un promotor específico de cono de al menos aproximadamente 150 nucleótidos y no más de 499 nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con una secuencia de igual longitud de la secuencia de SEQ ID NO: 2;

15 (ii) una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora; y

(iii) un elemento regulador posterior a la transcripción del virus de la hepatitis de la marmota (WPRE);

20 en donde el promotor, la secuencia de nucleótidos que codifica una proteína optogenética despolarizante y opcionalmente una molécula indicadora y el WPRE están unidos operativamente.

59. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 58, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una señal de poliadenilación (PoliA) que es 3' de la secuencia de nucleótidos que codifica el WPRE; en donde la secuencia de nucleótidos que codifica la PoliA y la secuencia de
25 nucleótidos que codifica el WPRE están operativamente unidas.

60. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 58 o 59, que comprende además una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de repetición terminal invertida (ITR) de AAV.

30 61. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 60, que comprende una primera ITR de AAV que es 5' del promotor y una segunda ITR de AAV que es 3' del WPRE y preferentemente 3' de la señal de PoliA.

62. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las modalidades numeradas del 58-61, en donde

la proteína optogenética despolarizante es un polipéptido sensible a la luz.

63. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 62, en donde el polipéptido sensible a la luz es un polipéptido de canal iónico activado por luz.

5

64. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 63, en donde el polipéptido del canal iónico activado por luz es una canalrodopsina o una variante funcional de esta.

65. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 64, en donde el polipéptido del canal iónico
10 activado por luz es una canalrodopsina.

66. El ácido nucleico aislado de la modalidad numerada 65, en donde la canalrodopsina es un polipéptido ReaChR o una variante funcional de este.

67. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-66, en donde el
15 ácido nucleico aislado no codifica la molécula indicadora opcional.

68. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-67, en donde el
20 WPRE comprende una secuencia de nucleótidos que tiene al menos 70 % de identidad con SEQ ID NO:
3.

69. El ácido nucleico aislado de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-68, en donde el
promotor comprende:

25 dos o más secuencias de primer nucleótido;
dos o más secuencias de segundo nucleótido;
dos o más promotores específicos de cono; o
dos o más de estos.

70. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas anteriores, que comprende
30 además un intrón.

71. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas anteriores, en donde el
promotor comprende una o más secuencias seleccionadas del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2,
SEQ ID NO: 10; SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 12, SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 14, SEQ ID NO: 22, SEQ

ID NO: 23; SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 30; SEQ ID NO: 36; SEQ ID NO: 37; SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; SEQ ID NO: 40; SEQ ID NO: 41; y SEQ ID NO: 45.

5 72. Una partícula vírica que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas.

73. La partícula vírica de la modalidad numerada 72, en donde la partícula vírica es una partícula de AAV.

10

74. La partícula vírica de la modalidad numerada 72 o 73, en donde la partícula vírica es capaz de transducir aproximadamente 10 % de células de cono humano degeneradas.

15 75. Una célula hospedadora que comprende el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71 o la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74.

76. Un vector de AAV, que comprende:

- (i) un ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71; y
- (ii) una cápside de AAV.

20

77. El vector de AAV de la modalidad numerada 76, en donde la cápside de AAV es una cápside de AAV5, una cápside de PHP.eB, una cápside de NHP26, una cápside de AAV8, una cápside de AAV8-BP2, una cápside de AAV9 o una cápside de PHP.B.

25 78. El vector de AAV de la modalidad numerada 77, en donde
a) el promotor comprende SEQ ID NO: 2, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV es un AAV5;

30 b) el promotor comprende SEQ ID NO: 14, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV es un AAV5; o

c) el promotor comprende SEQ ID NO: 12, la proteína optogenética despolarizante es ReaChR, la molécula indicadora opcional está ausente, la PoliA está presente y tiene SEQ ID NO: 9, y la cápside de AAV es un AAV5.

79. Una célula hospedadora que comprende el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78.

5 80. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78; o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 79; y

(ii) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10

81. Un método para administrar una proteína optogenética despolarizante a una célula de cono humano en un sujeto que la necesita, donde el método comprende administrar al sujeto el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 79, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 80.

15

82. Un método para tratar una enfermedad de la retina, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 79, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 80.

20

83. Un método para restaurar la visión, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 78, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 80.

25

84. Un método para restaurar la sensibilidad a la luz en una célula de fotorreceptor de cono humano, donde el método comprende administrar a la célula de fotorreceptor de cono humano que lo necesita el ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 78, o la composición

30

farmacéutica de la modalidad numerada 80.

85. Un método para tratar la degeneración de la retina en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz del ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 78, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 80.

86. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-85, en donde el sujeto tiene o está en riesgo de desarrollar retinosis pigmentaria, distrofia de conos y bastones, amaurosis congénita de Leber, síndrome de Usher, síndrome de Bardet-Biedl, enfermedad de Best, retinosquiasis, enfermedad de Stargardt, desprendimiento de retina no tratado, distrofia de patrón, distrofia de conos y bastones, acromatopsia, albinismo ocular, síndrome del cono S mejorado, retinopatía diabética, degeneración macular senil, retinopatía del prematuro, retinopatía de células falciformes, ceguera nocturna estacionaria congénita, coroideremia o una degeneración tapetoretiniana, oclusión venosa de la retina.

87. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-86, en donde se administran por inyección subretiniana el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica.

88. El método de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-87, en donde el ácido nucleico, la partícula vírica, el vector de AAV, la célula hospedadora o la composición farmacéutica se administran antes o después del inicio de la pérdida de fotorreceptores.

89. El ácido nucleico de una cualquiera de las modalidades numeradas 58-71, la partícula vírica de una cualquiera de las modalidades numeradas 72-74, el vector de AAV de una cualquiera de las modalidades numeradas 76-78, o la célula hospedadora de la modalidad numerada 75 o 78, o la composición farmacéutica de la modalidad numerada 80 para su uso para tratar una enfermedad de la retina, restaurar la visión, restaurar la sensibilidad a la luz en una célula de fotorreceptor de cono humano o tratar la degeneración de la retina.

90. El método o uso de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-89, en donde la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de una célula de cono humano.

91. El método o uso de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-90 en donde la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz.
- 5 92. El método o uso de la modalidad numerada 91, en donde la despolarización de la célula de cono humano induce los picos de células ganglionares impulsados por luz que pueden ser comparables a los picos de células ganglionares impulsados por luz en una célula de cono humano funcional.
- 10 93. El método o uso de la modalidad numerada 92, en donde la activación de las células ganglionares impulsada por luz se evalúa utilizando una matriz multielectrodo.
- 15 94. El método o uso de una cualquiera de las modalidades numeradas 81-93, en donde el ácido nucleico es capaz de restaurar la sensibilidad a la luz cuando se introduce en una célula de cono humano, en donde la restauración de la sensibilidad a la luz ocurre cuando (i) la proteína optogenética despolarizante se expresa en una membrana celular de la célula de cono humano, (ii) la proteína optogenética despolarizante es capaz de mediar una corriente despolarizante que despolariza una célula de cono humano cuando se expone a la luz, y (iii) la despolarización de la célula de cono humano induce los picos de células ganglionares impulsados por luz.

7. DESCRIPCIÓN DE SECUENCIAS

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
1	479_pssAAV-CAG-ChrimsonR-tdTomato WO2017187272A 1	GTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTC GCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA GTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACG CGTCGTGGTACCTCTGGTCGTTACATAACTTACGGTAAAT GGCCCGCCTGGCTGACCGCCCAACGACCCCGCCCAT GACGTCAATAATGACGTATGTTCCCATAGTAACGCCAATA GGGACTTTCCATTGACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGT AACTGCCCCTTGGCAGTACATCAAGTGTATCATATGCC AAGTACGCCCCCTATTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCC GCCTGGCATTATGCCAGTACATGACCTTATGGGACTTTC CTACTTGGCAGTACATCTACTCGAGGCCACGTTCTGCTTC ACTCTCCCCATCTCCCCCCCCCTCCCCACCCCAATTTTGT ATTTATTTATTTTTTAATTATTTTGTGCAGCGATGGGGGCG

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		GGGGGGGGGGGGGGCGCGCGCCAGGCGGGGCGGGGCG GGGCGAGGGGCGGGGCGAGGCGGAGAGGTGCGGCGGC AGCCAATCAGAGCGGCGCGCTCCGAAAGTTTCTTTTATG GCGAGGCGGCGGCGGCGGCGGCCCTATAAAAAGCGAAG CGCGCGGCGGGCGGGAGCGGGATCAGCCACCGCGGTG GCGGCCTAGAGTCGACGAGGAACTGAAAAACCAGAAAGT TAACTGGTAAGTTTAGTCTTTTTGTCTTTTATTTACGGTCC CGGATCCGGTGGTGGTGCAAATCAAAGAACTGCTCCTCA GTGGATGTTGCCTTTACTTCTAGGCCTGTACGGAAGTGTT ACTTCTGCTCTAAAAGCTGCGGAATTGTACCCGCGGCCGA TCCACCGGTCGCATCGATATTCTGAGCCGCCACCATGGC TGAGCTGATCAGCAGCGCCACCAGATCTCTGTTTGCCGC CGGAGGCATCAACCCTTGGCCTAACCCTACCACCACGA GGACATGGGCTGTGGAGGAATGACACCTACAGGCGAGTG CTTCAGCACCGAGTGGTGGTGTGACCCTTCTTACGGACT GAGCGACGCCGGATACGGATATTGCTTCGTGGAGGCCAC AGGCGGCTACCTGGTCGTGGGAGTGGAGAAGAAGCAGG CTTGGCTGCACAGCAGAGGCACACCAGGAGAAAAGATCG GCGCCCAGGTCTGCCAGTGGATTGCTTTCAGCATCGCCA TCGCCCTGCTGACATTCTACGGCTTCAGCGCCTGGAAGG CCACTTGCGGTTGGGAGGAGGTCTACGTCTGTTGCGTCG AGGTGCTGTTTCGTGACCCTGGAGATCTTCAAGGAGTTCAG CAGCCCCGCCACAGTGTACCTGTCTACCGGCAACCACGC CTATTGCCTGCGCTACTTCGAGTGGCTGCTGTCTTGCCCC GTGATCCTGATCAGACTGAGCAACCTGAGCGGCCTGAAG AACGACTACAGCAAGCGGACCATGGGCCTGATCGTGTCT TGCGTGGGAATGATCGTGTTCCGGCATGGCCGCAGGACTG GCTACCGATTGGCTCAAGTGGCTGCTGTATATCGTGTCTT GCATCTACGGCGGCTACATGTACTTCCAGGCCGCCAAGT GCTACGTGGAAGCCAACCACAGCGTGCCTAAAGGCCATT GCCGCATGGTCGTGAAGCTGATGGCCTACGCTTACTTCG CCTCTTGGGGCAGCTACCCAATCCTCTGGGCAGTGGGAC CAGAAGGACTGCTGAAGCTGAGCCCTTACGCCAACAGCA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		TCGGCCACAGCATCTGCGACATCATCGCCAAGGAGTTTTG GACCTTCCTGGCCCACCACCTGAGGATCAAGATCCACGA GCACATCCTGATCCACGGCGACATCCGGAAGACCACCAA GATGGAGATCGGAGGCGAGGAGGTGGAAGTGGAAGAGT TCGTGGAGGAGGAGGACGAGGACACAGTGGCGGCACCG GTAGTAGCAGTGAGTAAGGGCGAGGAAGTGATCAAAGAG TTCATGCGGTTTAAGGTGAGAATGGAAGGAAGCATGAACG GCCACGAGTTCGAAATTGAGGGAGAAGGAGAGGGACGG CCCTACGAGGGCACCCAGACAGCCAAGCTGAAAGTGACA AAGGGCGGGCCTCTGCCATTCGCTTGGGACATCCTGAGC CCACAGTTTATGTACGGCTCCAAGGCCTATGTGAAACATC CAGCTGACATTCCCGATTATAAGAACTGAGCTTCCCCGA GGGGTTTAAGTGGGAAAGAGTGATGAACTTCGAGGACGG AGGCCTGGTGACTGTGACCCAGGACAGCTCCCTGCAGGA TGGGACCCTGATCTACAAGGTGAAAATGAGAGGGACAAAT TTTCCCCCTGATGGACCTGTGATGCAGAAGAAAATATGG GATGGGAGGCCTCCACCGAAAGGCTGTATCCACGCGACG GGGTGCTGAAAGGAGAAAATCCACCAGGCTCTGAAGCTGA AAGATGGGGGACATTACCTGGTGGAGTTCAAGACAATCTA CATGGCCAAGAAACCTGTGCAGCTGCCAGGCTACTATTAC GTGGACACAAAATGGATATCACTTCACACAACGAGGACT ACACTATTGTGGAGCAGTATGAACGGAGCGAGGGGAGAC ACCATCTGTTCTGGGCCATGGGACTGGAAGTACCGGCT CAGGGTCTAGTGGAACCGCCTCAAGCGAGGATAACAATA TGGCTGTGATCAAAGAGTTCATGAGGTTTAAGGTGCGCAT GGAGGGCAGCATGAATGGGCACGAATTTGAGATTGAAGG AGAGGGCGAAGGGAGGCCTTACGAGGGGCACACAGACTG CCAAGCTGAAAGTGACCAAGGGAGGACCACTGCCTTTG CTTGGGATATCCTGTCTCCTCAGTTTATGTACGGAAGTAA GGCCTATGTCAAGCATCCCGCTGACATTCTGATTACAAG AACTGTCTTTCCAGAGGGCTTTAAGTGGGAGAGAGTGA TGAATTTTGAAGATGGAGGCCTGGTGACCGTGACACAGG ACTCCTCTCTGCAGGATGGCACTCTGATCTACAAAGTCAA

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		AATGCGCGGCACCAATTTTCCACCCGATGGGCCCCGTGAT GCAGAAGAAAACAATGGGGTGGGAGGCCAGCACTGAACG GCTGTATCCTAGAGACGGAGTGCTGAAGGGCGAAATCCA CCAGGCCCTGAAGCTGAAAGACGGCGGCCACTACCTGGT GGAGTTCAAAACCATCTACATGGCCAAGAAACCAAGTGCAG CTGCCCCGGCTATTACTATGTGGACACCAAGCTGGATATCA CATCCCACAATGAAGACTACACCATTGTGGAACAGTATGA GAGGTCTGAAGGACGCCACCATCTGTTTCTGTACGGCAT GGATGAGCTGTATAAGTAAAGAAGCTTGCCTCGAGCAGC GCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCC TCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCA GTGCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCATCAT TTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGG GGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACA ACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGG AGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCT CCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTT GTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTT TTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCA GGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACC TTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACT GCTCCCTTCCCTGTCTTCTGATTTTGTAGGTAACCACT GCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGT TGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGG CCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCC CGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCT GCAGGG
2	Promotor ProA7 (Gnat2_500), WO2017046084A 1	CATCCTGAGAGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAATAG CTCCTGGAGCAGCACATCTGTTTTGCCAGGATTATCCCTT GGATCTCTTAAACCGAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAA CTTGGGCTGTACCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		GAGTCCACAGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAG AAGGGAGGAGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCAC CTGCATTCTTCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCC TCGTTAAAAACAAAAACAAAAAAACAAACAAACAAAATGTT AGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGC TTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCC GGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTC AAGGCAAGGTAGGCAAGCACACCGGTCCGCACTCTCGC CCAGCTTTTACGGAAGAAGAGA
3	Elemento WPRE	GCTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAA GATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTA TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGC TTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCT GGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAG GCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAAC CCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCT TTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCG GAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGG GCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCG GGGAAATCATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTATGTTG CCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCC CTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCCTTCCCGCGGCC TGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTC GCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCC CGCATCGATACCG
4	Vector ProA7- ChrimsonR- tdTomato-WPRE	GCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGGCAA AGCCCGGGCGTGGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCA GTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTCATCCTGA GAGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGA GCAGCACATCTGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGATCTCT TAAACCGAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCT GTACCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCAC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		AGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGG AGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCT TCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAA ACAAAAACAAAAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTTTGC CCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGT CATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGG TAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCAGCTTTT ACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATGGCTGAGCTGA TCAGCAGCGCCACCAGATCTCTGTTTGCCGCCGGAGGCA TCAACCCTTGGCCTAACCCCTACCACCACGAGGACATGG GCTGTGGAGGAATGACACCTACAGGCGAGTGCTTCAGCA CCGAGTGGTGGTGTGACCCTTCTTACGGACTGAGCGACG CCGGATACGGATATTGCTTCGTGGAGGCCACAGGCGGCT ACCTGGTCGTGGGAGTGGAGAAGAAGCAGGCTTGGCTGC ACAGCAGAGGCACACCAGGAGAAAAGATCGGCGCCCAG GTCTGCCAGTGGATTGCTTTCAGCATCGCCATCGCCCTGC TGACATTCTACGGCTTCAGCGCCTGGAAGGCCACTTGCG GTTGGGAGGAGGTCTACGTCTGTTGCGTCGAGGTGCTGT TCGTGACCCTGGAGATCTTCAAGGAGTTCAGCAGCCCCG CCACAGTGTACCTGTCTACCGGCAACCACGCCTATTGCCT GCGCTACTTCGAGTGGCTGCTGTCTTGCCCCGTGATCCT GATCAGACTGAGCAACCTGAGCGGCCTGAAGAACGACTA CAGCAAGCGGACCATGGGCCTGATCGTGTCTTGCGTGGG AATGATCGTGTTCCGGCATGGCCGCAGGACTGGCTACCGA TTGGCTCAAGTGGCTGCTGTATATCGTGTCTTGCACTAC GGCGGCTACATGTACTTCCAGGCCGCCAAGTGCTACGTG GAAGCCAACCACAGCGTGCCTAAAGGCCATTGCCGCATG GTCGTGAAGCTGATGGCCTACGCTTACTTCGCCTCTTGGG GCAGCTACCCAATCCTCTGGGCAGTGGGACCAGAAGGAC TGCTGAAGCTGAGCCCTTACGCCAACAGCATCGGCCACA GCATCTGCGACATCATCGCCAAGGAGTTTTGGACCTTCCT GGCCCACCACCTGAGGATCAAGATCCACGAGCACATCCT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		GATCCACGGCGACATCCGGAAGACCACCAAGATGGAGAT CGGAGGCGAGGAGGTGGAAGTGGAAGAGTTCGTGGAGG AGGAGGACGAGGACACAGTGGCGGCACCGGTAGTAGCA GTGAGTAAGGGCGAGGAAGTGATCAAAGAGTTCATGCGG TTTAAGGTGAGAATGGAAGGAAGCATGAACGGCCACGAG TTCGAAATTGAGGGAGAAGGAGAGGGACGGCCCTACGAG GGCACCCAGACAGCCAAGCTGAAAGTGACAAAGGGCGG GCCTCTGCCATTCGCTTGGGACATCCTGAGCCCACAGTTT ATGTACGGCTCCAAGGCCTATGTGAAACATCCAGCTGACA TTCCCGATTATAAGAAACTGAGCTTCCCCGAGGGGTTTAA GTGGGAAAGAGTGATGAACTTCGAGGACGGAGGCCTGGT GACTGTGACCCAGGACAGCTCCCTGCAGGATGGGACCCT GATCTACAAGGTGAAAATGAGAGGGACAAATTTTCCCCCT GATGGACCTGTGATGCAGAAGAAAATATGGGATGGGAG GCCTCCACCGAAAGGCTGTATCCACGCGACGGGGTGCTG AAAGGAGAAATCCACCAGGCTCTGAAGCTGAAAGATGGG GGACATTACCTGGTGGAGTTCAAGACAATCTACATGGCCA AGAAACCTGTGCAGCTGCCAGGCTACTATTACGTGGACAC AAAATGGATATCACTTCACACAACGAGGACTACACTATT GTGGAGCAGTATGAACGGAGCGAGGGGAGACACCATCTG TTCCTGGGCCATGGGACTGGAAGTACCGGCTCAGGGTCT AGTGAACCGCCTCAAGCGAGGATAACAATATGGCTGTG ATCAAAGAGTTCATGAGGTTTAAGGTGCGCATGGAGGGC AGCATGAATGGGCACGAATTTGAGATTGAAGGAGAGGGC GAAGGGAGGCCTTACGAGGGCACACAGACTGCCAAGCTG AAAGTGACCAAGGGAGGACCACTGCCTTTCGCTTGGGAT ATCCTGTCTCCTCAGTTTATGTACGGAAGTAAGGCCTATG TCAAGCATCCCGCTGACATTCCTGATTACAAGAACTGTC TTTCCCAGAGGGCTTTAAGTGGGAGAGAGTGATGAATTTT GAAGATGGAGGCCTGGTGACCGTGACACAGGACTCCTCT CTGCAGGATGGCACTCTGATCTACAAAGTCAAATGCGCG GCACCAATTTTCCACCCGATGGGCCCCTGATGCAGAAGA AAACAATGGGGTGGGAGGCCAGCACTGAACGGCTGTATC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		CTAGAGACGGAGTGCTGAAGGGCGAAATCCACCAGGCCC TGAAGCTGAAAGACGGCGGCCACTACCTGGTGGAGTTCA AAACCATCTACATGGCCAAGAAACCAGTGCAGCTGCCCCG GCTATTACTATGTGGACACCAAGCTGGATATCACATCCCA CAATGAAGACTACACCATTGTGGAACAGTATGAGAGGTCT GAAGGACGCCACCATCTGTTTCTGTACGGCATGGATGAG CTGTATAAGTAAAGAAGCTTGCCTCGAGCAGCGCTTATCG ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTG TCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTG GCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTG GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATC ATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCC CTCAATCCAGCGGACCTTCCCTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAG ACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGA TACCGGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTG ACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCA CTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTG CATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGG GGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGG AAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCA AGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTC CCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCA GCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATA TTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		ACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGT GAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGT AACCACGTGCGGACCGAGCGGCCGACAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AGCTGCCTGCAGG
5	Vector ProA7- vfChrimsonR- EYFP-WPRE	TCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAG TGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCC ATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTCATCCTGAG AGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGAG CAGCACATCTGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCTTA AAACCGAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGT ACCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCACAG GACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAG TTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTC TGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAAC AAAAACAAAAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTTTGCC TTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCA TTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAA GGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGT AGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTA CGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATGGCTGAGCTGAT CAGCAGCGCCACCAGATCTCTGTTTGCCGCCGGAGGCAT CAACCCTTGGCCTAACCCCTACCACCACGAGGACATGGG CTGTGGAGGAATGACACCTACAGGCGAGTGCTTCAGCAC CGAGTGGTGGTGTGACCCTTCTTACGGACTGAGCGACGC CGGATACGGATATTGCTTCGTGGAGGCCACAGGCGGCTA CCTGGTCGTGGGAGTGGAGAAGAAGCAGGCTTGGCTGCA CAGCAGAGGCACACCAGGAGAAAAGATCGGCGCCCAGGT CTGCCAGTGGATTGCTTTCAGCATCGCCATCGCCCTGCTG

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		ACATTCTACGGCTTCAGCGCCTGGAAGGCCACTTGCGGT TGGGAGGAGGTCTACGTCTGTTGCGTCGAGGTGCTGTTT GTGACCCTGGAGATCTTCAAGGAGTTCAGCAGCCCCGCC ACAGTGTACCTGTCTACCGGCAACCACGCCTATTGCCTGC GCTACTTCGAGTGGCTGCTGTCTTGCCCCGTGATCCTGAT CAGACTGAGCAACCTGAGCGGCCTGAAGAACGACTACAG CAAGCGGACCATGGGCCTGATCGTGTCTTGCGTGGGAAT GATCGTGTTTCGGCATGGCCGCAGGACTGGCTACCGATTG GCTCAAGTGGCTGCTGTATATCGTGTCTTGCATCTACGGC GGCTACATGTACTTCCAGGCCGCCAAGTGCTACGTGGAA GCCAACCACAGCGTGCCTAAAGGCCATTGCCGCATGGTC GTGAAGCTGATGGCCTACGCTTTCTTCGCCTCTTGGGGCA TGTACCCAATCCTCTGGGCAGTGGGACCAGAAGGACTGC TGAAGCTGAGCCCTTACGCCAACAGCATCGGCCACAGCA TCTGCGACATCATCGCCAAGGAGTTTTGGACCTTCCTGGC CCACCACCTGAGGATCAAGATCCACGAGCACATCCTGATC CACGGCGACATCCGGAAGACCACCAAGATGGAGATCGGA GGCGAGGAGGTGGAAGTGGAAGAGTTCGTGGAGGAGGA GGACGAGGACACAGTGACCGCGGCCGCCACCATGGTGA GCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATC CTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTC AGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGG CAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCT GCCCCTGCCCTGGCCACCCCTCGTGACCACCTTCGGCTA CGGCCTGCAGTGCTTCGCCCCGCTACCCCGACCACATGAA GCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCCAAGGCTA CGTCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAA CTACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACAC CCTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAA GGAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAA CTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAG AAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACA TCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		AGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCC GACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAA GACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAG TTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAG CTGTACAAGTAAAGCGGCCCGCGCAAGTAAGCTTATCG ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTG TCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTG GCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTG GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATC ATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCC CTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAG ACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCCGCATCGA TACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCT GTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTG CCACTCCAGTGCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAG TTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTAT GGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTG GGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAAC CAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAAT CTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCT CCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTC AGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCAT ATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTAATCTCAGGTGATC TACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGT GAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		AACCACGTGCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AGCTGCCTGC
6	ProA7-ChrMine-EYFP-WPRE	GCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGCCCGGG CGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCAGTGAGCGA GCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAG GGGTTCTGCGGCCGCACGCGTCATCCTGAGAGATGAGC CAGGACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGAGCAGCACAT CTGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCTTAAACCGA GACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTA ACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGA GGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCCG CTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTGGCTAT GTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAACAAAAACA AAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTTTGCCCTTTATCT GCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGC TAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCT CTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAA GCACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAA GAAGAGAGGATCCGCCACCATGGCCCACGCCCCCGGCA CCGACCAGATGTTCTACGTGGGCACCATGGACGGCTGGT ACCTGGACACCAAGCTGAACAGCGTGGCCATCGGCGCCC ACTGGAGCTGCTTCATCGTGCTGACCATCACCACTTCTA CCTGGGCTACGAGAGCTGGACCAGCAGGGGCCCCAGCA AGAGGACCAGCTTCTACGCCGGCTACCAGGAGGAGCAGA ACCTGGCCCTGTTCTGTAAGTCTTCGCCATGCTGAGCTA CTTCGGCAAGATCGTGGCCGACACCCTGGGCCACAACCTT CGGCGACGTGGGCCCCCTTCATCATCGGCTTCGGCAACTA CAGGTACGCCGACTACATGCTGACCTGCCCCATGCTGGT GTACGACCTGCTGTACCAGCTGAGGGCCCCCTACAGGGT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		GAGCTGCAGCGCCATCATCTTCGCCATCCTGATGAGCGG CGTGCTGGCCGAGTTCTACGCCGAGGGCGACCCCAGGC TGAGGAACGGCGCCTACGCCTGGTACGGCTTCGGCTGCT TCTGGTTCATCTTCGCCTACAGCATCGTGATGAGCATCGT GGCCAAGCAGTACAGCAGGCTGGCCCAGCTGGCCCAGG ACACCGGCGCCGAGCACAGCCTGCACGTGCTGAAGTTCG CCGTGTTACCTTCAGCATGCTGTGGATTCTGTTCCCCCT GGTGTGGGCCATCTGCCCCAGGGGCTTCGGCTGGATCGA CGACAACTGGACCGAGGTGGCCCACTGCGTGTGCGACAT CGTGGCCAAGAGCTGCTACGGCTTCGCCCTGGCCAGGTT CAGGAAGACCTACGACGAGGAGCTGTTCAAGGCTGCTGGA GCAGCTGGGCCACGACGAGGACGAGTTCCAGAAGCTGG AGCTGGACATGAGGCTGAGCAGCAACGGCGAGAGGCTG AGGAGGCTGAGCGCGGCACCGGTAGTAGCAATGGTGAG CAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCT GGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAG CGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCA AGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGC CCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCTTCGGCTACG GCCTGCAGTGCTTCGCCCCTACCCCGACCATGAAGC AGCACGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACG TCCAGGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACT ACAAGACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACC CTGGTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG GAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAAC TACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGA AGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACAT CGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCGCCGACCACTACCAGC AGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCC GACAACCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAA GACCCCAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAG TTCGTGACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAG CTGTACAAGTAAAGCGGCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCG

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		ATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACT GGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATA CGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTG TCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTG GCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTG GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATC ATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGG ATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCC CTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAG ACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCTCCCCGCATCGA TACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCT GTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTG CCACTCCAGTGCCCAACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAG TTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTAT GGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTG GGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAAC CAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAAT CTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCT CCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTC AGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCAT ATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATC TACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGT GAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGT AACCACGTGCGGACCGAGCGGCCGAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGC AGCTGCCTGCAGGGGCGCC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
7	ProA7-ReaChR-Ctirina-WPRE	GTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGC CGCCCGGGCGTCTGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCTCA GTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTC CATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGCGTCATCCTGA GAGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGA GCAGCACATCTGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCT TAAACCGAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCT GTACCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCAC AGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGG AGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCT TCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAA ACAAAAACAAAAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTTTGC CCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGT CATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGG TAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTT ACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATGGTGAGCAGAA GACCCTGGCTGCTGGCCCTGGCCCTGGCCGTGGCCCTG GCCGCCGGCAGCGCCGGCGCCAGCACCGGCAGCGACG CCACCGTGCCCGTGGCCACCCAGGACGGCCCCGACTAC GTGTTCCACAGAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACC AGCTACACCCTGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCATC CCCAACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAG AGTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATC CTGCAGTGGGTGGTGTTTGCGCTGAGCGTGGCGTGCCTG GGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCGCGACCTGCGG CTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTGAAATGATGAAA AGCATTATTGAAGCGTTTTATGAATTTGATAGCCCGGCGA CCCTGTGGCTGAGCAGCGGCAACGGCGTGGTGTGGATG CGCTATGGCGAATGGCTGCTGACCTGCCCGTGATTCTG ATTCATCTGAGCAACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATA GCAAACGCACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCT

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		GCATTGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGC TGGACCAAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGG CATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATTGAAG CGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGG TGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGAGCTGGGGCA TGTTCCCGTGCTGTTCTGCTGGGCCCCGAGGGCTTCG GCCATATTAGCCCGTATGGCAGCGCGATTGGCCATAGCA TTCTGGATCTGATTGCGAAGAACATGTGGGGCGTGCTGG GCAACTATCTGCGCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCT GTATGGCGATATTCGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCG GGCCAGGAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAAGAA GAAGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGATGGTGAGCAAG GGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGTC GAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCAGCGTG TCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTACGGCAAGCT GACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGCAAGCTGCCCCGT GCCCTGGCCCACCCTCGTGACCACCTTCGGCTACGGCCT GATGTGCTTCGCCCCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCA CGACTTCTTCAAGTCCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCA GGAGCGCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAA GACCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGG TGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACACTACA ACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAAGAA CGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAACATCGA GGACGGCAGCGTGCGAGCTCGCCGACCACTACCAGCAGAA CACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTGCTGCTGCCCGACAA CCACTACCTGAGCTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCC CAACGAGAAGCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGT GACCGCCGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTA CAAGTAAAGCGGCCGCCGCAAGTAAGCTTATCGATAATC AACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATT CTTAACATATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
		TTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTT TCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTT TATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTG GTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGG GGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCG CTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCG CCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGG GCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTC CTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTG CGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTG CGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGT CGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACCGA GCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACC CCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTC CAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCAT CATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGT GGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAG ACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGC TGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCG CCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGA GTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAA TTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGC CAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCA CCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCA CTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACCAC GTGCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGA GTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGA GGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTG CCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGC CTGCAGGG
8	Virus de la hepatitis de la	AATCAACCTCTGGATTACAAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATAC

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
	marmota con mutación X	GCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGT CTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTG GCGTGGTGTGCACTGTGTTTGTGACGCAACCCCCACTG GTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGA CTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGC TGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAGG TCTGCTGAGACTCGGGGCTGCTCGCCTGTGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGG CCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGC CGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTC AGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCCTG
9	PoliA de hormona de crecimiento humano	ACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCC TGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCACACAGCCTTG TCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTG TCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGA GCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCG GGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAAT CTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAGCGAT TCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCA TGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAG ACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCC TAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGC TGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCT T
10	ProA330 (promotor específico bastón) de	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACAGGTAAAAATAAAATGTTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTACTA

		TAATATGTATTACTTTTTGGAATAAAGGAAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAACCTAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCA AGCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTG CTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACCTT CTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGA TCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTT AATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCA TCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTC CAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATT GGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCC AGTGGGATTCCCAGCC
11	ProX572 (también denominado Pro572)	CATCCTGAGAGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAA TAGCTCCTGGAGCAGCACATCTGTTTTGCCAGGATT ATCCCTTGGATCTCTTAAACCGAGACCTTGTAATCT GAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTAACCTTCAGCT CTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGAGGCTTT GAGATGAGCTTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCCGCTT GCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTGGCTA TGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAACAAA AACAAAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTTTGCC CTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATC TGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGG ATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCT

		CAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACT CTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAAACCCAAG AAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAACACATTAAAG CACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGGTTGAAGGGAAACA GATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAATGGGTAGAAT TAACTACAGGTTAAAAATAAAATGTTAATAAGGTT GCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGATTTTAATTGT CTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGACTATAATATGTAT TACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAAGGTGTGTTG TTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAATTAGAGTCA TTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTAGTGCAAAGA TTGTGACATGGGAGACTACACATACCAGATCCATAAT GTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGGCCCTGCACA TTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTTGGGAAGGG GAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCGGGGGGATG CAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCAGCTTCAGCC ATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAGAGAAGCCAA ACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGT CAGATATTTAAGAAAATAACAGAGGTCAGAGAAGAC ACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTT TTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACC TCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACT AGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCACCTTCTCCCATC TGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCATA ATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCC AAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTA TGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACTGG ACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATTGGAAGGCC TCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGGAT TCCCAGCC
12	ProX572.2 (también denominado Pro572.2)	GTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTT AATTGGCTTGATCTGTCAATTCCGCTAGACATAAAGGG GACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCG GGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCA

		CCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAA GAGAAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAA GAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGG TTGAAGGGAAACAGATTTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTG AAATGGGTAGAATTAACACAGGTTAAAAATAAAATG TTAATAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGG TGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGA CTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTG AAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCA AAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAACTT TAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATAC CAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGG GGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCC CTTGGGAAGGGGAGTGAAGGATGAGGCAAGGGGC CGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCT CAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGAC AGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCA GTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGG TCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCC TGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAACTGCCAT TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCC
13	ProX573 (también denominado Pro573)	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACAGGTTAAAAATAAAATGTTAA CTAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA

	TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCA AGCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTG CTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCTCACCTT CTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGA TCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTT AATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCA TCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTC CAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATT GGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCC AGTGGGATTCCCAGCCCATCCTGAGAGATGAGCCAG GACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGAGCAGCACAT CTGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCTTAAAC CGAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGT ACCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCA CAGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGG GAGGAGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCAC CTGCATTCTTCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTT CCCTCGTTAAAAACAAAAACAAAAAACAAACAAACA AAATGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGC TTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAA AGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCA
--	--

		GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGA
14	ProX573.2 (también denominado Pro573.2)	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACAGGTAAAAATAAAATGTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCA AGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTG CTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCTCACCTT CTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGA TCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTT AATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCA TCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTC CAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATT GGAAGGCCTCCGTCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCC AGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCCCTTTATCT GCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATT CGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAA GGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAA

		GGTAGGCAAGCACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCA GCTTTTACGGGAAGAAGAGA
15	L-ITR de AAV	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTTCCT
16	ReaChR	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGC CCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCCGGC GCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGTGGC CACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACAGAG CCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCC TGGAGAACAAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACA ACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTA ACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATC CTGCAGTGGGTGGTGTGTTTGCCTGAGCGTGGCGTG CCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCGCGA CCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTG AAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATGAATT TGATAGCCCGGCGACCCCTGTGGCTGAGCAGCGGCA ACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGGCTG CTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGCAAC CTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGCACC ATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCATTGT GTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCTGGA CCAAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGG CATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATT GAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGA CAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTG AGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCTGCTGGGC CCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGGCAGC GCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCGAAG AACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGCGCGT GAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGATATT CGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAGGAA

		ATGGAAGTGGAAACCCTGGTGGCGGAAGAAGAAGAT AAGTACGAGAGCAGCCTCGAG
17	AAV5-ProA7- ReaChR-WPRE- hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTCATCCTGAGAGATGAGCCAGGACAAAGAACCA GTAATAGCTCCTGGAGCAGCACATCTGTTTTGCCAG GATTATCCCTTGGATCTCTTAAAACCGAGACCTTGTA ATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTAACCTTC AGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGAGG CTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCC GCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTG GCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAA CAAAAACAAAAAACAACAAACAAAATGTTAGTCTT TGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTT GATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCC CCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGG AGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCC GCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGA TCCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCT GGCCCTGGCCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGC AGCGCCGGCGCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGT GCCCCGTGGCCACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGT TCCACAGAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCA GCTACACCCTGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCA TCCCCAACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGC TGAAGAGTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCC GCCAACATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGC GTGGCGTGCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTG GCGCGCGACCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGG CGCTGATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTT TCATGAATTTGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAG CAGCGGCAACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCG

		AATGGCTGCTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCT GAGCAACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAA ACGCACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCT GCATTGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACC GGCTGGACCAAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGA GCTATGGCATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGT GTATATTGAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCT GTGCAGACAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGT TCTTCGTGAGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCC TGCTGGGCCCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCG TATGGCAGCGCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTG ATTGCGAAGAACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTAT CTGCGCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATG GCGATATTCGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGG GCCAGGAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAA GAAGAAGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGTAAAGC GGCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAATCAACCTC TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCT TAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCT GCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTG CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGG CAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTATTG CCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA TTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCT TGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCA GACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGC ATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTG
--	--	--

		GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC TTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGCGGACCGAGCG GCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTC CCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG CGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC TGCAGG
18	AAV5-Pro573.2- ReaChR-WPRE- hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTGGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAA GAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGG TTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTG AAATGGGTAGAATTAACCTACAGGTTAAAAATAAATG TTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGG TGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGA CTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTG AAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCA AAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAACTT TAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATAC CAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGG

		GGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCC CTTGGGAAGGGGAGTGAAGGATGAGGCAAGGGGC CGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCT CAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGAC AGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCA GTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGG TCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCC TGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCTACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCAT TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCCCTTTATC TGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATT CCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCA AGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCC AGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATG GTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGCCCT GGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCCGGCGCC AGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGTGCCAC CCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACAGAGCCC ACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGG AGAACAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACAAACG GCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTAACG GCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATCCTG CAGTGGGTGGTGTTTGGCTGAGCGTGCGTGCCCT GGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGCGCGCGACCT GCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTGAAA TGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATGAATTTGA
--	--	--

		TAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCGGCAACG GCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGGCTGCTG ACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTG ACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGCACCATG GGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCATTGTGTG GGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCTGGACCA AAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGGCAT GTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATTGAA GCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGACAG CTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGAGC TGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCTGCTGGGCCCC GAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGGCAGCGC GATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCGAAGAA CATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGCGCGTGA AAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGATATTG CAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAGGAAAT GGAAGTGGAACCCCTGGTGGCGGAAGAAGAAGATA AGTACGAGAGCAGCCTCGAGTAAAGCGGCCCGCCGG CAAGTAAGCTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAA AATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACATGTTG CTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCC TTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGG TTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGG GACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGA ACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGT TGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTGCTGCTCG CCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCT TCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCT CTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGG
--	--	--

		ATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACCGA GCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGT GACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTT GCCACTCCAGTGCCACACAGCCTTGTCTAATAAAA TTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCT ATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCA AGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGC GGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGC ACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGT TCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTT GGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATT TTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTG GCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATC TACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAG GCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTT TGTAAGTAACCACGTGCGGACCGAGCGGCCGCAGG AACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGC GCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAG GTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTC AGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
19	AAV5-Pro572.2- ReaChR-WPRE- hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGC TTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAA AGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCA GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGAAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCA GAAAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGA GTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTAAAGTTAAGGCT CTGTGAAATGGGTAGAATTAACAGGTTAAAAATA

		AAATGTTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATT ATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAAC AGTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAA ACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGT TGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAA AACTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACA CATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGC CGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAG AAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAA GGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTC ATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAAT GTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTA AATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATA ACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGA CTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGG CAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACAT CTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAA CTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGG AACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAAT ATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCT GTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACC CAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAA AACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCAGTCCTTCTA CAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGGATCCGCC ACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCT GGCCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCC GGCGCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGT GGCCACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACA GAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACA CCCTGGAGAACAAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCA ACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGA GTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAAC ATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGCGTGGC GTGCCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCG
--	--	--

		CGACCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTG ATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATG AATTTGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCG GCAACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGG CTGCTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGC AACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGC ACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCAT TGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCT GGACCAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTA TGGCATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTAT ATTGAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGC AGACAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTC GTGAGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCCCTGCTG GGCCCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGG CAGCGCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGC GAAGAACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGC GCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGA TATTCGCAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAG GAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAAGAAGA AGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGTAAAGCGGCC GCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAATCAACCTCTGGA TTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAAC ATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTT AATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCT TTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTC TCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACG TGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCC CACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCT TTCCGGGACTTTGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCAC GGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCT GGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCC GTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTG CTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGG ACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCA
--	--	---

		GCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCT GCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGAC GAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCATCG ATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTGGCAT CCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTG GAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTTA ATAAAATTAAGTTGCATCATTTTTGTCTGACTAGGTGT CCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTAT GGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGG GCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGC AGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTC CTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGA GTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAG CTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACC ATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAG GTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGA TTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTT CTGATTTTGTAGGTAACCACGTGCGGACCGAGCGGC CGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCT CTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGA CCAAAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGC AGG
20	AAV5-PR1.7- ReaChR-WPRE- hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCGAG GAGGCTGAGGGGTGGGGAAAGGGCATGGGTGTTTC ATGAGGACAGAGCTTCCGTTTCATGCAATGAAAAGA GTTTGGAGACGGATGGTGGTGA CTGGACTATACACT TACACACGGTAGCGATGGTACACTTTGTATTATGTAT ATTTTACCACGATCTTTTTAAAGTGTCAAAGGCAAAT GGCCAAATGGTTCCTTGTCTATAGCTGTAGCAGCC ATCGGCTGTTAGTGACAAAGCCCCTGAGTCAAGATG

		ACAGCAGCCCCCATAACTCCTAATCGGCTCTCCCGC GTGGAGTCATTTAGGAGTAGTCGCATTAGAGACAAG TCCAACATCTAATCTTCCACCCTGGCCAGGGCCCCA GCTGGCAGCGAGGGTGGGAGACTCCGGGCAGAGCA GAGGGCGCTGACATTGGGGCCCCGGCCTGGCTTGGG TCCCTCTGGCCTTTCCCCAGGGGGCCCTCTTTCCTTG GGGCTTTCTTGGGCGCCACTGCTCCCGCTCCTCTC CCCCATCCCACCCCCTCACCCCCTCGTTCTTCATAT CCTTCTCTAGTGCTCCCTCCACTTTCATCCACCCTTC TGCAAGAGTGTGGGACCACAAATGAGTTTTTCACCTG GCCTGGGGACACACGTGCCCCACAGGTGCTGAGT GACTTTCTAGGACAGTAATCTGCTTTAGGCTAAAATG GGACTTGATCTTCTGTTAGCCCTAATCATCAATTAGC AGAGCCGGTGAAGGTGCAGAACCTACCGCCTTTCCA GGCCTCCTCCCACCTCTGCCACCTCCACTCTCCTTC CTGGGATGTGGGGGCTGGCACACGTGTGGCCCAGG GCATTGGTGGGATTGCACTGAGCTGGGTCATTAGCG TAATCCTGGACAAGGGCAGACAGGGCGAGCGGAGG GCCAGCTCCGGGGCTCAGGCAAGGCTGGGGGCTTC CCCCAGACACCCCACTCCTCCTCTGCTGGACCCCCA CTTCATAGGGCACTTCGTGTTCTCAAAGGGCTTCCAA ATAGCATGGTGGCCTTGGATGCCCAGGGAAGCCTCA GAGTTGCTTATCTCCCTCTAGACAGAAGGGGAATCT CGGTCAAGAGGGAGAGGTGCGCCCTGTTCAAGGCCA CCCAGCCAGCTCATGGCGGTAATGGGACAAGGCTG GCCAGCCATCCCACCCTCAGAAGGGACCCGGTGGG GCAGGTGATCTCAGAGGAGGCTCACTTCTGGGTCTC ACATTCTTGGATCCGGTTCAGGCCTCGGCCCTAAA TAGTCTCCCTGGGCTTTCAAGAGAACCACATGAGAA AGGAGGATTCGGGCTCTGAGCAGTTTCACCACCCAC CCCCAGTCTGCAAATCCTGACCCGTGGGTCCACCT GCCCCAAAGGCGGACGCAGGACAGTAGAAGGGAAC AGAGAACACATAAACACAGAGAGGGCCACAGCGGCT CCCACAGTCACCGCCACCTTCCTGGCGGGGATGGG
--	--	---

		TGGGGCGTCTGAGTTTGGTTCCCAGCAAATCCCTCT GAGCCGCCCTTGCGGGCTCGCCTCAGGAGCAGGGG AGCAAGAGGTGGGAGGAGGAGGTCTAAGTCCCAGG CCCAATTAAGAGATCAGGTAGTGTAGGGTTTGGGAG CTTTTAAGGTGAAGAGGCCCGGGCTGATCCCACAGG CCAGTATAAAGCGCCGTGACCCTCAGGTGATGCGCC AGGGCCGGCTGCCGTGCGGGACAGGGCTTTCATA GCCCCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGC TGGCCCTGGCCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGC AGCGCCGGCGCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGT GCCCGTGGCCACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGT TCCACAGAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCA GCTACACCCTGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCA TCCCCAACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGC TGAAGAGTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCC GCCAACATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGC GTGGCGTGCCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTG GCGCGCGACCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGG CGCTGATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTT TCATGAATTTGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAG CAGCGGCAACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCG AATGGCTGCTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCT GAGCAACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAA ACGCACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCT GCATTGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACC GGCTGGACCAAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGA GCTATGGCATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGT GTATATTGAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCT GTGCAGACAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGT TCTTCGTGAGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCC TGCTGGGCCCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCG TATGGCAGCGCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTG ATTGCGAAGAACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTAT CTGCGCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATG
--	--	--

		GCGATATTCGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGG GCCAGGAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAA GAAGAAGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGTAAAGC GGCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAATCAACCTC TGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCT TAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCT GCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTA TGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATCCTGGTTG CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGG CAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCGGGACTTTTCGCTTCCCCCTCCCTATTG CCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA TTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCT TGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCA GACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGC ATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTG GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC
--	--	--

		TTCTGATTTTGTAGGTAACACGTGCGGACCGAGCG GCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTC CCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG CGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC TGCAGG
21	AAV5-hG1.7- ReaChR-WPRE- hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCATA GGAATAGAAGGGTGGGTGCAGGAGGCTGAGGGGTG GGGAAAGGGCATGGGTGTTTCATGAGGACAGAGCTT CCGTTTCATGCAATGAAAAGAGTTTGGAGACGGATG GTGGTGACTGGACTATACACTTACACACGGTAGCGA TGGTACACTTTGTATTATGTATATTTTACCACGATCTT TTAAAGTGTCAAAGGCCAAATGGCCAAATGGTTCCTT GTCCTATAGCTGTAGCAGCCATCGGCTGTTAGTGAC AAAGCCCCTGAGTCAAGATGACAGCAGCCCCCATAA CTCCTAATCGGCTCTCCCGCGTGGAGTCATTTAGGA GTAGTCGCATTAGAGACAAGTCCAACATCTAATCTTC CACCCTGGCCAGGGCCCCAGCTGGCAGCGAGGGTG GGAGACTCCGGGCAGAGCAGAGGGGCGCTGACATTG GGGCCCCGGCCTGGCTTGGGTCCCTCTGGCCTTTCC CCAGGGGGCCCTCTTTCCTTGGGGCTTCTTGGGCCG CCACTGCTCCCGCTCCTCTCCCCCATCCCACCCCC TCACCCCCTCGTTCTTCATATCCTTCTCTAGTGCTCC CTCCACTTTTCATCCACCCTTCTGCAAGAGTGTTGGGA CCACAAATGAGTTTTACCTGGCCTGGGGACACACG TGCCCCCACAGGTGCTGAGTGACTTTCTAGGACAGT AATCTGCTTTAGGCTAAAATGGGACTTGATCTTCTGT TAGCCCTAATCATCAATTAGCAGAGCCGGTGAAGGT GCAGAACCTACCGCCTTTCCAGGCCTCCTCCACCT CTGCCACCTCCACTCTCCTTCTGGGATGTGGGGGC TGGCACACGTGTGGCCCAGGGCATTGGTGGGATTG

		CACTGAGCTGGGTTCATTAGCGTAATCCTGGACAAGG GCAGACAGGGCGAGCGGAGGGGCCAGCTCCGGGGC TCAGGCAAGGCTGGGGGCTTCCCCCAGACACCCCA CTCCTCCTCTGCTGGACCCCCACTTCATAGGGCACT TCGTGTTCTCAAAGGGCTTCCAAATAGCATGGTGGC CTTGGATGCCCAGGGAAGCCTCAGAGTTGCTTATCT CCCTCTAGACAGAAGGGGAATCTCGGTCAAGAGGGA GAGGTCGCCCTGTTCAAGGCCACCCAGCCAGCTCAT GGCGGTAATGGGACAAGGCTGGCCAGCCATCCCAC CCTCAGAAGGGACCCGGTGGGGCAGGTGATCTCAG AGGAGGCTCACTTCTGGGTCTCACATTCTTGACAGG TATTTGCCACTAAGCCCAGCTAATTGTTTTTTATTTAG TAGAAACGGGGTTTCACCATGTTAGTCAGGCTGGTC GGGAACTCCTGACCTCAGGAGATCTACCCGCCTTGG CCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGTGCCACT GTGCCCAGCCACTTTTTTTTAGACAGAGTCTTGCTCT GTTGCCCAGGCTAGAGTTCAGTGGCGCCATCTCAGC TCACTGCAACCTCCGCCTCCCAGATTCAAGCGATTTC TCCTGCCTCGACCTCCCAGTAGCTGGGATTACAGGT TTCCAGCAAATCCCTCTGAGCCGCCCCCGGGGGCT CGCCTCAGGAGCAAGGAAGCAAGGGGTGGGAGGAG GAGGTCTAAGTCCCAGGCCCAATTAAGAGATCAGAT GGTGTAGGATTTGGGAGCTTTTAAGGTGAAGAGGCC CGGGCTGATCCCACTGGCCGGTATAAAGCACCGTGA CCCTCAGGTGACGCACCATCTAGAGCTGCCGTCGG GGACAGGGCTTTCCATAGCCCGCCACCATGGTGAG CAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGCCCTGGCCG TGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCCGGCGCCAGCAC CGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGTGGCCACCCAGG ACGGCCCCGACTACGTGTTCCACAGAGCCACGAG AGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGGAGAAC AACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACAACGGCCAG TGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTAACGGCACC AACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATCCTGCAGTG
--	--	--

		GGTGGTGTGTTTGCCTGAGCGTGGCGTGCCTGGGCT GGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCGCGACCTGCGGC TGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTGAAATGATG AAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATGAATTTGATAGCC CGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCGGCAACGGCGTG GTGTGGATGCGCTATGGCGAATGGCTGCTGACCTGC CCCGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACCGGC CTGAAAGATGATTATAGCAAACGCACCATGGGCCTG CTGGTGAGCGACGTGGGCTGCATTGTGTGGGGCGC GACCAGCGCGATGTGCACCGGCTGGACCAAAATTCT GTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGGCATGTATACC TATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATTGAAGCGTTTC ATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGTGA GAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGAGCTGGGGC ATGTTCCCGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCCGAGGG CTTCGGCCATATTAGCCCGTATGGCAGCGCGATTGG CCATAGCATTCTGGATCTGATTGCGAAGAACATGTG GGGCGTGCTGGGCAACTATCTGCGCGTGAAAATTCA TGAACATATTCTGCTGTATGGCGATATTCGCAAAAAA CAGAAAATTACCATTCGCGGGCCAGGAAATGGAAGTG GAAACCCTGGTGGCGGAAGAAGAAGATAAGTACGAG AGCAGCCTCGAGTAAAGCGGCCGCCGGCAAGTAAG CTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTG AAAGATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATC ATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTC CTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTTTATGAGGAG TTGTGGCCCGTTGTGAGGCAACGTGGCGTGGTGTG CACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGG CATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTT CGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTC GGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGG GGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGT
--	--	---

		TGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCTTCTGCTA CGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTC CCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGC GTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCC TTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACCGAGCGCTG CTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCT CCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTC CAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTG CATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTA TGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAA GTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTAT TGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGG CTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATT CTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAG GCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTT GGTAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGG TCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTG GCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCAC TGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACC ACGTGCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTG ATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACG CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGC GAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
22	PR1.7	GGAGGCTGAGGGGTGGGGAAAGGGCATGGGTGTTT CATGAGGACAGAGCTTCCGTTTCATGCAATGAAAAG AGTTTGGAGACGGATGGTGGTGA CTGGACTATACAC TTACACACGGTAGCGATGGTACACTTTGTATTATGTA TATTTTACCACGATCTTTTTAAAGTGTCAAAGGCAAAT GGCAAATGGTTCCTTGTCTATAGCTGTAGCAGCC ATCGGCTGTTAGTGACAAAGCCCCTGAGTCAAGATG ACAGCAGCCCCATAACTCCTAATCGGCTCTCCCGC GTGGAGTCATTTAGGAGTAGTCGCATTAGAGACAAG TCCAACATCTAATCTTCCACCCTGGCCAGGGCCCCA

		GCTGGCAGCGAGGGTGGGAGACTCCGGGCAGAGCA GAGGGCGCTGACATTGGGGCCCGGCCTGGCTTGGG TCCCTCTGGCCTTTCCCCAGGGGCCCTCTTTCCTTG GGGCTTTCTTGGGCCGCCACTGCTCCCGCTCCTCTC CCCCATCCCACCCCCTCACCCCCTCGTTCTTCATAT CCTTCTCTAGTGCTCCCTCCACTTTCATCCACCCTTC TGCAAGAGTGTGGGACCACAAATGAGTTTTCACCTG GCCTGGGGACACACGTGCCCCACAGGTGCTGAGT GACTTTCTAGGACAGTAATCTGCTTTAGGCTAAAATG GGACTTGATCTTCTGTTAGCCCTAATCATCAATTAGC AGAGCCGGTGAAGGTGCAGAACCTACCGCCTTTCCA GGCCTCCTCCCACCTCTGCCACCTCCACTCTCCTTC CTGGGATGTGGGGGCTGGCACACGTGTGGCCCAGG GCATTGGTGGGATTGCACTGAGCTGGGTCATTAGCG TAATCCTGGACAAGGGCAGACAGGGCGAGCGGAGG GCCAGCTCCGGGGCTCAGGCAAGGCTGGGGGCTTC CCCCAGACACCCCACTCCTCCTCTGCTGGACCCCCA CTTCATAGGGCACTTCGTGTTCTCAAAGGGCTTCCAA ATAGCATGGTGGCCTTGGATGCCCAGGGAAGCCTCA GAGTTGCTTATCTCCCTCTAGACAGAAGGGGAATCT CGGTCAAGAGGGAGAGGTCGCCCTGTTCAAGGCCA CCCAGCCAGCTCATGGCGGTAATGGGACAAGGCTG GCCAGCCATCCCACCCTCAGAAGGGACCCGGTGGG GCAGGTGATCTCAGAGGAGGCTCACTTCTGGGTCTC ACATTCTTGGATCCGGTTCAGGCCTCGGCCCTAAA TAGTCTCCCTGGGCTTTCAAGAGAACCACATGAGAA AGGAGGATTCGGGCTCTGAGCAGTTTCACCACCCAC CCCCAGTCTGCAAATCCTGACCCGTGGGTCCACCT GCCCCAAAGGCGGACGCAGGACAGTAGAAGGGAAC AGAGAACACATAAACACAGAGAGGGCCACAGCGGCT CCCACAGTCACCGCCACCTTCCTGGCGGGGATGGG TGGGGCGTCTGAGTTTGGTTCCCAGCAAATCCCTCT GAGCCGCCCTTGCGGGCTCGCCTCAGGAGCAGGGG AGCAAGAGGTGGGAGGAGGAGGTCTAAGTCCCAGG
--	--	--

		CCCAATTAAGAGATCAGGTAGTGTAGGGTTTGGGAG CTTTAAAGGTGAAGAGGCCCGGGCTGATCCCACAGG CCAGTATAAAGCGCCGTGACCCTCAGGTGATGCGCC AGGGCCGGCTGCCGTGCGGGACAGGGCTTTCCATA GCC
23	hG1.7	TAGGAATAGAAGGGTGGGTGCAGGAGGCTGAGGGG TGGGGAAAGGGCATGGGTGTTTCATGAGGACAGAG CTTCCGTTTCATGCAATGAAAAGAGTTTGGAGACGG ATGGTGGTGA CTGGACTATACACTTACACACGGTAG CGATGGTACACTTTGTATTATGTATATTTTACCACGAT CTTTTTAAAGTGTCAAAGGCAAATGGCCAAATGGTTC CTTGTCCTATAGCTGTAGCAGCCATCGGCTGTTAGT GACAAAGCCCCCTGAGTCAAGATGACAGCAGCCCCCA TAACTCCTAATCGGCTCTCCCGCGTGGAGTCATTTA GGAGTAGTCGCATTAGAGACAAGTCCAACATCTAAT CTTCCACCCTGGCCAGGGCCCCAGCTGGCAGCGAG GGTGGGAGACTCCGGGCAGAGCAGAGGGCGCTGAC ATTGGGGCCCCGGCCTGGCTTGGGTCCCTCTGGCCT TTCCCCAGGGGGCCCTCTTTCCTTGGGGCTTTCTTGG GCCGCCACTGCTCCCGCTCCTCTCCCCCATCCCAC CCCCTCACCCCCTCGTTCTTCATATCCTTCTCTAGTG CTCCCTCCACTTTTCATCCACCCTTCTGCAAGAGTGTG GGACCACAAATGAGTTTTACCTGGCCTGGGGACAC ACGTGCCCCCACAGGTGCTGAGTGACTTTCTAGGAC AGTAATCTGCTTTAGGCTAAAATGGGACTTGATCTTC TGTTAGCCCTAATCATCAATTAGCAGAGCCGGTGAA GGTGCAGAACCTACCGCCTTTCCAGGCCTCCTCCCA CCTCTGCCACCTCCACTCTCCTTCCTGGGATGTGGG GGCTGGCACACGTGTGGCCCAGGGCATTGGTGGA TTGCACTGAGCTGGGTCAATTAGCGTAATCCTGGACA AGGGCAGACAGGGCGAGCGGAGGGCCAGCTCCGG GGCTCAGGCAAGGCTGGGGGCTTCCCCAGACACC CCACTCCTCCTCTGCTGGACCCCCACTTCATAGGGC ACTTCGTGTTCTCAAAGGGCTTCCAAATAGCATGGTG

		GCCTTGGATGCCCAGGGAAGCCTCAGAGTTGCTTAT CTCCCTCTAGACAGAAGGGGAATCTCGGTCAAGAGG GAGAGGTCGCCCTGTTCAAGGCCACCCAGCCAGCT CATGGCGGTAATGGGACAAGGCTGGCCAGCCATCC CACCTCAGAAGGGACCCGGTGGGGCAGGTGATCT CAGAGGAGGCTCACTTCTGGGTCTCACATTCTTGAC AGGTATTTGCCACTAAGCCCAGCTAATTGTTTTTATT TAGTAGAAACGGGGTTTCACCATGTTAGTCAGGCTG GTCGGGAACCTCCTGACCTCAGGAGATCTACCCGCCT TGGCCTCCCAAAGTGCTGGGATTACAGGCGTGTGCC ACTGTGCCCAGCCACTTTTTTTTAGACAGAGTCTTGG TCTGTTGCCCAGGCTAGAGTTCAGTGGCGCCATCTC AGCTCACTGCAACCTCCGCCTCCCAGATTCAAGCGA TTCTCCTGCCTCGACCTCCCAGTAGCTGGGATTACA GGTTTCCAGCAAATCCCTCTGAGCCGCCCCCGGGG GCTCGCCTCAGGAGCAAGGAAGCAAGGGGTGGGAG GAGGAGGTCTAAGTCCCAGGCCCAATTAAGAGATCA GATGGTGTAGGATTTGGGAGCTTTTAAGGTGAAGAG GCCCCGGGCTGATCCCACTGGCCGGTATAAAGCACC GTGACCCTCAGGTGACGCACCATCTAGAGCTGCCGT CGGGGACAGGGCTTTCCATAGCC
24	ProA7 5'1	ATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTAACCTTC AGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGAGG CTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCC GCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTG GCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAA CAAAAACAAAAAACAACAAACAAAATGTTAGTCTT TGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTT GATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCC CCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGG AGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCACCGGTCC GCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA
25	ProA7 5'2	GGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCT TCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTA

		AAAACAAAAACAAAAAACAAACAAACAAATGTTAG TCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTG GCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACA ATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTA AGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGG TCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA
26	ProA7 5'3	GTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTT AATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGG GACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCG GGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCA CCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAA GAGA
27	ProA7 5'4	TTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAG GGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCT CGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCAC CACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAG AAGAGA
28	ProA7 5'5	AGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCA GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGA
29	ProA7 5'6	GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGA
30	ProA7 3'1	CATCCTGAGAGATGAGCCAGGACAAAGAACCAGTAA TAGCTCCTGGAGCAGCACATCTGTTTTGCCAGGATT ATCCCTTGGATCTCTTAAACCGAGACCTTGTAATCT GAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTAACCTTCAGCT CTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGAGGCTTT GAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCCGCTT GCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTGGCTA TGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAACAAA AACAAAAAACAAACAAACAAATGTTAGTCTTTGCC

			CTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATC TGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAAT
31	R-ITR de AAV		AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTC TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA AAGGTCGCCCCGACGCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGC CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCCTGCAGG
32	ReaChR		MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQ DGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCF CLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVVFALSVACLGWYAY QAWRATCGWEEVYVALIEMMKSIIEAFHEFDSPATLWL SSGNGVWVMRYGEWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKR TMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGM YTYFHAARKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSW GMFPVLFLLGPEGFGHISPYGSAIGHSILDIAKNMWGV LGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVELVAE EEDKYESSLE
33	ReaChR, optimización de codones	con de	ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCTCTGGCT CTGGCAGTGGCCCTGGCTGCAGGTTCTGCCGGCGC CAGCACCGGCAGCGACGCCACAGTGCCTGTGGCCA CACAGGACGGCCCTGATTACGTGTTCCACAGAGCCC ACGAGAGAATGCTGTTTCAGACCTCTTATACCCTGGA AAACAATGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACACGG CCAATGTTTCTGCCTGGCCTGGCTCAAGAGCAACGG CACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATCCTGC AGTGGGTCGTGTTTGCCCTGAGCGTGGCTTGTCTGG GCTGGTACGCCTACCAGGCCTGGCGGGCCACATGC GGCTGGGAGGAAGTGTACGTCGCCCTGATCGAGAT GATGAAAAGCATCATCGAAGCCTTCCACGAGTTCTGA CTCTCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAACGG CGTGGTGTGGATGCGCTACGGCGAGTGGCTGCTCA CCTGCCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCCAACCTGA CCGGCCTGAAGGACGACTATAGCAAGCGGACCATG GGCCTGCTGGTGTCCGATGTGGGCTGTATCGTGTG GGGCGCTACCAGCGCCATGTGCACCGGATGGACCA

			AGATTCTGTTTTTCCTGATTAGCCTGAGCTACGGCAT GTACACCTACTTCCACGCCGCTAAAGTGTACATCGA GGCCTTCCATACAGTGCCTAAGGGCCTGTGCAGACA GCTGGTGCGGGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGA GCTGGGGAATGTTCCCCGTGCTGTTCTGCTTGGAC CTGAGGGCTTCGGCCACATCAGCCCCTACGGGTCA GCCATCGGCCACAGCATCCTGGACCTGATCGCCAAG AACATGTGGGGCGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTG AAGATCCACGAACACATCCTGCTGTACGGCGACATC AGAAAGAAGCAGAAAATAACAATCGCCGGCCAGGAG ATGGAAGTCGAGACACTGGTTGCTGAAGAGGAAGAT AAGTACGAGAGCAGCCTGGAA
34	ReaChR, con optimización de codones		ATGGTGTCAAGACGACCCTGGCTTCTGGCACTCGCG CTTGCAGTCGCTCTTGCTGCCGGGTCTGCAGGCGC CAGCACAGGTAGTGATGCCACCGTTCCCGTGGCAAC GCAGGATGGCCCGGATTACGTGTTTCATAGAGCACA CGAAAGAATGCTTTTCCAGACGAGCTACACTCTGGA AAACAATGGTAGCGTTATTTGTATACCCAACAACGGA CAGTGCTTTTGCTTGGCTTGGCTTAAATCTAATGGGA CTAACGCTGAGAAGCTCGCAGCAAACATACTCCAAT GGGTGGTGTTTGCTTTGTCCGTTGCGTGTCTTGGTT GGTACGCTTATCAAGCCTGGCGAGCGACATGCGGAT GGGAAGAGGTTTATGTTGCCCTCATAGAGATGATGA AGTCAATAATCGAGGCTTTTCATGAGTTCGATAGTCC CGCGACTCTGTGGTTGAGTAGTGGAATGGTGTGT GTGGATGCGGTATGGGGAGTGGCTCCTTACATGCCC AGTTATTTTGATTCACCTGTCAAATTTGACTGGTCTTA AAGACGACTACAGCAAACGCACGATGGGTTTGTTGG TCAGTGATGTCGGTTGCATCGTTTGGGGGGCTACGT CCGCTATGTGTACCGGGTGGACGAAAATTCTGTTCT TTCTGATTAGCTTGTCTTACGGGATGTATACATATTT CACGCCGCTAAGGTCTACATCGAAGCCTTTCATACT GTGCCGAAGGGATTGTGTCGCCAATTGGTCCGCGC GATGGCGTGGCTGTTTTTTGTCAGCTGGGGAATGTT

		TCCTGTTTTGTTCTTGTTGGGTCCTGAAGGATTTGGG CATATTTCCCCTTATGGTTCAGCCATTGGACACTCTA TTCTGGATCTGATTGCAAAAAATATGTGGGGCGTGCT GGGAACTACTTGAGGGTGAAAATCCACGAGCACAT ACTGCTCTATGGTGACATCCGAAAGAAGCAAAAAATT ACTATAGCTGGGCAGGAGATGGAGGTGGAGACCTT GGTTGCAGAGGAGGAGGACAAGTACGAATCTTCCCT GGAG
35	PoliA de AAV- ProA7-ReaChR- citrina-WPRE-hGH	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCCG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTCATCCTGAGAGATGAGCCAGGACAAAGAACCA GTAATAGCTCCTGGAGCAGCACATCTGTTTTGCCAG GATTATCCCTTGGATCTCTTAAAACCGAGACCTTGTA ATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTACCCTTAACCTTC AGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCACAGGACCGGAGG CTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGGAGGAGTTGGCC GCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCTGCATTCTTCTG GCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTCCCTCGTTAAAAA CAAAAACAAAAAACAAACAAACAAAATGTTAGTCTT TGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTT GATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCC CCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGG AGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCC GCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGA TCCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCT GGCCCTGGCCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGC AGCGCCGGCGCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGT GCCCGTGGCCACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGT TCCACAGAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCA GCTACACCCTGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCA TCCCCAACACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGC TGAAGAGTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCC

		GCCAACATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGC GTGGCGTGCCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTG GCGCGCGACCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGG CGCTGATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTT TCATGAATTTGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAG CAGCGGCAACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCG AATGGCTGCTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCT GAGCAACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAA ACGCACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCT GCATTGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACC GGCTGGACCAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGA GCTATGGCATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGT GTATATTGAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCT GTGCAGACAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGT TCTTCGTGAGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCC TGCTGGGCCCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCCG TATGGCAGCGCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTG ATTGCGAAGAACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTAT CTGCGCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATG GCGATATTCGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGG GCCAGGAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAA GAAGAAGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGATGGTG AGCAAGGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCC CATCCTGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCC ACAAGTTCAGCGTGTCGGCGAGGGCGAGGGCGAT GCCACCTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGC ACCACCGGCAAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCACCCT CGTGACCACCTTCGGCTACGGCCTGATGTGCTTCGC CCGCTACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTT CAAGTCCGCCATGCCC GAAGGCTACGTCCAGGAGC GCACCATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGA CCCGCGCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTG GTGAACCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAG GAGGACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTA
--	--	---

		CAACTACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGA CAAGCAGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGAT CCGCCACAACATCGAGGACGGCAGCGTGCAGCTCG CCGACCACTACCAGCAGAACACCCCATCGGGCAG GGCCCCGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAG CTACCAGTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAA GCGCGATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGC CGCCGGGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAA GTAAAGCGGCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAAT CAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTG GTATTCTTA ACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGG ATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTT CCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGATAAATC CTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGT TGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGC TGACGCAACCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCAC CTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTC CCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTT GCCCCGTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCAC TGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTC CTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATT CTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCC CTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTG CCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGC CCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCC CCGCATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACG GGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCCTCTCC TGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCACACAGCC TTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGAC TAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGG GTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAAC CTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCT GGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGC
--	--	---

		CTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCA GGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTGGTAGAGACGGGG TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAA TCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTG CTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCT GTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGCGGACCG AGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCC ACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGC CCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCT GCCTGCAGG
36	ProA330 5'1	AAATGGGTAGAATTAACCTACAGGTTAAAAATAAAATG TTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGG TGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGA CTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTG AAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCA AAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAACTT TAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATAC CAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGG GGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCC CTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGC CGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCT CAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGAC AGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCA GTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGG TCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCC TGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAACTGCCAT

		TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCC
37	ProA330 5'2	ACAGTGA CTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGG AAAACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTA GGTTGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGA TAAAACTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACT ACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAG GCCGAGGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGG AGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGC AAGGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAG TCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGA ATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAG TAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAA AACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAG ACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTG GCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACA TCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAA ACTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTG GAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAA TATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCC TGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGAC CCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCA AACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCT ACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCC
38	ProA330 5'3	AGCTGATAAAAAC TTTAGTGCAAAGATTGTGACATGG GAGACTACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGA CAGTAGGCCGAGGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCA CATGGGAGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGA TGAGGCAAGGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGC AGGCAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCAT GGGGGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCT AAACAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAA GAAACTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAG CAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCC

		CTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTG TGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGT GAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCAC AGCATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTT TTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCT CCCTCTCCTGTGTCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCA GACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGC AGACTGCAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCA GTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCC
39	ProA330 5'4	CCCACATGGGAGAAGCCCTTGGAAGGGGAGTGGA AGGATGAGGCAAGGGGCGGGGGGATGCAGAGGC TGGCAGGCAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCG CCATGGGGGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATC TCCTAAACAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATAT TTAAGAAAACCTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCT ACAGCAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTTGCAA CCCCTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCT CTGTGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAA GGTGAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCC CACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTG TTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTG CTCCCTCTCCTGTGTCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGC AGACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTG CAGACTGCAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCC AGTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCC
40	ProA330 5'5	CCATGGGGGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATC TCCTAAACAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATAT TTAAGAAAACCTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCT ACAGCAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTTGCAA CCCCTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCT CTGTGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAA GGTGAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCC CACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTG TTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTG

		CTCCCTCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGC AGACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTG CAGACTGCAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCC AGTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCC
41	ProA330 5'6	ACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTT GCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCC TGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGA CCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTG GCCCCACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCATAAT CCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAA GCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATG TTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGAC TTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATTGGAAGGCCTC CGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCAGCC
42	ProA330 5'7	CTAGACCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCA TCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCA TAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTC CCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCATCTCAG TATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTCCAGACT GGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATTGGAAGG CCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCCAGTGGG ATTCCCAGCC
43	ProA330 5'8	AATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCA TCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGTC CAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCATT GGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGCC AGTGGGATTCCCAGCC
44	ProA330 5'9	ATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTA GCCAGTGGGATTCCCAGCC
45	ProA330 3'1	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT

		GGGTAGAATTAACACTACAGGTAAAAATAAAATGTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCA AGCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTG CTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATACTCTCACCTT CTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACTGA TCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTT AATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCA TCTCAGTATGTTTTGCAGA
46	ProA330 3'2	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACTACAGGTAAAAATAAAATGTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT

		GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAACCTAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCA AGCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTG CTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACCTT CTCCCATCTGGCCCCACAGCATCT
47	ProA330 3'3	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACCTACAGGTAAAAATAAAATGTTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGA CTAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAGT CTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAACCTAACAGAGGTC AGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTG TGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCA
48	ProA330 3'4	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACCTACAGGTAAAAATAAAATGTTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA

		TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG GGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTCA GCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACAG AGAAGCCAAACAAATCTCCTAACAGTAAATGTCA
49	ProA330 3'5	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACTACAGGTAAAAATAAAATGTAA CTAAAGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGGG CCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCTT GGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCCG G
50	ProA330 3'6	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACTACAGGTAAAAATAAAATGTAA CTAAAGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAAAA TTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTTA

		GTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACCA GA
51	ProA330 3'7	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACAGGTAAAAATAAAATGTTAA CTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGTGA TTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTACTA TAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGAAA GGTGTGT
52	ProA330 3'8	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGGTTGA AGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAAAT GGGTAGAATTAACACAGGTAAAAATAAAATGTTAA CTAAAGGTTGCCTC
53	ProA330 3'9	AACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGAAC ACATTAAAGCACCAAGAGA
54	min330	ACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTT GCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCC TGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGA CCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTG GCCCCACAGCATCTGGAACACACTGATCCTCATAAT CCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAA GCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATG TTTTGCAGA
55	AAV5-Pro572.2- ReaChR-Citrina- WPRE-hGH ITR a ITR	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGC TTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAA AGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCA GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG

		CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGAAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCA GAAAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGA GTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCT CTGTGAAATGGGTAGAATTAACACAGGTTAAAAATA AAATGTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATT ATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAAC AGTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAA ACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGT TGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAA AACTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACA CATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGC CGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAG AAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAA GGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTC ATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAAT GTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAACAGTA AATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATA ACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGA CTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGG CAGTGCTCAAGCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACAT CTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAA CTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGG AACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAAT ATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCT GTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACC CAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAA AACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTA CAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGGATCCGCC ACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCT GGCCCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCC GGCGCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGT GGCCACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACA GAGCCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACA
--	--	--

		CCCTGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCA ACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGA GTAACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAAC ATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGCGTGGC GTGCCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCG CGACCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTG ATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATG AATTTGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCG GCAACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGG CTGCTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGC AACCTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGC ACCATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCAT TGTGTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCT GGACCAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTA TGGCATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTAT ATTGAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGC AGACAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTC GTGAGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCCCTGCTG GGCCCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGG CAGCGCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGC GAAGAACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGC GCGTGAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGA TATTCGCAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAG GAAATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAAGAAGA AGATAAGTACGAGAGCAGCCTCGAGATGGTGAGCAA GGGCGAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCC TGGTCGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAG TTCAGCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCAC CTACGGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCAC CGGCAAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGA CCACCTTCGGCTACGGCCTGATGTGCTTCGCCCCGCT ACCCCGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGT CCGCCATGCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACC ATCTTCTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGC
--	--	--

		GCCGAGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAA CCGCATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGG ACGGCAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAACT ACAACAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGC AGAAGAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCC ACAACATCGAGGACGGCAGCGTGACGCTCGCCGAC CACTACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCC CGTGCTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCA GTCCGCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCG ATCACATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCG GGATCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAA GCGGCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAATCAACC TCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATT CTTAACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACG CTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCG TATGGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGT TGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCA GGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACG CAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTC AGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCTCCCTAT TGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCC GCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGAC AATCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTC CTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGC GCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCA ATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCG GCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCT CAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCC GCATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGG GTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCT GGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCT TGTCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACT AGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGG TGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCT
--	--	--

		GTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGG AGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCC GCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCT CCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGG CTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTT TCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATC TCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCT GGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGT CCTTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGCGGACCGAG CGGCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCAC TCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCG GGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCC CGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCT GCCTGCAGG
56	AAV5-Pro573.2- ReaChR-Citrina- WPRE-hGH ITR a ITR	CCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAG GCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGG CCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTG GCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCAC GCGTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAA GAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAAGTTGGAGTGGG TTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTG AAATGGGTAGAATTAACCTACAGGTTAAAAATAAAATG TTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGG TGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGA CTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTG AAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCA AAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACCTT TAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATAC CAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGG GGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCC CTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGC CGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCT CAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGAC AGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCA

		GTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAACCTAACAGAGG TCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCC TGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAACCTCTCACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAACTGCCAT TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCCCTTTATC TGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATT CCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCA AGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCC AGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATG GTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGCCCT GGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCCGGCGCC AGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGTGGCCAC CCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACAGAGCCC ACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGG AGAACAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACAACG GCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTAACG GCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATCCTG CAGTGGGTGGTGTTTGGCTGAGCGTGCGGTGCCT GGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGCGCGCGACCT GCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTGAAA TGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATGAATTTGA TAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCGGCAACG GCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGGCTGCTG ACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTG ACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGCACCATG GGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCATTGTGTG
--	--	--

		GGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCTGGACCA AAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGGCAT GTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATTGAA GCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGACAG CTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGAGC TGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCC GAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGGCAGCGC GATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCGAAGAA CATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGCGCGTGA AAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGATATTCG CAAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAGGAAAT GGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAAGAAGAAGATA AGTACGAGAGCAGCCTCGAGATGGTGAGCAAGGGC GAGGAGCTGTTACCGGGGTGGTGCCCATCCTGGT CGAGCTGGACGGCGACGTAAACGGCCACAAGTTCA GCGTGTCCGGCGAGGGCGAGGGCGATGCCACCTAC GGCAAGCTGACCCTGAAGTTCATCTGCACCACCGGC AAGCTGCCCCGTGCCCTGGCCCACCCTCGTGACCAC CTTCGGCTACGGCCTGATGTGCTTCGCCCCGTACCC CGACCACATGAAGCAGCACGACTTCTTCAAGTCCGC CATGCCCCGAAGGCTACGTCCAGGAGCGCACCATCTT CTTCAAGGACGACGGCAACTACAAGACCCGCGCCG AGGTGAAGTTCGAGGGCGACACCCTGGTGAACCGC ATCGAGCTGAAGGGCATCGACTTCAAGGAGGACGG CAACATCCTGGGGCACAAGCTGGAGTACAATAACAA CAGCCACAACGTCTATATCATGGCCGACAAGCAGAA GAACGGCATCAAGGTGAACTTCAAGATCCGCCACAA CATCGAGGACGGCAGCGTGACGCTCGCCGACCACT ACCAGCAGAACACCCCCATCGGCGACGGCCCCGTG CTGCTGCCCCGACAACCACTACCTGAGCTACCAAGTCC GCCCTGAGCAAAGACCCCAACGAGAAGCGCGATCA CATGGTCCTGCTGGAGTTCGTGACCGCCGCCGGGA TCACTCTCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTAAAGCG GCCGCCGGCAAGTAAGCTTATCGATAATCAACCTCT
--	--	---

		GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTG CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGG CAACGTGGCGTGTTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTG CCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA TTCCGTGGTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCT TGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCA GACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCGCCTCCCCGC ATCGATAACGAGCGCTGCTCGAGAGATCTACGGGTG GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACTCCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC TTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGCGGACCGAGCG GCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTC CCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGG CGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCG
--	--	--

		GGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGCTGCC TGCAGG
57	ReaChR, secuencia de localización de membrana (ChIEF)	MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQ DGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCF CLAWLKSNGTNAEKLANIL
58	Secuencia eliminada de ReaChr, versión 1 con codones optimizados, con agotamiento de CpG y marco de lectura alternativo	ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCT CTGGCTGTGGCCCTTGGCTGCTGGATCTGCTGGAGCC AGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCAC ACAGGACGGCCCAGATTATGTGTTTCACAGAGCCCA TGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAA AACACGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACACGGC CAGTGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAGAGTAATGGC ACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGC TGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCTACCTGTGGG TGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGATG AAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAGC CCTGCCACCCTGTGGCTGTCTCTGGGAATGGAGTG GTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTCCTGACCTGT CCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGA CTGAAAGACGACTACAGCAAAAGGACTATGGGCCTG CTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCC ACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACCAAGATCCTG TTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAATGTACACCT ACTTCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCA CACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAG GGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTCTGGGGCAT GTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTT TGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCA CAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAAAACATGTGGGG AGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGA

		GCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACA GAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTTGA GACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAG CAGCCTGGAA
59	Secuencia eliminada de ReaChR, versión 2 con codones optimizados, con agotamiento de CpG y marco de lectura alternativo	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGCCTTGGCC CTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGGGC ATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGTTGCAACC CAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAGCCCAT GAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGGAG ACAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACACGGC CAGTGCTTCTGCCTTGCATGGCTGAAGAGTAATGGC ACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTGGTGTTTGCCTGTCTGTGGCATGCCTGGGC TGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAACCTGTGGG TGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAATGATG AAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATTTGATAGCC CAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAACGGAGTG GTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGCTGACCTG CCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACAGG CCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTATGGGCCT GCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGGGAG CAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAATTC TGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATGTATAC CTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCATT CATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGTG AGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGGGGA ATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTGAGGGC TTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTGGCC ATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATGTGGGG AGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATTCATGA ACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAAACAG AAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAGTGGAA ACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAGC

		AGCCTGGAG
60	NFS-GX-009, AAV-ProX573.2- (T528)- ReaChr, versión 1 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, secuencia- WPRE-hGH PoliA eliminada del marco de lectura alternativo	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGCTCAACCCAAGAAATTACAGGCTGA AACCAGAAAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAG TTGGAGTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTAAAGTTA AGGCTCTGTGAAATGGGTAGAATTAACCTACAGGTTAA AAATAAAATGTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACA GGATTATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGT TCAACAGTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAA GGAAAACCTGAAAGGTGTGTTGTTTATAAGGGCCC TTAGGTTGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGC TGATAAAAACCTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAG ACTACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAG TAGGCCGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACAT GGGAGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGA GGCAAGGGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGG CAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCTTGGG GGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAA CAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAA AACTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAA GTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTG CTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGC AGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAA AGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGC ATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTG AGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCC TCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACA AGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGAC TGCAAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCC TTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAG

		TCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTG GCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACA ATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTA AGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGG TCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA CCGCCACCATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGG CCCTGGCTCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTG CTGGAGCCAGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCA GTGGCCACACAGGACGGCCCAGATTATGTGTTTCAC AGAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTAT ACACTGGAAAACAACGGATCTGTGATCTGCATCCCC AACACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAG AGTAATGGCACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAAC ATCCTGCAGTGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTT GCCTGGGCTGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCT ACCTGTGGGTGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATT GAGATGATGAAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAG TTTGACAGCCCTGCCACCCTGTGGCTGTCTCTGGG AATGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTC CTGACCTGTCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATC TGACAGGACTGAAAGACGACTACAGCAAAGGACTA TGGGCCTGCTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGT GGGAGCCACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACC AAGATCCTGTTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAA TGACACCTACTTCCATGCTGCAAAAGTGACATTGA GGCTTTCCACACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACA GCTGGTGAGGGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTC CTGGGGCATGTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCC TGAGGGCTTTGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGC CATTGGCCACAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAAAA CATGTGGGGAGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAA GATCCATGAGCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAG AAAGAAACAGAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAAAT GGAAGTTGAGACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAA
--	--	--

		GTATGAGAGCAGCCTGGAATAATCAACCTCTGGATT ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTAT GTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAA TGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTT CATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCT CTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCC ACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT TCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACG GCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTG GACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATCCGT GGTGTGTCGCGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCT GCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGAC GTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGC GGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGA GTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTG GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC TTCTGATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATG GAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTC ACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCC GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG
--	--	---

			CGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
61	ReaChR optimización codones	sin de	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGC CCTGGCCGTGGCCCTGGCCGCCGGCAGCGCCGGC GCCAGCACCGGCAGCGACGCCACCGTGCCCGTGGC CACCCAGGACGGCCCCGACTACGTGTTCCACAGAG CCCACGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCC TGGAGAACAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACA ACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTA ACGGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCCGCCAACATC CTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCGCTGAGCGTGGCGTG CCTGGGCTGGTATGCGTATCAGGCGTGGCGCGCGA CCTGCGGCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCGCTGATTG AAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCGTTTCATGAATT TGATAGCCCGGCGACCCTGTGGCTGAGCAGCGGCA ACGGCGTGGTGTGGATGCGCTATGGCGAATGGCTG CTGACCTGCCCCGTGATTCTGATTCATCTGAGCAAC CTGACCGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAACGCACC ATGGGCCTGCTGGTGAGCGACGTGGGCTGCATTGT GTGGGGCGCGACCAGCGCGATGTGCACCGGCTGGA CCAAATTCTGTTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGG CATGTATACCTATTTTCATGCGGCCAAAGTGTATATT GAAGCGTTTCATACCGTGCCGAAAGGCCTGTGCAGA CAGCTGGTGAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTG AGCTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTCTGCTGGGC CCCGAGGGCTTCGGCCATATTAGCCCGTATGGCAGC GCGATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCGAAG AACATGTGGGGCGTGCTGGGCAACTATCTGCGCGT GAAAATTCATGAACATATTCTGCTGTATGGCGATATT CGCAAAAACAGAAAATTACCATTGCGGGCCAGGAA ATGGAAGTGGAACCCTGGTGGCGGAAGAAGAAGAT AAGTACGAGAGCAGCCTCGAG
62	coSensorE_NFS-		ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCT

	GX-003_	CTGGCCGTGGCCCTTGCCGCTGGAAGCGCTGGCGC CAGCACCGGCTCCGACGCCACAGTGCCAGTGGCCA CACAGGACGGCCCTGATTACGTGTTTCACAGAGCCC ACGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGG AAAACAACGGCAGCGTGATCTGCATCCCCAACAACG GCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGCAAC GGCACCAACGCCGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCT GCAGTGGGTCGTGTTCCGCCCTGTCTGTTGCTTGCCT GGGCTGGTACGCCTACCAGGCCTGGCGCGCTACCT GCGGCTGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATCGAG ATGATGAAAAGCATCATCGAGGCCTTCCACGAGTTC GACAGCCCTGCCACCCTGTGGCTGTCCAGCGGCAA CGGCGTGGTGTGGATGCGGTACGGAGAATGGCTCC TGACCTGTCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCT GACAGGACTGAAGGACGACTACAGCAAGCGGACCA TGGGCCTGCTGGTCTCTGATGTGGGATGTATCGTGT GGGGAGCCACCAGCGCCATGTGCACCGGCTGGACC AAGATCCTGTTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTACGGCA TGACACCTACTTCCATGCCGCAAAAGTGTACATCGA GGCTTTCCACACCGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACA GCTGGTGCGGGCCATGGCCTGGCTGTTCTTCGTGTC CTGGGGCATGTTCCCCGTGCTGTTTCTGCTGGGCCC CGAGGGCTTCGGCCACATCTCTCCTTACGGCAGCGC CATCGGCCACAGCATCCTGGACCTGATCGCCAAGAA CATGTGGGGCGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAA GATCCACGAGCACATTCTGCTGTACGGCGACATCAG AAAGAAACAGAAGATCACCATCGCCGGCCAGGAGAT GGAAGTCGAGACACTGGTGGCCGAAGAAGAAGATAA GTACGAGAGCAGCCTGGAA
63	CGd_SensorE_NF S-GX-003	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTGCTGGCCCTGGC CCTGGCTGTGGCCCTGGCTGCTGGCTCTGCTGGAG CCAGCACAGGCTCTGATGCCACAGTGCCCTGTGGCCA CCCAGGATGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAGCCC ATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGG

		AGAACAATGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACAATG GCCAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGTAATG GCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGC AGTGGGTGGTGTGTTTGCCTGTCTGTGGCATGCCTGG GCTGGTATGCATATCAGGCATGGAGGGCAACCTGTG GCTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAATGA TGAAGGCATTATTGAAGCATTTTCATGAATTTGATAG CCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAATGGAGT GGTGTGGATGAGGTATGGAGAATGGCTGCTGACCTG CCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACAGG CCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACCATGGGCCT GCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGGGAG CAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAATTC TGTGTTTTCTGATTAGCCTGAGCTATGGCATGTATAC CTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCATTT CACACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGTG AGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGGGGC ATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTGAGGGC TTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTGGCC ATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAACATGTGGG GAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAAATTCATG AACATATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAACA GAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTGGA AACCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAG CAGCCTGGAG
64	CGd_coSensorE_ NFS-GX-003	ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCT CTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGAGCC AGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCAC ACAGGATGGCCCTGATTATGTGTTTCACAGAGCCCA TGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAA AACAAATGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACAATGGC CAGTGCTTCTGCCTGGCCTGGCTGAAGAGCAATGGC ACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGC

		TGGTATGCCTACCAGGCCTGGAGGGCTACCTGTGG CTGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGAT GAAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAG CCCTGCCACCCTGTGGCTGTCTCTGGCAATGGAGT GGTGTGGATGAGGTATGGAGAATGGCTCCTGACCTG TCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGA CTGAAGGATGACTACAGCAAAAGGACCATGGGCCTG CTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCC ACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACCAAGATCCTG TTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGCATGTACACCT ACTTCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCA CACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAG GGCCATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGTCCTGGGGCAT GTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTT TGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCA CAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAGAACATGTGGGG AGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGA GCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACA GAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAGTTGA GACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAG CAGCCTGGAA
65	RHd_CpG_Sensor E_NFS-GX-003	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGCCTTGGCC CTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGGGC ATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGTTGCAACC CAGGATGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAGCCCAT GAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGGAG AACAAATGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACAAATGGC CAGTGCTTCTGCCTTGCAATGGCTGAAGAGTAATGGC ACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTGGTGTGTTGCACTGTCTGTGGCATGCCTGGGC TGGTATGCATATCAGGCATGGAGGGCAACCTGTGGG TGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAATGATG AAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATTTGATAGCC CAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAATGGAGTG

		GTGTGGATGAGGTATGGAGAATGGCTGCTGACCTGC CCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACAGGC CTGAAAGATGATTATAGCAAAGGACCATGGGCCTG CTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGGGAGCA ACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAATTCTG TTCTTCCTGATTAGCCTGAGCTATGGCATGTATACCT ATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCATTTC TACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGTGAG AGCCATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGGGGAAT GTTCCCTGTGCTGTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTT TGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTGGCCAT AGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAACATGTGGGGA GTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATTCATGAA CACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAACAGA AAATTACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTGGAAA CCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAGCA GCCTGGAG
66	RHd_CGd_coSen sorE_NFS-GX-003	ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCT CTGGCTGTGGCCCTTGGCTGCTGGATCTGCTGGAGCC AGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCAC ACAGGATGGCCCAGATTATGTGTTTCACAGAGCCCA TGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAA AACAATGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACAAATGGC CAGTGCTTCTGCCTGGCATGGCTTAAGAGCAATGGC ACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGC TGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCTACCTGTGGG TGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGATG AAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAGC CCTGCCACCCTGTGGCTGTCCTCTGGCAATGGAGTG GTGTGGATGAGGTATGGAGAATGGCTCCTGACCTGT CCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGA CTGAAGGATGACTACAGCAAAGGACCATGGGCCTG CTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCC

		ACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACCAAGATCCTG TTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAATGTACACCT ACTTCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCA CACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAG GGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTCCTGGGGCAT GTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTT TGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCA CAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAGAACATGTGGGG AGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGA GCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACA GAAGATCACCATTCAGGCCAGGAGATGGAAGTTGA GACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAG CAGCCTGGAA
67	RHd_CpG_Sensor E_NFS-GX- 003_ITR a ITR	GTCCTGCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTG AGGCCGCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCC GGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA GTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCG CACGCGTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGA AAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGT GGGTTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCT GTGAAATGGGTAGAATTAATACTACAGGTTAAAAATAAA ATGTTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTAT GGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACA GTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAA CCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTT GCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAA AACTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACAC ATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCC GAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGA AGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAG GGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCAT TTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGT GGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAAT GTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACA

		GAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTG TCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCA GTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCT CTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAAC CTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAA CACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATT AATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTG CAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAG AGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAAC TGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAG AGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCC CTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATC TGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGG ATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCT CAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCACCGGTCCGCACT CTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGC CACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGCCTT GGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTG GGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGTTG CAACCAGGATGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAG CCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCC TGGAGAACAAATGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACA ATGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCATGGCTGAAGAGTA ATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCC TGCAGTGGGTGGTGTGTTGCACTGTCTGTGGCATGCC TGGGCTGGTATGCATATCAGGCATGGAGGGCAACCT GTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAA TGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTCATGAATTTGA TAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAATGG AGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAATGGCTGCTGAC CTGCCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACA GGCCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACCATGGGC CTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGGGA GCAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAATT
--	--	--

		CTGTTCTTCCTGATTAGCCTGAGCTATGGCATGTATA CCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCATT TCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGT GAGAGCCATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGGGG AATGTTCCCTGTGCTGTTCTTGCTGGGCCCTGAGGG CTTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTGGC CATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAACATGTGG GGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATTCAT GAACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAAAC AGAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTGG AAACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAGA GCAGCCTGGAGTAAAGCGGCCGCCGCAAGTAAGC TTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAA AGATTGACTGGTATTCTTA ACTATGTTGCTCCTTTTAC GCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCAT GCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTCCT TGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTT GTGGCCCGTTGT CAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCA CTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCA TTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCG CTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGA ACTCATCG CCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGG CTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGG AAATCATCGTCCTTTCTTGCTGCTCGCCTATGTTG CCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACG TCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCC GCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGT CTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTT TGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACCGAGCGCTGCT CGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCC CCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCA GTGCCCAACAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCA TCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATG GGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGT
--	--	--

		TGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTG GGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCT CACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTC AAGCGATTCT CCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGC ATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGG TAGAGACGGGGTTTTACCATATTGGCCAGGCTGGTC TCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGC CTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTG CTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACCAC GTGCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTGAT GGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCT CACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCC CGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGA GCGCGCAGCTGCCTGCAGGGGC
68	ARFe_RHd_CpG_ SensorE_NFS- GX-003_ITR a ITR	TGTCTG CAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCC CGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGA GTGGCCAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCG CACGCGTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGA AAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGT GGGTTGAAGGGAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCT GTGAAATGGGTAGAATTA ACTACAGGTTAAAAATAAA ATGTTA ACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTAT GGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACA GTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAA CCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTT GCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAA AACTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACAC ATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCC GAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCATGGGAGA AGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAG GGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCAT TTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGT

		GGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAAT GTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACA GAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTG TCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCA GTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCT CTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAAT CTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAA CACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATT AATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTG CAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAG AGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAAC TGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAG AGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCC CTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATC TGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGG ATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCT CAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACT CTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGC CACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGCCTT GGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTG GGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGTTG CAACCCAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAG CCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCC TGGAGAACAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACA ACGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCTGCTGAAGAGTA ATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCC TGCAGTGGGTGGTGTGTTTGCAGTGTCTGTGGCATGCC TGGGCTGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAACCT GTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAA TGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTCATGAATTTGA TAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAACG GAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGCTG ACCTGCCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGA CAGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTATGG
--	--	---

		GCCTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGG GAGCAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAA TTCTGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATGTA TACCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCA TTTCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTG GTGAGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGG GGAATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTGAG GGCTTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTG GCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATGTG GGGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATTCA TGAACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAAA CAGAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAGTG GAAACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAG AGCAGCCTGGAGTAAAGCGGCCGCCGGCAAGTAAG CTTATCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTG AAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTGCTCCTTTT ACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATC ATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTTTCTCCTC CTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAG TTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTG CACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGG CATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTT CGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCAT CGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTC GGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGG GGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGT TGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTA CGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTC CCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGC GTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCC TTTGGGCCGCCTCCCCGCATCGATACCGAGCGCTG CTCGAGAGATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCT CCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTC CAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTG
--	--	--

		CATCATTTTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTA TGGGGTGGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAA GTTGGGAAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTAT TGGGAACCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGG CTCACTGCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATT CTCCTGCCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAG GCATGCATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTT GG TAGAGACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGG TCTCCAACCTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTG GCCTCCCAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCAC TGCTCCCTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACC ACGTGCGGACCGAGCGGCCGCAGGAACCCCTAGTG ATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCG CTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACG CCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGC GAGCGCGCAGCTGCCTGC
69	ARFe_RHd_CpG_ SensorE (NFS- GX-004)	ATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGCCTTGGCC CTGGCTGTGGCCCTTGTGCTGGATCTGCTGGGGC ATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGTTGCAACC CAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACAGAGCCCAT GAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACACCCTGGAG AACAAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAACACGGC CAGTGCTTCTGCCTTGCATGGCTGAAGAGTAATGGC ACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTGGTGTGTTGCACTGTCTGTGGCATGCCTGGGC TGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAACCTGTGGG TGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGAAATGATG AAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATTTGATAGCC CAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAACGGAGTG GTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGCTGACCTG CCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCTGACAGG CCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTATGGGCCT GCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTGGGGAG CAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAAAATTC

		TGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATGTATAC CTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAGCATTT CATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGCTGGTG AGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCTGGGGA ATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTGAGGGC TTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAATTGGCC ATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATGTGGGG AGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATTCATGA ACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAAAACAG AAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAGTGGA ACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAGC AGCCTGGAG
70	ARFe_RHd_CpG_ SensorE (NSF- GX-004)	MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQ DGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENGSVICIPNNGQCF CLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVVFALSVACLGWYAY QAWRATCGWEEVYVALIEMMKSIIEAFHEFDSPATLWL SSGNGVWWMRYGEWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKR TMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGM YTYFHAARKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSW GMFPVLFLGPEGFGHISPYGSAIGHSILDIAKNMWGV LGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVELVAE EEDKYESSLE
71	RHd_CpG_coSen sorE_NFS-GX- 003_ITR a ITR	GCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGC GTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGA ACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGT GAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAA ATGGGGTAGAATTAACACTACAGGTAAAAATAAAATGTT AACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGT GATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGAC TATAATATGTATTACTTTTGAATAAAGGAAAACCTGA

		AAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAA AATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTT AGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACC AGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGG GCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCT TGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCC GGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTC AGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACA GAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAG TCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAATAACAGAGGT CAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCT GTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAATCTCACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTTGACAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAACTGCCAT TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCCCTTTATC TGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATT CCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCA AGGTAGGCAAGCACACCGGTCCGCACTCTCGCCC AGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATG GTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCTCTG GCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGAGCCAG CACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCACAC AGGATGGCCCAGATTATGTGTTTCACAGAGCCCATG AGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAAAA CAATGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACAATGGCCA GTGCTTCTGCCTGGCATGGCTTAAGAGCAATGGCAC CAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAGTG
--	--	---

		GGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGCTG GT <u>ATG</u> CCTACCAAGCCTGGAGGGCTACCTGTGGGT GGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGATGA AAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAGCC CTGCCACCCTGTGGCTGTCCTCTGGCA <u>ATG</u> GAGTGG TGTGGATGAGGT <u>ATG</u> GAGA <u>ATG</u> GCTCCTGACCTGTC CTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGACT GAAGG <u>ATG</u> ACTACAGCAAAAGGACC <u>ATG</u> GGCCTGCT GGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCCAC CTCTGCC <u>ATG</u> TGCACAGGCTGGACCAAGATCCTGTT TTTCCTGATTTCCCTGAGCT <u>ATG</u> GAATGTACACCTAC TTCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCACA CAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAGG GCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTCCTGGGGCATG TTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTTT GGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCAC AGCATCCTGGACCTGATAGCCAAGAACATGTGGGGA GTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGAG CACATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACAG AAGATCACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAGTTGAG ACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAGC AGCCTGGAATAAAGCGGCCGCCGGCAAGTAAGCTTA TCGATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAG ATTGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGC TATGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGC TATTGCTTCCCGTATGGCTTTTCAATTTCTCCTCCTTGT ATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTG GCCCGTTGTGAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTG TGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTG CCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTT CCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACTCATCGCCGC CTGCCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGT TGGGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAAT CATCGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCAC
--	--	--

		CTGGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCC TTCGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGG CCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCG CCTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGC CGCCTCCCCGCATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGA GATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGT GCCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCC CACCAGCCTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATT TTGTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGT GGAGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGGCAAGTTGGG AAGACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAA CCAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACT GCAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTG CCTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGC ATGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGA GACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCA ACTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCC CAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCC CTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGC GGACCGAGCGGGCCGCAGGAACCCCTAGTGATGGAG TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCAGCGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGCT
72	ARFe_RHd_CpG_ coSensorE_NFS- GX-003	GCAGGCAGCTGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCC GCCCCGGGCGTCGGGCGACCTTTGGTCGCCCGGCCT CAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGC CAACTCCATCACTAGGGGTTCTGCGGCCGCACGC GTAACCCAAGAAATTACAGGCTGAAACCAGAAAAGA ACACATTAAAGCACCAAGAGAAAGTTGGAGTGGGT GAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTAAGGCTCTGTGAA ATGGGTAGAAATTAACACAGGTTAAAAATAAAATGTT AACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACAGGATTATGGGT GATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGTTCAACAGTGAC

		TATAATATGTATTACTTTTGG AATAAAGGAAAACCTGA AAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCCTTAGGTTGCCAA AATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGCTGATAAAAACTTT AGTGCAAAGATTGTGACATGGGAGACTACACATACC AGATCCATAATGTACATGAGGACAGTAGGCCGAGGG GCCCTGCACATTGAAAGCCCACATGGGAGAAGCCCT TGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGAGGCAAGGGGCC GGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGGCAGTCATTTCTC AGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGGGGAATGTGGACA GAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAACAGTAAATGTCAG TCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAAAAC TAACAGAGGT CAGAGAAGACACACCTACAGCAAGTAGACTGTCCCT GTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTGCTTTGGCAGTGCT CAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGCAGACATCTCTTCTT TGCTCTTACTAGACCAAGGTGAAAGAAAAC TCTCACC TTCTCCCATCTGGCCCCACAGCATCTGGAACACACT GATCCTCATAATCCTTGTTCTTGAGAAATATTAATGAC TTAATCTCCCAAGCTTGCTCCCTCTCCTGTGCAGGC CATCTCAGTATGTTTTGCAGACAAGACCCAGAGAAGT CCAGACTGGACTTGTTGCAGACTGCAAAACTGCCAT TGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCCTTCTACAGAGTAGC CAGTGGGATTCCCAGCCGTTAGTCTTTGCCCTTTATC TGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATT CCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGA AGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCA AGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCC AGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGGATCCGCCACCATG GTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCTCTG GCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGAGCCAG CACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCACACA GGACGGCCCAGATTATGTGTTTCACAGAGCCCATGA GAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAAAAC AACGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACAACGGCCAG TGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAGAGTAATGGCACC
--	--	--

		AATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAGTGG GTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGCTGG TATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCTACCTGTGGGTGG GAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGATGAAA AGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAGCCCT GCCACCCTGTGGCTGTCCTCTGGGAATGGAGTGGT GTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTCCTGACCTGTCC TGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGACTG AAAGACGACTACAGCAAAAGGACTATGGGCCTGCTG GTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCCACC TCTGCCATGTGCACAGGCTGGACCAAGATCCTGTTT TTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAATGTACACCTACT TCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCACAC AGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAGGG CTATGGCCTGGCTTTTTCTTTGTGTCCTGGGGCATGTT CCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTTTGG CCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCACAG CATCCTGGACCTGATAGCCAAAAACATGTGGGGAGT GCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGAGCA CATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACAGAA GATCACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTTGAGAC ACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAGCAG CCTGGAATAAAGCGGCCGCCGCAAGTAAGCTTATC GATAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGAT TGACTGGTATTCTTAACCTATGTTGCTCCTTTTACGCTA TGTGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTA TTGCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGAT AAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGC CCGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGT TTGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCA CCACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTCGCTTTCC CCCTCCCTATTGCCACGGCGGAACCTCATCGCCGCCT GCCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTG GGCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCA
--	--	---

		TCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTT CGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGC CTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGC CTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCC GCCTCCCCGCATCGATACCGAGCGCTGCTCGAGAG ATCTACGGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTG CCTCTCCTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCC ACCAGCCTTGTCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTT GTCTGACTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGG AGGGGGGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAA GACAACCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAAC CAAGCTGGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTG CAATCTCCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGC CTCAGCCTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCA TGACCAGGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAG ACGGGGTTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAA CTCCTAATCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCC CAAATTGCTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCC CTTCCCTGTCCTTCTGATTTTGTAGGTAACCACGTGC GGACCGAGCGGCCGCGAGGAACCCCTAGTGATGGAG TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGCTGCCTGCAGGGGCG
73	ARFe_RHd_CpG_ coSensorE (NFS- GX-004)	ATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGCCCTGGCT CTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGCTGGAGCC AGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAGTGGCCAC ACAGGACGGCCCAGATTATGTGTTTCACAGAGCCCA TGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATACACTGGAA AACAAACGGATCTGTGATCTGCATCCCCAACACGGC CAGTGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAGAGTAATGGC ACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACATCCTGCAG TGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTTGCCTGGGC

		TGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCTACCTGTGGG TGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATTGAGATGATG AAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAGTTTGACAGC CCTGCCACCCTGTGGCTGTCTCTGGGAATGGAGTG GTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTCCTGACCTGT CCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATCTGACAGGA CTGAAAGACGACTACAGCAAAAGGACTATGGGCCTG CTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGTGGGGAGCC ACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACCAAGATCCTG TTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAATGTACACCT ACTTCATGCTGCAAAAGTGTACATTGAGGCTTTCCA CACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACAGCTGGTGAG GGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTCTGGGGCAT GTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCCTGAGGGCTT TGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGCCATTGGCCA CAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAAACATGTGGGG AGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAAGATCCATGA GCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAGAAAGAAACA GAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAAATGGAAGTTGA GACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAAGTATGAGAG CAGCCTGGAA
74	ARFe_RHd_CpG_ coSensorE (NFS- GX-004)	MVSRRPWLLALALAVALAAGSAGASTGSDATVPVATQ DGPDYVFHRAHERMLFQTSYTLENNGSVICIPNNGQCF CLAWLKSNGTNAEKLAANILQWVVFALSVACLGWYAY QAWRATCGWEEVYVALIEMMKSIIEAFHEFDSPATLWL SSGNGVWMRYGEWLLTCPVILIHLSNLTGLKDDYSKR TMGLLVSDVGCIVWGATSAMCTGWTKILFFLISLSYGM YTYFHAARKVYIEAFHTVPKGLCRQLVRAMAWLFFVSW GMFPVLFLLGPEGFGHISPYGSAIGHSILDLIAKNMWGV LGNYLRVKIHEHILLYGDIRKKQKITIAGQEMEVELVAE EEDKYESSLE
75	NFS-GX-010, AAV-ProX573.2-	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGA

	(T528)- ReaChr, versión 2 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, secuencia-WPRE-hGH PolíA eliminada del marco de lectura alternativo	CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGCGACTCAACCCAAGAAATTACAGGCTGA AACCAGAAAAGAACACATTAAGCACCAAGAGAAAG TTGGAGTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTA AGGCTCTGTGAAATGGGTAGAATTAACACAGGTTAA AAATAAAATGTTAACATAAGGTTGCCTCTGAGTAACA GGATTATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGT TCAACAGTGACTATAATATGTATTACTTTTGGGAATAAA GGAAAACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCC TTAGGTTGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGC TGATAAAAACCTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAG ACTACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAG TAGGCCGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACAT GGGAGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGA GGCAAGGGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGG CAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCTTGGG GGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAA CAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAA AACTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAA GTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTG CTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGC AGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAA AGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGC ATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTG AGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCC TCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACA AGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGAC TGCAAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCC TTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAG TCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTG GCTTGATCTGTCAATTCCGCTAGACATAAAGGGGACA ATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTA AGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCCACCGG
--	--	--

		TCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA CCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGG CCTTGGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTG CTGGGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAG TTGCAACCCAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACA GAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACA CCCTGGAGAACAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCA ACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCATGGCTGAAGA GTAATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACA TCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTTGCCTGTCTGTGGCAT GCCTGGGCTGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAA CCTGTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTG AAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATT TGATAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAA CGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGC TGACCTGCCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCT GACAGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTAT GGGCCTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTG GGGAGCAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAA AATTCTGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATG TATACCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAG CATTTCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGC TGGTGAGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCT GGGGAATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTG AGGGCTTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAAT TGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATG TGGGGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATT CATGAACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAA AACAGAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAG TGGAACCCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATG AGAGCAGCCTGGAGTAATCAACCTCTGGATTACAAA ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAATGTTG CTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCC TTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT
--	--	---

		TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGG TTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGG GACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGA ACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGT TGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGCTGCTCG CCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCT TCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCT CTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGG ATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTGGCATC CCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGG AAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAA TAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTC CTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATG GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGG CCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCA GTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCC TGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAG TTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGC TAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCA TATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTAATCTCAGG TGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATT ACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCT GATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAG TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
76	Secuencia-WPRE-hGH poliA de NFS-	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCGGGCGTCGGGCGA

	GX-011, AAV-ProX573.2-ReaChr, versión 1 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo eliminado	CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGCGACTCAACCCAAGAAATTACAGGCTGA AACCAGAAAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAG TTGGAGTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTA AGGCTCTGTGAAATGGGTAGAATTAACACAGGTTAA AAATAAAATGTTAATAAGGTTGCCTCTGAGTAACA GGATTATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGT TCAACAGTGACTATAATATGTATTACTTTTGGGAATAAA GGAAAACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCC TTAGGTTGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGC TGATAAAAACCTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAG ACTACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAG TAGGCCGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACAT GGGAGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGA GGCAAGGGGGCCGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGG CAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGG GGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAA CAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAA AACTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAA GTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTG CTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGC AGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAA AGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGC ATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTG AGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCC TCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACA AGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGAATTGTTGCAGAC TGCAAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCC TTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAG TCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTG GCTTGATCTGTCAATTCCGCTAGACATAAAGGGGACA ATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTA AGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACACCGG
--	---	--

		TCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA CCGCCACCATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGG CCCTGGCTCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTG CTGGAGCCAGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCA GTGGCCACACAGGACGGCCCAGATTATGTGTTTCAC AGAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTAT AACTGGAAAACAACGGATCTGTGATCTGCATCCCC AACACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAG AGTAATGGCACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAAC ATCCTGCAGTGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTT GCCTGGGCTGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCT ACCTGTGGGTGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATT GAGATGATGAAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAG TTTGACAGCCCTGCCACCCTGTGGCTGTCCTCTGGG AATGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTC CTGACCTGTCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATC TGACAGGACTGAAAGACGACTACAGCAAAGGACTA TGGGCCTGCTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGT GGGGAGCCACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACC AAGATCCTGTTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAA TGTACACCTACTTCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGA GGCTTTCCACACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACA GCTGGTGAGGGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTC CTGGGGCATGTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCC TGAGGGCTTTGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGC CATTGGCCACAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAAAA CATGTGGGGAGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAA GATCCATGAGCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAG AAAGAAACAGAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAAAT GGAAGTTGAGACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAA GTATGAGAGCAGCCTGGAATAATCAACCTCTGGATT ACAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTAT GTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAA TGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTT
--	--	---

		CATTTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCT CTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCC ACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT TCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACG GCGGAACATCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTG GACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT GGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCT GCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGAC GTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGC GGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGA GTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTG GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC TTCTGATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATG GAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTC ACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCC GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
77	Secuencia-WPRE- hGH poliA de NFS- GX-012, AAV-	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG

	ProX573.2- ReaChr, versión 2 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo eliminado	CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTCTGACTCAACCCAAGAAATTACAGGCTGA AACCAGAAAAGAACACATTAAAGCACCAAGAGAAAG TTGGAGTGGGTTGAAGGGAAACAGATTTTTAAAGTTA AGGCTCTGTGAAATGGGTAGAATTAACACTACAGGTTAA AAATAAAATGTAACTAAAGGTTGCCTCTGAGTAACA GGATTATGGGTGATTTTAATTGTCTTCTTTGTGTATGT TCAACAGTGACTATAATATGTATTACTTTTGAATAAA GGAAAACCTGAAAGGTGTGTTGTTTTATAAGGGCCC TTAGGTTGCCAAAATTAGAGTCATTGAAATCTAAAGC TGATAAAAACCTTTAGTGCAAAGATTGTGACATGGGAG ACTACACATACCAGATCCATAATGTACATGAGGACAG TAGGCCGAGGGGCCCTGCACATTGAAAGCCCACAT GGGAGAAGCCCTTGGGAAGGGGAGTGGAAGGATGA GGCAAGGGGGCCGGGGGGATGCAGAGGCTGGCAGG CAGTCATTTCTCAGCTTCAGCCATTCCCGCCATGGG GGAATGTGGACAGAGAAGCCAAACAAATCTCCTAAA CAGTAAATGTCAGTCTTCTGTGTCAGATATTTAAGAA AACTAACAGAGGTCAGAGAAGACACACCTACAGCAA GTAGACTGTCCCTGTGCTGCCTTTTTGCAACCCCTG CTTTGGCAGTGCTCAAGCCCACCTCCTGCTCTGTGC AGACATCTCTTCTTTGCTCTTACTAGACCAAGGTGAA AGAAAACCTCTCACCTTCTCCCATCTGGCCCCACAGC ATCTGGAACACACTGATCCTCATAATCCTTGTTCTTG AGAAATATTAATGACTTAATCTCCCAAGCTTGCTCCC TCTCCTGTGCAGGCCATCTCAGTATGTTTTGCAGACA AGACCCAGAGAAGTCCAGACTGGACTTGTTGCAGAC TGCAAAACTGCCATTGGAAGGCCTCCGTCCCAGTCC TTCTACAGAGTAGCCAGTGGGATTCCCAGCCGTTAG TCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTG GCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACA ATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTA AGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGG TCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGA
--	---	--

		CCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGG CCTTGGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTG CTGGGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAG TTGCAACCCAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACA GAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACA CCCTGGAGAACAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCA ACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCATGGCTGAAGA GTAATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACA TCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTTGCCTGTCTGTGGCAT GCCTGGGCTGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAA CCTGTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTG AAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATT TGATAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAA CGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGC TGACCTGCCCTGTGATTCTGATTCATCTGAGCAACCT GACAGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTAT GGGCCTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTG GGGAGCAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAA AATTCTGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATG TATACCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAG CATTTCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGC TGGTGAGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCT GGGGAATGTTCCCTGTGCTGTTCTGCTGGGCCCTG AGGGCTTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAAT TGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATG TGGGGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATT CATGAACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAA AACAGAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAG TGAAACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATG AGAGCAGCCTGGAGTAATCAACCTCTGGATTACAAA ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTAACTATGTTG CTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCC TTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT
--	--	---

		GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGG TTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGG GACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGA ACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGT TGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCG CCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCT TCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCT CTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGG ATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTGGCATC CCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGG AAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGTCTAA TAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTC CTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATG GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGG CCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCA GTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCC TGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAG TTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGC TAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCA TATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTCAGG TGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATT ACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCT GATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAG TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
78	Seq 1 de AAV WT	GGAGGGGTGGAGTCGTGACGTGAATTACGTCATAG GGTTAGGGAGG

79	Seq 2 de AAV WT	GTAGATAAGTAGCATGGCGGGTTAATCATTA ACTACA
80	NFS-GX-017 Secuencia-WPRE- hGH polIA eliminada de AAV- ProA7-ReaChR, versión 1 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGACTCCATCCTGAGAGATGAGCCAGG ACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGAGCAGCACATC TGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCTTAAAACC GAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTA CCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCAC AGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGG AGGAGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCT GCATTCTTCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTC CTCGTTAAAAACAAAAACAAAAACAAACAAACAAA ATGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTT TTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAG GGGACAATCCCCGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCT CGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCAC CACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAG AAGAGACCGCCACCATGGTGTCTAGAAGACCTTGGC TGCTGGCCCTGGCTCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTG GATCTGCTGGAGCCAGCACAGGCTCAGATGCCACA GTGCCAGTGGCCACACAGGACGGCCCAGATTATGT GTTTCACAGAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAAAC AAGCTATACACTGGAAAACAACGGATCTGTGATCTG CATCCCCAACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCTTG GCTTAAGAGTAATGGCACCAATGCAGAGAAGCTGGC TGCCAACATCCTGCAGTGGGTTGTGTTTGCCCTGTC TGTTGCTTGCCTGGGCTGGTATGCCTACCAAGCCTG GAGGGCTACCTGTGGGTGGGAAGAGGTGTATGTGG CCCTGATTGAGATGATGAAAAGCATCATTGAGGCCTT CCATGAGTTTGACAGCCCTGCCACCCTGTGGCTGTC CTCTGGGAATGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGA

		GTGGCTCCTGACCTGTCCTGTGATCCTGATCCACCT GTCTAATCTGACAGGACTGAAAGACGACTACAGCAA AAGGACTATGGGCCTGCTGGTCTCTGATGTGGGATG TATTGTGTGGGGAGCCACCTCTGCCATGTGCACAGG CTGGACCAAGATCCTGTTTTTCCTGATTTCCCTGAGC TATGGAATGTACACCTACTTCCATGCTGCAAAAGTGT ACATTGAGGCTTTCCACACAGTGCCTAAGGGTCTGT GTAGACAGCTGGTGAGGGCTATGGCCTGGCTTTTCT TTGTGTCCTGGGGCATGTTCCCTGTGCTGTTTCTGCT GGGCCCTGAGGGCTTTGGCCACATCTCTCCTTATGG CTCTGCCATTGGCCACAGCATCCTGGACCTGATAGC CAAAAACATGTGGGGAGTGCTGGGAAATTACCTGAG AGTGAAGATCCATGAGCACATTCTGCTGTATGGAGA CATCAGAAAGAAACAGAAGATCACCATTGCAGGCCA GGAAATGGAAGTTGAGACACTGGTGGCTGAAGAAGA AGATAAGTATGAGAGCAGCCTGGAATAATCAACCTCT GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTG CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGG CAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTG CCACGGCGGAACATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA TTCCGTGGTGTTGTGCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCT TGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCA GACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGC GGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTC CTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGC
--	--	--

		CTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGA CTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGG GGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAA CCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCT GGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGC CTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCA GGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGG TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAA TCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTG CTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCT GTCCTTCTGATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTC GCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGAC GCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
81	Secuencia-WPRE- hGH poliA de NFS- GX-018, AAV- ProA7- ReaChr, versión 2 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo eliminado	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGCGACTCCATCCTGAGAGATGAGCCAGG ACAAAGAACCAGTAATAGCTCCTGGAGCAGCACATC TGTTTTGCCAGGATTATCCCTTGGATCTCTTAAACCC GAGACCTTGTAATCTGAAGACTCAACTTGGGCTGTA CCCTTAACCTTCAGCTCTATGATGCAAGTGAGTCCAC AGGACCGGAGGCTTTGAGATGAGCTTTTCAGAAGGG AGGAGTTGGCCGCTTGCTCCCAGAGCTCCAGCACCT GCATTCTTCTGGCTATGTCAGAAGCCAGATCATTTC CTCGTAAAAACAAAAACAAAAACAAACAAACAAA ATGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTT TTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAG GGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCT CGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCAC CACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAG

		AAGAGACCGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGG CTTTTGGCCTTGGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCT GGATCTGCTGGGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACA GTTCCAGTTGCAACCCAGGACGGCCCTGACTATGTG TTCCACAGAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACC AGCTACACCCTGGAGAACAACGGCTCTGTGATCTGC ATCCCCAACACGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCAATGG CTGAAGAGTAATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCT GCCAACATCCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCACTGTCT GTGGCATGCCTGGGCTGGTATGCATATCAGGCTTGG AGGGCAACCTGTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGC ACTGATTGAAATGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTC CATGAATTTGATAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGC TCTGGCAACGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGA GTGGCTGCTGACCTGCCCTGTGATTCTGATTCATCT GAGCAACCTGACAGGCCTGAAAGATGATTATAGCAA AAGGACTATGGGCCTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTG CATTGTGTGGGGAGCAACCTCTGCAATGTGCACAGG CTGGACCAAAATTCTGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCT TATGGCATGTATACCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGT ATATTGAAGCATTTTCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTG CAGACAGCTGGTGAGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTT TGTGAGCTGGGGAATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCT GGGCCCTGAGGGCTTTGGCCATATTAGCCCTTATGG CTCTGCAATTGGCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCA AAGAATATGTGGGGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGG GTGAAGATTCATGAACACATTCTGCTGTATGGAGATA TTAGGAAAAAACAGAAAATTACCATTGCAGGCCAGG AGATGGAAGTGGAACCCCTGGTGGCAGAAGAAGAA GATAAGTATGAGAGCAGCCTGGAGTAATCAACCTCT GGATTACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTT AACTATGTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTG CTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTAT GGCTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTG
--	--	---

		CTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGG CAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCA ACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAG CTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTG CCACGGCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGC TGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAA TTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCT TGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGC GGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAAT CCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGC TCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCA GACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGC GGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTC CTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGC CTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGA CTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGG GGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAA CCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCT GGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGC CTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCA GGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGG TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCTAA TCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTG CTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCT GTCCTTCTGATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGT GATGGAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTC GCTCACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGAC GCCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAG CGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
82	Secuencia-WPRE-hGH poliA de NFS-GX-019, AAV-4xProSC- ReaChr,	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG

	versión 1 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo eliminado	TTCCTTTGTCGACTCGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTG CCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCAATTCC GCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAG GAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAG GTAGGCAAGCACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAG CTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTCTTTGCCCTTTA TCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCA TTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAG GAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAG GCAAGGTAGGCAAGCACCACCGGTCCGCACTCTCG CCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTCTTTGC CCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGAT CTGTCAATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCG GATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTC TCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCACCGGTCCGCAC TCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTC TTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGC TTGATCTGTCAATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATC CCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAG GAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCACCGGTC CGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGC CGCCACCATGGTGTCTAGAAGACCTTGGCTGCTGGC CCTGGCTCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGC TGGAGCCAGCACAGGCTCAGATGCCACAGTGCCAG TGGCCACACAGGACGGCCCAGATTATGTGTTTCACA GAGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAAACAAGCTATA CACTGGAAAACAACGGATCTGTGATCTGCATCCCCA ACAACGGCCAGTGCTTCTGCCTGGCTTGGCTTAAGA GTAATGGCACCAATGCAGAGAAGCTGGCTGCCAACA TCCTGCAGTGGGTTGTGTTTGCCCTGTCTGTTGCTT GCCTGGGCTGGTATGCCTACCAAGCCTGGAGGGCT ACCTGTGGGTGGGAAGAGGTGTATGTGGCCCTGATT GAGATGATGAAAAGCATCATTGAGGCCTTCCATGAG TTTGACAGCCCTGCCACCCTGTGGCTGTCCTCTGGG
--	--	---

		AATGGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTC CTGACCTGTCCTGTGATCCTGATCCACCTGTCTAATC TGACAGGACTGAAAGACGACTACAGCAAAGGACTA TGGGCCTGCTGGTCTCTGATGTGGGATGTATTGTGT GGGGAGCCACCTCTGCCATGTGCACAGGCTGGACC AAGATCCTGTTTTTCCTGATTTCCCTGAGCTATGGAA TGTACACCTACTTCCATGCTGCAAAAGTGTACATTGA GGCTTTCCACACAGTGCCTAAGGGTCTGTGTAGACA GCTGGTGAGGGCTATGGCCTGGCTTTTCTTTGTGTC CTGGGGCATGTTCCCTGTGCTGTTTCTGCTGGGCCC TGAGGGCTTTGGCCACATCTCTCCTTATGGCTCTGC CATTGGCCACAGCATCCTGGACCTGATAGCCAAAAA CATGTGGGGAGTGCTGGGAAATTACCTGAGAGTGAA GATCCATGAGCACATTCTGCTGTATGGAGACATCAG AAAGAAACAGAAGATCACCATTGCAGGCCAGGAAAT GGAAGTTGAGACACTGGTGGCTGAAGAAGAAGATAA GTATGAGAGCAGCCTGGAATAATCAACCTCTGGATT ACAAAATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTA ACTAT GTTGCTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAA TGCCTTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTT CATTTTCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCT CTTTATGAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGT GGCGTGGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCC ACTGGTTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTT TCCGGGACTTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACG GCGGAACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTG GACAGGGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGT GGTGTGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCTTTGGCT GCTCGCCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGAC GTCCTTCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGC GGACCTTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGC GGCCTCTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGA GTCGGATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTG GCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGC
--	--	--

		CCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGCCTTGT CCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAG GTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTG GTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGT AGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAG TGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGC CTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCC CGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCT CAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTC ACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAATCTC AGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGG GATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCC TTCTGATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATG GAGTTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTC ACTGAGGCCGGGCGACCAAAGGTCGCCCCGACGCCC GGGCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAG CGCGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
83	Secuencia-WPRE- hGH poliA de NFS- GX-020, AAV- 4xProSC- ReaChr, versión 2 con codones optimizados, con agotamiento de CpG, marco de lectura alternativo eliminado	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACTCCATCACTAGGGG TTCCTTTGTGACTCGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTG CCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCAATTCC GCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAG GAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAG GTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCGCCCAG CTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTCTTTGCCCTTTA TCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCA TTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAG GAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAG GCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCACTCTCG CCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTCTTTGC CCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGAT

		CTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATCCCCG GATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTC TCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTCCGCAC TCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGTTAGTC TTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTTAATTGGC TTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGGGACAATC CCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCGGGTAAG GAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCAACCGGTC CGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAAGAGAGC CGCCACCATGGTGAGCAGAAGACCCTGGCTTTTGGC CTTGGCCCTGGCTGTGGCCCTTGCTGCTGGATCTGC TGGGGCATCTACAGGCTCTGATGCTACAGTTCCAGT TGCAACCCAGGACGGCCCTGACTATGTGTTCCACAG AGCCCATGAGAGAATGCTGTTCCAGACCAGCTACAC CCTGGAGAACAACGGCTCTGTGATCTGCATCCCCAA CAACGGCCAGTGCTTCTGCCTTGCTGGCTGAAGAG TAATGGCACCAATGCTGAGAAGCTGGCTGCCAACAT CCTGCAGTGGGTGGTGTGTTGCACTGTCTGTGGCATG CCTGGGCTGGTATGCATATCAGGCTTGGAGGGCAAC CTGTGGGTGGGAAGAAGTGTATGTGGCACTGATTGA AATGATGAAAAGCATTATTGAAGCCTTCCATGAATTT GATAGCCCAGCCACCCTGTGGCTGAGCTCTGGCAAC GGAGTGGTGTGGATGAGGTATGGAGAGTGGCTGCT GACCTGCCCTGTGATTCTGATTCTGAGCAACCT GACAGGCCTGAAAGATGATTATAGCAAAAGGACTAT GGGCCTGCTGGTGTCTGATGTGGGCTGCATTGTGTG GGGAGCAACCTCTGCAATGTGCACAGGCTGGACCAA AATTCTGTTCTTCCTGATTAGCCTGTCTTATGGCATG TATACCTATTTTCATGCAGCCAAAGTGTATATTGAAG CATTTCATACAGTGCCAAAAGGCCTGTGCAGACAGC TGGTGAGAGCTATGGCCTGGCTGTTCTTTGTGAGCT GGGGAATGTTCCCTGTGCTGTTCCCTGCTGGGCCCTG AGGGCTTTGGCCATATTAGCCCTTATGGCTCTGCAAT TGCCCATAGCATTCTGGATCTGATTGCAAAGAATATG
--	--	---

		TGGGGAGTGCTGGGCAACTATCTGAGGGTGAAGATT CATGAACACATTCTGCTGTATGGAGATATTAGGAAAA AACAGAAAATTACCATTGCAGGCCAGGAGATGGAAG TGGAACCCTGGTGGCAGAAGAAGAAGATAAGTATG AGAGCAGCCTGGAGTAATCAACCTCTGGATTACAAA ATTTGTGAAAGATTGACTGGTATTCTTA ACTATGTTG CTCCTTTTACGCTATGTGGATACGCTGCTTTAATGCC TTTGTATCATGCTATTGCTTCCCGTATGGCTTTCATTT TCTCCTCCTTGTATAAATCCTGGTTGCTGTCTCTTTAT GAGGAGTTGTGGCCCGTTGTCAGGCAACGTGGCGT GGTGTGCACTGTGTTTGCTGACGCAACCCCCACTGG TTGGGGCATTGCCACCACCTGTCAGCTCCTTTCCGG GACTTTCGCTTTCCCCCTCCCTATTGCCACGGCGGA ACTCATCGCCGCCTGCCTTGCCCGCTGCTGGACAG GGGCTCGGCTGTTGGGCACTGACAATTCCGTGGTGT TGTCGGGGAAATCATCGTCCTTTCCTTGGCTGCTCG CCTATGTTGCCACCTGGATTCTGCGCGGGACGTCCT TCTGCTACGTCCCTTCGGCCCTCAATCCAGCGGACC TTCCTTCCCGCGGCCTGCTGCCGGCTCTGCGGCCT CTTCCGCGTCTTCGCCTTCGCCCTCAGACGAGTCGG ATCTCCCTTTGGGCCGCCTCCCCGCGGGTGGCATC CCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTCCTGGCCCTGG AAGTTGCCACTCCAGTGCCACCAAGCCTTGTCTAA TAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGACTAGGTGTC CTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGGGGTGGTATG GAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAACCTGTAGGG CCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCTGGAGTGCA GTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCTCCGCCTCC TGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGCCTCCCGAG TTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCAGGCTCAGC TAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGGTTTCACCA TATTGGCCAGGCTGGTCTCCA ACTCCTAATCTCAGG TGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTGCTGGGATT ACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCTGTCCTTCT
--	--	--

		GATTTTGAGTCCTAGGAGGAACCCCTAGTGATGGAG TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGGGCGACCAAAGGTGCGCCGACGCCCGG GCTTTGCCCGGGCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAA
84	cap de AAV5	ATGTCTTTTGTGATCACCTCCAGATTGGTTGGAAG AAGTTGGTGAAGGTCTTCGCGAGTTTTTGGGCCTTG AAGCGGGCCCACCGAAACCAAAACCCAATCAGCAGC ATCAAGATCAAGCCCGTGGTCTTGTGCTGCCTGGTT ATAACTATCTCGGACCCGGAAACGGTCTCGATCGAG GAGAGCCTGTCAACAGGGCAGACGAGGTGCGCGCA GAGCACGACATCTCGTACAACGAGCAGCTTGAGGCG GGAGACAACCCCTACCTCAAGTACAACCACGCGGAC GCCGAGTTTCAGGAGAAGCTCGCCGACGACACATCC TTCGGGGGAAACCTCGGAAAGGCAGTCTTTCAGGCC AAGAAAAGGGTTCTCGAACCTTTTGGCCTGGTTGAA GAGGGTGCTAAGACGGCCCCTACCGGAAAGCGGAT AGACGACCACTTTCCAAAAAGAAAGAAGGCTCGGAC CGAAGAGGACTCCAAGCCTTCCACCTCGTCAGACGC CGAAGCTGGACCCAGCGGATCCCAGCAGCTGCAAA TCCCAGCCCAACCAGCCTCAAGTTTGGGAGCTGATA CAATGTCTGCGGGAGGTGGCGGCCCATTGGGCGAC AATAACCAAGGTGCCGATGGAGTGGGCAATGCCTCG GGAGATTGGCATTGCGATTCCACGTGGATGGGGGA CAGAGTCGTCACCAAGTCCACCCGAACCTGGGTGCT GCCCAGCTACAACAACCACCAGTACCGAGAGATCAA AAGCGGCTCCGTGACGGAAGCAACGCCAACGCCT ACTTTGGATACAGCACCCCTGGGGGTACTTTGACT TTAACCGCTTCCACAGCCACTGGAGCCCCCGAGACT GGCAAAGACTCATCAACAATACTGGGGCTTCAGAC CCCGGTCCCTCAGAGTCAAAATCTTCAACATTCAAGT CAAAGAGGTCACGGTGCAGGACTCCACCACCACCAT CGCCAACAACCTCACCTCCACCGTCCAAGTGTTTAC GGACGACGACTACCAGCTGCCCTACGTGTCGGCA

		ACGGGACCGAGGGATGCCTGCCGGCCTTCCCTCCG CAGGTCTTTACGCTGCCGCAGTACGGTTACGCGACG CTGAACCGCGACAACACAGAAAATCCCACCGAGAGG AGCAGCTTCTTCTGCCTAGAGTACTTTCCAGCAAGA TGCTGAGAACGGGCAACAACCTTTGAGTTTACCTACAA CTTTGAGGAGGTGCCCTTCCACTCCAGCTTCGCTCC CAGTCAGAACCTGTTCAAGCTGGCCAACCCGCTGGT GGACCAGTACTTGTACCGCTTCGTGAGCACAAATAA CACTGGCGGAGTCCAGTTCAACAAGAACCTGGCCG GGAGATACGCCAACACCTACAAAACTGGTTCCCGG GGCCCATGGGCCGAACCCAGGGCTGGAACCTGGGC TCCGGGGTCAACCGCGCCAGTGTGAGCGCCTTCGC CACGACCAATAGGATGGAGCTCGAGGGCGCGAGTT ACCAGGTGCCCCCGCAGCCGAACGGCATGACCAAC AACCTCCAGGGCAGCAACACCTATGCCCTGGAGAAC ACTATGATCTTCAACAGCCAGCCGGCGAACCCGGGC ACCACCGCCACGTACCTCGAGGGCAACATGCTCATC ACCAGCGAGAGCGAGACGCAGCCGGTGAACCGCGT GGCGTACAACGTCGGCGGGCAGATGGCCACCAACA ACCAGAGCTCCACCACTGCCCCCGCGACCGGCACG TACAACCTCCAGGAAATCGTGCCCGGCAGCGTGTGG ATGGAGAGGGACGTGTACCTCCAAGGACCCATCTGG GCCAAGATCCCAGAGACGGGGGCGCACTTTCACCC CTCTCCGGCCATGGGCGGATTTCGGA CTCAAACACCC ACCGCCCATGATGCTCATCAAGAACGCCTGTGCC CGGAAATATCACCAGCTTCTCGGACGTGCCCGTCAG CAGCTTCATCACCCAGTACAGCACCGGGCAGGTCAC CGTGGAGATGGAGTGGGAGCTCAAGAAGGAAAAC CCAAGAGGTGGAACCCAGAGATCCAGTACACAAACA ACTACAACGACCCCCAGTTTGTGGACTTTGCCCCGG ACAGCACCGGGGAATACAGAACCACCAGACCTATCG GAACCCGATACCTTACCCGACCCCTTTAA
85	4xProSC	GTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGCTTTT

		AATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAAAGGG GACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCAGCTCG GGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAGCACCA CCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGGAAGAA GAGAGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGCAAAGC TTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGACATAA AGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTCTCCA GCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGGCAAG CACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTACGGG AAGAAGAGAGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGCCTGGC AAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCGCTAGA CATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGGAGCTC TCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGGTAGG CAAGCACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCTTTTA CGGGAAGAAGAGAGTTAGTCTTTGCCCTTTATCTGC CTGGCAAAGCTTTTAATTGGCTTGATCTGTCATTCCG CTAGACATAAAGGGGACAATCCCCGGATTAGGAAGG AGCTCTCCAGCTCGGGTAAGGAGTCTCAAGGCAAGG TAGGCAAGCACCACCGGTCCGCACTCTCGCCCAGCT TTTACGGGAAGAAGAGAG
86	Elemento WPRE (nucleótidos flanqueantes eliminados)	TAATCAACCTCTGGATTACAAAATTTGTGAAAGATTG ACTGGTATTCTTAACATGTTGCTCCTTTTACGCTATG TGGATACGCTGCTTTAATGCCTTTGTATCATGCTATT GCTTCCCGTATGGCTTTTCATTTTCTCCTCCTTGTATA AATCCTGGTTGCTGTCTCTTTATGAGGAGTTGTGGCC CGTTGTCAGGCAACGTGGCGTGGTGTGCACTGTGTT TGCTGACGCAACCCCCACTGGTTGGGGCATTGCCAC CACCTGTCAGCTCCTTTCCGGGACTTTTCGCTTTCCC CCTCCCTATTGCCACGGCGGAACATCGCCGCCTG CCTTGCCCGCTGCTGGACAGGGGCTCGGCTGTTGG GCACTGACAATTCCGTGGTGTGTCGGGGAAATCAT CGTCCTTTCTTGGCTGCTCGCCTATGTTGCCACCT GGATTCTGCGCGGGACGTCCTTCTGCTACGTCCCTT

		CGGCCCTCAATCCAGCGGACCTTCCTTCCCGCGGC CTGCTGCCGGCTCTGCGGCCTCTTCCGCGTCTTCGC CTTCGCCCTCAGACGAGTCGGATCTCCCTTTGGGCC GCCTCCCCGC
87	PoliA de hormona de crecimiento humano (nucleótidos flanqueantes eliminados)	GGGTGGCATCCCTGTGACCCCTCCCCAGTGCCTCTC CTGGCCCTGGAAGTTGCCACTCCAGTGCCCACCAGC CTTGTCCTAATAAAATTAAGTTGCATCATTTTGTCTGA CTAGGTGTCCTTCTATAATATTATGGGGTGGAGGGG GGTGGTATGGAGCAAGGGGCAAGTTGGGAAGACAA CCTGTAGGGCCTGCGGGGTCTATTGGGAACCAAGCT GGAGTGCAGTGGCACAATCTTGGCTCACTGCAATCT CCGCCTCCTGGGTTCAAGCGATTCTCCTGCCTCAGC CTCCCGAGTTGTTGGGATTCCAGGCATGCATGACCA GGCTCAGCTAATTTTTGTTTTTTTGGTAGAGACGGGG TTTCACCATATTGGCCAGGCTGGTCTCCAACCTCCTAA TCTCAGGTGATCTACCCACCTTGGCCTCCCAAATTG CTGGGATTACAGGCGTGAACCACTGCTCCCTTCCCT GTCCTTCTGATTTT
88	L-ITR de AAV	AGGAACCCCTAGTGATGGAGTTGGCCACTCCCTCTC TGCGCGCTCGCTCGCTCACTGAGGCCGGGCGACCA AAGGTCGCCCCGACGCCCGGGCTTTGCCCGGGCGGC CTCAGTGAGCGAGCGAGCGCGCAGAGAGGGAGTGG CCAA
89	R-ITR de AAV	TTGGCCACTCCCTCTCTGCGCGCTCGCTCGCTCACT GAGGCCGCCCCGGGCAAAGCCCCGGGCGTCGGGCGA CCTTTGGTCGCCCCGGCCTCAGTGAGCGAGCGAGCG CGCAGAGAGGGAGTGGCCAACCTCCATCACTAGGGG TTCCT