

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 02-082038-00007-0000

Tel: 200-01-23 182220 Usp. 2000 NUEVECENTOS

18. 11 PATENTE

Evo: 3/0 PASADUALI

Ad 444 RESUESTANEQUE FOLIO: 13

Re: P1.PHARMACIA & UPJOHN COMPANY.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "MATERIALES Y METODOS PARA LA VACUNA CONTRA LA SALMONELLA".-Clase A61K 35/74.-Expediente número 02-082.038.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 15 de Septiembre de 2006 y a mi memorial de solicitud de plazo de 6 de Diciembre del mismo año.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. 1434, bajo el acápite de claridad, excepciones de patentabilidad y novedad, atentamente me permito manifestar que es deseo del solicitante realizar las siguientes modificaciones en la memoria descriptiva como en el capítulo reivindicatorio:

- (I) se ha incluido en la memoria descriptiva, página 11 línea 15, la frase "*donde las condiciones estrictas comprenden hibridación en formamida al 50% con lavados a 65°C*", ya que dichas condiciones están reveladas en el artículo incorporado como referencia en la descripción de la presente invención y son accesibles para cualquier persona versada en la materia que desee reproducir la materia objeto de la presente invención.

Adicionalmente, es necesario aclarar, que las condiciones mencionadas en la reivindicación 5, no son condiciones **ast**ringentes como lo anota el señor Examinador al decir: "*La reivindicación 5 reclama secuencias de nucleótidos que hibridizan bajo condiciones **ast**ringentes...*"(resaltado fuera de texto), por el contrario, se trata de condiciones **est**rictas, esto con el fin de enfocar la discusión y no permitir caer en errores provenientes de la interpretación errónea de términos.

- (II) se han eliminado las reivindicaciones 4, 18 y 23, con el fin de superar las objeciones referentes a excepciones de patentabilidad; de acuerdo a esto

- (III) **se han reenumerado** las reivindicaciones 5-17, 19-22 y 24-28, actualmente presentadas, como nuevas reivindicaciones 4-25;
- (IV) **se ha modificado** la nueva reivindicación 4, de manera que incluye las condiciones estrictas: "... y donde las condiciones estrictas de hibridación comprenden hibridación en formamida al 50% con lavados a 65°C.", el sustento para esta modificación, se encuentra en la aclaración de las condiciones estrictas anotadas en la memoria descriptiva, página 11 líneas 15-16, con el fin escribir de forma más clara y de limitar el alcance de la nueva reivindicación 4.
- (V) **se han modificado** las nuevas reivindicaciones 1, 5-8, 10, 11, 17 y 22 con el fin de hacer aún más clara la materia objeto reivindicada en la presente invención, cuyo sustento se encuentra a lo largo de la memoria descriptiva de la presente invención.
- (VI) **se ha modificado** la nueva reivindicación 12, con el fin de incluir las bacterias *S. choleraesuis* y *S. newport*, dicha modificación tiene sustento en la página 8 líneas 12-16.
- (VII) **se han modificado** las nuevas reivindicaciones 14, 18 y 25, de manera que ahora están dirigidas a la manufactura de un medicamento, el sustento para dicha modificación se encuentra en las páginas 10 y 17, líneas 2-12 y 3-12 respectivamente.
- (VIII) **se han adicionado** las nuevas reivindicaciones 26-33, cuyo sustento se encuentra en el ejemplo 1 de la página 18 de la memoria descriptiva.

De conformidad con lo anterior, me permito presentar copia del nuevo capítulo reivindicatorio compuesto por 33 reivindicaciones que han sido modificadas de acuerdo con los puntos arriba expuestos.

Conforme a esto, el nuevo capítulo reivindicatorio presentado permite definir la materia objeto de la presente invención de manera más clara, al mismo tiempo que permite explicar las características técnicas específicas de la misma.

Finalmente, me permito manifestar al señor Examinador que las anteriores modificaciones no constituyen de ninguna manera una ampliación al alcance de la presente invención, toda vez que las mismas solamente obedecen a dar respuesta a las objeciones de Claridad y Excepciones de patentabilidad y novedad,

mediante la limitación del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, con el fin de definir en forma aún más clara y precisa el objeto de la Invención para su estudio por parte de ese Despacho.

3. **ANTECEDENTES DE LA INVENCION Y SOLUCION TECNICA PLANTEADA:**

Las enfermedades causadas por las bacterias *Salmonella* presentan síntomas que van desde una leve diarrea autocontrolada hasta una enfermedad gastrointestinal y septicémica grave en humanos y animales.

La Infección por *Salmonella* es de una ocurrencia diseminada en animales, especialmente en aves de corral y en cerdos, y es una de las más dañinas desde el punto de vista económico dentro de la categoría de enfermedades entéricas y septicémicas que afectan a los animales productores de alimentos. Aun cuando muchos serotipos de *Salmonellas* se han aislado de animales, las *S. choleraesuis* y *S. typhimurium* son los dos serotipos más frecuentemente aislados que se asocian con la salmonellosis clínica en los cerdos. La *S. Dublin* y *S. typhimurium* son causas comunes de Infección en el ganado. Otros serotipos tales como *S. gallinarum* y *S. pullorum* son agentes etiológicos de importancia en la salmonellosis en especies aviares y otras. Aun cuando estos serotipos afectan esencialmente a los animales, la *S. dublin* y la *S. choleraesuis* también causan frecuentemente enfermedad en los humanos.

Se han hecho numerosos Intentos de proteger a los animales y humanos mediante Inmunización utilizando una serie de vacunas, de las cuales muchas proporcionan una protección pobre a moderada y exigen grandes dosis para que se puedan considerar totalmente eficaces. Las vacunas utilizadas anteriormente contra la salmonellas y otros agentes infecciosos se han clasificado por lo general en varias categorías: (I) componentes específicos a partir de un agente biológico; (II) anticuerpos antidiotípicos; (III) al agente etiológico eliminado totalmente -vacunas eliminadas-; (IV) un derivado virulento -atenuado- del agente etiológico utilizado como una vacuna viva.

La literatura muestra que las vacunas vivas atenuadas son más eficaces que las vacunas eliminadas o las denominadas vacunas subunidades para Inducir Inmunidad protectora. A pesar de este hecho, las dosis elevadas de vacunas vivas son las que se requieren con frecuencia para lograr eficacia y un número relativamente pequeño de vacunas contra la *Salmonella* atenuadas son ofrecidas por el comercio hoy en día.

De acuerdo a lo anterior, el problema a tratar es la obtención de una vacuna que proporcione protección Inmunológica, sin la administración de grandes dosis. Conforme a esto, la presente solicitud resuelve dicho problema, ya que proporciona vacunas o

composiciones Inmunogénicas, seguras y eficaces que comprenden una o más especies de bacterias mutantes atenuadas la *Salmonella*, en las que uno o más genes de virulencia, preferiblemente los genes que están dentro de la isla de patogenicidad 2 (SPI2), han sido eliminados, otorgando como ventaja que las bacterias vivas mutantes y atenuadas se puedan administrar como vacunas en dosis razonables, manteniendo la Inmunidad protectora en los animales vacunados.

Una vez enfocado en el tema de discusión, me permito llamar la atención del señor Examinador hacia los argumentos que demuestran la novedad de la presente Invención frente a las enseñanzas del documento citado.

4. **NOVEDAD**

El señor Examinador cita el documento, **WO 0014240 (D1)**, con el fin de objetar la novedad de la composición revelada en la presente Invención.

El documento **D1** se dirige a composiciones de vacuna que comprenden una eliminación funcional de uno o más genes con SPI2, que incluye los genes *ssa*, *sse*, *ssc*, y *ssr*. En éste orden de ideas, este documento sugiere una cantidad ampliable de composiciones, pero no describe o sugiere un mutante en particular donde dos genes sean inactivados. Adicionalmente, **D1** revela formulaciones de vacuna que comprenden una eliminación funcional de uno o más genes dentro del lugar (SPI2).

En contraste, la nueva reivindicación 1 de la presente Invención, está dirigida a una composición de vacuna que comprende una cantidad inmunológicamente protectora de un primer mutante atenuado no reversible de la bacteria *Salmonella* en el cual dos o más genes del aparato del sistema de secreción (*ssa*) han sido inactivados.

El ejemplo 2 del capítulo descriptivo, demuestra que las vacunas que contienen un mutante de *Salmonella* con dos genes *ssa* inactivados son más efectivos que las vacunas que contienen un mutante de *Salmonella* con un solo gen *ssa* inactivado. Además, la memoria descriptiva enseña que la inactivación de dos genes reduce la probabilidad de revertir a un estado virulento (página 10 líneas 9 – 12). En dicho capítulo también se enseña que la combinación de vacunas que contienen dos o más tensiones de mutantes atenuados de *Salmonella* o diferentes serotipos, es eficaz (página 10 líneas 30 – 33). Por ejemplo los experimentos descritos en el ejemplo 2, demuestran que los animales con las vacunas constituidas de *S. dublin* y *S. typhimurium* Δ *ssaC*/ Δ *ssaT* (cada especie con dos genes *ssa* inactivos) no exhiben mortalidad y tienen los puntajes clínicos más bajos para todos los grupos expuestos a *S. dublin* heteróloga altamente virulenta. (página 38 líneas

7 -12). También se muestra que la combinación de las vacunas *S. dublin* y *S. typhimurium* pueden mejorar la Inmunidad.

Adicionalmente, luego de realizar las limitaciones anotadas a las reivindicaciones 1-3, 8 y 10-14, es aún más claro que las enseñanzas del documento D1 citado por el señor Examinador, no resultan relevantes para afectar la novedad de la Invención en estudio, ya que en las modificaciones realizadas se excluyeron las posibles coincidencias entre las composiciones reivindicadas en la presente Invención y las reivindicadas en el documento citado (D1).

Sobre este particular, atentamente me permito dirigir la atención de ese Despacho al Manual Andino de Patentes, preparado por la Secretaría General de la Comunidad Andina, el cual establece en su acápite "Análisis de la Novedad" varios aspectos que pueden ser útiles para entender que la presente Invención se ajusta al sentir de los países Andinos en lo que se relaciona con la novedad de las invenciones. Por ejemplo, el mencionado Manual establece que *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*¹ (resaltado fuera de texto).

De acuerdo a lo anterior, atentamente me permito manifestar a esa Oficina que el documento citado en el concepto técnico No. 1434 no resulta relevante para desvirtuar la novedad de la materia objeto de la presente Invención, ya que es claro que dicho documento no revela y mucho menos enseña en forma alguna las características fundamentales que distinguen la composición de la presente Invención, esto es:

- Obtener una composición de vacuna que comprenda bacterias vivas mutantes y atenuadas de *Salmonella*; donde
- Dichas bacterias mutantes contienen inactivación en dos genes distintos que son muy poco o no reversibles; y que
- Se pueden administrar en dosis razonables, a través de rutas diversas, y seguir induciendo Inmunidad protectora.

¹ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, página 65.

y mucho menos enseña, que la inactivación de dos o más genes al interior de SPI2 producirá vacunas seguras y eficaces y una Inmunidad protectora superior compradas con otras vacunas que contienen bacterias vivas atenuadas.

5. CONCLUSIÓN

Los anteriores argumentos son contundentes a la hora de demostrar como el documento D1, citado por el señor Examinador, no resulta relevante para desvirtuar la novedad que reviste la materia objeto de la presente solicitud.

En este orden de ideas, **se ha demostrado en forma contundente, que las claras diferencias técnicas existentes entre las composiciones reveladas en la presente Invención y las enseñadas el documento citado, no pueden llegar a ser consideradas como relevantes para afectar la Novedad, dado que el documento citado no revela, las características fundamentales de la composición de vacuna reivindicada en la presente solicitud.**

Las diferencias existentes, muestran no solo que la solicitud en estudio no se encuentra revelada en el documento citado, sino también, el avance de la presente solicitud con respecto al estado actual de la técnica.

En conclusión, es claro que la presente Invención **si posee LA CLARIDAD y LA NOVEDAD**, requeridos sobre las enseñanzas de la referencia citada D1, toda vez que las enseñanzas de dicho documento no contemplan el objeto reivindicado y descrito en la presente solicitud, con las nuevas características técnicas específicas que brindan una solución efectiva al problema propuesto.

6. Anexo me permito presentar:

- (I) Recibo No. 07-5.450, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las modificaciones realizadas; y
- (II) Copia de las páginas 42 a 45 de las reivindicaciones que reemplazan aquellas originalmente presentadas, y página 11 del capítulo descriptivo, en las cuales se han realizado las modificaciones expuestas anteriormente.

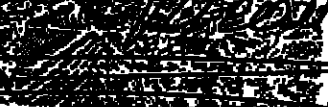
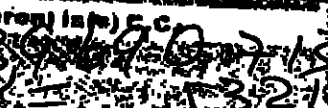
7. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

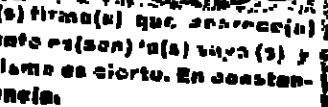
Señor SuperIntendente,


LUCIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215



NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECUNCIAMIENTO Y PRESENTACIÓN PERSONAL
Bogotá, D.C. **23 ENE 2007**
Ante mí **JUAN MANUEL POTERO MEDINA**
NOTARIO SEXTO DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ

Comparecieron: 



quien (es) exhibió(eron) la(s) C.C.

y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
en el presente documento es(son) su(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto. En constan-
cia se firma esta diligencia.

Te


LUCIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 5,450
FECHA : ENERO 18 DE 2007

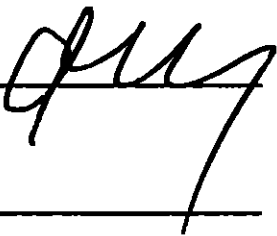
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	55643017	18/01/2007	67,916,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	99,000.00
		TOTAL :	\$ 99,000.00

SOM: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

distintos grupos funcionales según se observa en la Figura 4, que incluyen los componentes estructurales *ssa* (aparato del sistema de secreción, como *ssaB*, *ssaC*, *ssaD*, *ssaE*, *ssaF*, *ssaG*, *ssaH*, *ssaI*, *ssaJ*, *ssaK*, *ssaL*, *ssaM*, *ssaN*, *ssaO*, *ssaP*, *ssaQ*, *ssaR*, *ssaS*, *ssaT*, y/o *ssaU*) objetivo secretados del sistema de secreción tipo III (efectos del sistema de secreción), sistema regulador de sensor de dos componentes, *ssr* (regulador de sistema de secreción), y chaperones de las proteínas secretadas, *ssc* (chaperona del sistema de secreción).

La secuencia nucleótida de *ssaT* proviene de *S. dublin* se establece en SEQ ID NO: 1. La secuencia nucleótida de *ssaT* proveniente de *S. typhimurium* se establece en SEQ ID NO: 2. De acuerdo con el presente texto "*ssaT*" incluye SEQ ID Nos: 1, 2 y otras especies de *Salmonellas* que le son equivalente, secuencias nucleótidas de *Salmonella* de longitud completa que se hibridiza con el complemento no codificante de SEQ ID Nos: 1 o 2 bajo condiciones estrictas, donde las condiciones estrictas comprenden la hibridación en formamida al 50% con lavados a 65°C (por ejemplo según se describe en la Figura 4 de Shea et al., Proc. Nat' l. Acad. Sci. USA, 93:2593-2597 (1996), que se incorpora al presente estudio a manera de referencia), y las secuencias nucleótidas de *Salmonella* de longitud total que poseen identidad secuencial al 90% con SEQ ID NO: 1 o 2. Los profesionales de esta disciplina pueden fácilmente identificar los equivalentes de las especies *Salmonella* y además incluir secuencias de nucleótidos con identidad por ejemplo de 90%, 95%, 98% y 99% a SEQ ID NO: 1 o 2.

La secuencia nucleótida de *ssaJ* tomada de *S. dublin* se establece en SEQ ID NO: 3. La secuencia nucleótida de *ssaJ* proveniente de *S. typhimurium* se establece en NO.4. De acuerdo con este trabajo, "*ssaJ*" incluye SEQ ID NOS: 3, 4 y otras especies equivalentes de *Salmonella* que le corresponden, por ejemplo secuencias nucleótidas de *Salmonella* de longitud total que se hibridizan con el complemento no codificante de SEQ ID NO:3 o 4 bajo condiciones estrictas, y secuencias de nucleótidos de *Salmonella* de longitud total que tiene una identidad de secuencia al 90%, al SEQ ID NO: 3 o 4. Los equivalentes de las especies *Salmonella* pueden ser fácilmente identificado por profesionales en este campo y además incluir secuencias de nucleótidos con identidad de por ejemplo de 90%, 95%, 98% y 99% al SEQ ID NO: 3 o 4.

La secuencia nucleótida de *ssaC* tomada de *S. Dublin* se establece en SEQ ID NO:5. La secuencia nucleótida de *ssaC* proviene de *S. typhimurium* se establece en SEQ ID NO: 6. De acuerdo con este trabajo,

REIVINDICACIONES

1. Una composición de vacuna que comprende una cantidad inmunológicamente protectora de una bacteria primeramente atenuada, mutante y no reversible de la *Salmonella* en la cual dos o más genes del aparato del sistema de secreción (*ssa*) se han inactivado.
2. La composición de la vacuna de la reivindicación 1 en donde tales genes son inactivados por eliminación de una porción de la región codificante del gen.
3. La composición de la vacuna descrita en la reivindicación 1 donde tales genes son inactivados por una mutación de inserción.
4. La composición de la vacuna descrita en la reivindicación 1 donde los genes se seleccionan a partir del grupo conformado por *ssaT*, *ssaJ*, *ssaC* Y *ssaM*, y donde:
 - (a) el mencionado gen *ssaT* contiene SEQ ID NO: 1 o 2, o una secuencia nucleótida de longitud total que se hibridiza al complemento no codificante de SEQ ID NO: 1 o 2 bajo condiciones estrictas, o bien una secuencia nucleótida de *Salmonella* de longitud total que tenga una identidad secuencial del 95% al SEQ ID NO: 1 o 2.
 - (b) el mencionado gen *ssaJ* contiene SEQ ID NO: 3 o 4, o una secuencia nucleótica de longitud total que se hibridiza al complemento no codificante de SEQ ID NO: 3 o 4 bajo condiciones estrictas, o bien una secuencia nucleótida de *Salmonella* de longitud total que tenga una identidad secuencial del 95 % al SEQ ID NO: 3 o 4.
 - (c) el mencionado gen *ssaC* contiene SEQ ID NO: 5 o 6, o una secuencia nucleótida de longitud total que se hibridiza al complemento no codificante de SEQ ID NO: 5 o 6 bajo condiciones estrictas, o bien una secuencia nucleótida de *Salmonella* de longitud total que tenga una identidad secuencial del 95% al SEQ ID NO: 5 o 6; y
 - (d) el mencionado gen *ssaM* contiene SEQ ID NO: 7 o 30, o una secuencia nucleótida de longitud total que se hibridiza al complemento no codificante de SEQ ID NO: 7 o 30 bajo condiciones estrictas, o bien una secuencia nucleótida de *Salmonella* de longitud total que tenga una identidad secuencial del 95 % al SEQ ID NO: 7 o 30, y donde las

condiciones estrictas de hibridación comprende hibridación en formamida 50% con lavados a 65°C.

5. La composición de la vacuna de la reivindicación 4 donde, los genes son *ssaT* y *ssaC*.
6. La composición de la vacuna de la reivindicación 4 donde, los genes son *ssaT* y *ssaJ*.
7. La composición de la vacuna descrita en la reivindicación 1 ó 4 que comprende además una segunda bacteria *Salmonella* mutante y atenuada donde al menos un gen dentro de la región SPI2 ha sido inactivado.
8. La composición de la vacuna de la reivindicación 7 donde el gen de la segunda bacteria *Salmonella* mutante y atenuada, se selecciona a partir del grupo conformado por *ssaT*, *ssaJ*, *ssaC* y *ssaM*.
9. La composición de la vacuna de la reivindicación 7 donde la mencionada primera y segunda bacteria mutantes de *Salmonella* provienen de distintos serogrupos.
10. La composición de la vacuna de las reivindicaciones 1, 4 o 7 donde cada una de las mencionadas bacterias *Salmonella* es *Salmonella* enterica subespecie *Enterica*.
11. La composición de la vacuna de las reivindicaciones 1, 4 o 7 donde cada una de la primera y segunda bacteria atenuada y mutante *Salmonella* proviene de cualquiera de los serogrupos A, B, C₁, C₂, D₁, o E₁.
12. La composición de la vacuna de la reivindicación 1, 4 o 7 donde la mencionada primera y segunda bacteria atenuada mutante *Salmonella* se seleccionan del grupo conformado por *S. dublin*, *S. typhimurium*, *S. choleraesuis* y *S. newport*.
13. La composición de la vacuna de la reivindicación 1, 4 o 7 donde la mencionada primera bacteria mutante y atenuada *Salmonella* comprende además un polinucleótido que codifica un polipéptido distinto de la *Salmonella*.
14. Un método para manufacturar un medicamento para conferir inmunidad protectora a un animal no roedor caracterizado en que se utiliza una composición de la vacuna que comprende una cantidad inmunológicamente protectora de una bacteria no reversible y mutante de *Salmonella* en la cual,

dos o más genes del aparato del sistema de secreción (ssa) han sido inactivados.

15. El método de la reivindicación 14 donde la mencionada cantidad inmunológicamente protectora de la mencionada bacteria atenuada proporciona un mejor condición de mortalidad, diarrea sintomática, condición física, o producción de leche.

16. El método de la reivindicación 14 donde el gen mencionado es inactivado por eliminación de la porción del región codificante del gen.

17. El método de la reivindicación 14 donde cada gen es seleccionado a partir del grupo conformado por *ssaT*, *ssaJ*, *ssaC* y *ssaM*.

18. Un método para manufacturar un medicamento para reducir la cantidad o duración de la eliminación bacteriana durante la infección, a un animal no roedor, caracterizado en que se utiliza una composición de vacuna que consiste en una bacteria *Salmonella* atenuada, mutante y no reversible en la cual, dos o más genes del aparato del sistema de secreción (ssa) han sido inactivados, en una cantidad eficaz para reducir la eliminación bacteriana por el mencionado animal.

19. El método descrito en la reivindicación 18 donde la cantidad de eliminación bacteriana se reduce en aproximadamente el 10% o más.

20. El método descrito en la reivindicación 18 donde la duración de la eliminación bacteriana se reduce en aproximadamente el 10% o más.

21. Los métodos de la reivindicación 18 donde el mencionado gen se selecciona del grupo conformado por *ssaT*, *ssaJ*, *ssaC* y *ssaM*.

22. El método de las reivindicaciones 14 o 18 donde el animal mencionado se selecciona del grupo conformado por ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, cerdos, aves, gatos, perros, y humanos.

23. El método de la reivindicación 14 o 18 donde el mencionado animal es un cerdo.

24. El método de la reivindicación 14 o 18 donde el mencionado animal es un bovino.

25. El método para manufacturar un medicamento para la aplicación de un antígeno polipeptido a un animal caracterizado por que la composición de la vacuna de la reivindicación 13 ha sido utilizada.

26. La composición de vacuna de la reivindicación 4 donde dichos genes son *ssaJ* y *ssaC*.

27. La composición de vacuna de la reivindicación 4 donde dichos genes son ssaM y ssaC.
28. El método de la reivindicación 22 donde dicha ave son aves de corral.
29. El método de la reivindicación 22 donde dicho animal es un caballo.
30. Una vacuna de la reivindicación 2 donde dichos genes son inactivados por la eliminación de la región completa de codificación del gen.
31. Una vacuna de la reivindicación 1 donde dichos genes son inactivados por una mutación sustitutiva.
32. El método de la reivindicación 16 donde dichos genes son inactivados por la eliminación de la región completa de codificación del gen.
33. El método de la reivindicación 16 donde dichos genes son inactivados por una mutación sustitutiva.