

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E _____ S _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-086498- -00008-0000

Fecha: 2012-10-08 16:35:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 12

Medellín

María Clara Múnera

Re: Expediente No. 07-086.498

Solicitud de patente titulada: "MUTANTES DE LA PROTEÍNA N DEL VIRUS
DEL SÍNDROME REPRODUCTOR Y RESPIRATORIO DE LOS PORCINOS".

Solicitante: PFIZER PRODUCTS INC.

Nuestra Ref.: P2007/000131

RESPUESTA AL OFICIO No. 08753, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 286

DE FECHA 30 DE MAYO DE 2012

(PRIMER EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se eliminaron las Reivindicaciones originales 1-15;
- se incluye la nueva Reivindicación 1, la cual encuentra soporte en las antiguas Reivindicaciones 1-6;
- se incluyen las nuevas Reivindicaciones 2 y 3, la cuales encuentran soporte en la antigua Reivindicación 8.

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora argumenta que la Reivindicación 9, reclama materia no patentable.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que la Reivindicación 9 fue retirada del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

3. a- La Examinadora señala que las Reivindicaciones 1-10 reclaman una composición que comprende un agente infeccioso del PRRS, a pesar de que el objeto de la presente invención es un virus modificado. Adicionalmente, las composiciones deben definirse por sus componentes y proporciones. La Examinadora sugiere definir la invención como un virus.

Así mismo, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 1 no es clara porque la expresión “al menos” precediendo una característica, no es limitativa y no define el alcance de la invención. La Examinadora sugiere incluir las características opcionales o preferentes.

De igual forma, la Examinadora señala que la expresión “de tal modo que la región conservadora se ha eliminado”, no es clara porque puede referirse a la eliminación completa de una región conservada o a la introducción de una modificación no conservativa en una región de la proteína N. La Examinadora sugiere modificar dicha expresión de tal forma que no le reste claridad a la Reivindicación.

La Examinadora argumenta que las Reivindicaciones 2, 7 y 12 no son concisas porque reclaman múltiples opciones de mutación como eliminaciones o sustituciones, pero no se especifica en qué consisten dichas modificaciones. Adicionalmente, la Reivindicación 2 presenta una falsa dependencia de la Reivindicación 1, ya que reclama la modificación de la región NLS-1, pero esta última no se menciona en la Reivindicación 1. La Examinadora sugiere incluir la modificación de la región NLS-1 en la reivindicación principal y definir las modificaciones específicas que se realizan en la región NLS-1.

La Reivindicación 3 no aporta ninguna característica adicional a la invención y le resta concisión al Capítulo Reivindicatorio. La Examinadora sugiere eliminar la Reivindicación 3.

Las Reivindicaciones 4, 5 y 13 no son concisas porque hacen referencia a cualquier virus PRRS norteamericano o europeo. La Examinadora sugiere definir los virus.

La Reivindicación 5 no es clara porque la expresión “la región conservada es la región NLS-2”, puede referirse a que la región NLS-2 no sufre modificaciones, de tal forma que permanece conservada o a que es la única región seleccionada para hacer una modificación. La Examinadora sugiere hacer la aclaración correspondiente.

La Reivindicación 6 no es clara porque reclama composiciones preferidas de la invención, pero hace referencia a modificaciones en regiones o residuos específicos de la proteína N del virus PRRS. La Examinadora sugiere hacer la aclaración correspondiente.

Las Reivindicaciones 10 y 11 no son claras porque reclaman una célula hospedera transfectada, pero no se define por sus características esenciales. La Examinadora sugiere especificar las opciones preferentes de célula huésped.

La Reivindicación 11 no es clara porque menciona un procedimiento, pero éste no se define mediante cada una de sus etapas, ni se especifican las condiciones en las que debe realizarse. La Examinadora sugiere definir la invención por sus características esenciales.

Finalmente, la Examinadora argumenta que la Reivindicación 15 no está soportada en la descripción, porque la célula hospedadora capaz de replicar el virus PRRS no se encuentra en un animal porcino vivo sino que corresponde a una célula MARC-145. La Examinadora sugiere eliminar la Reivindicación 15.

b- En primer lugar, llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre las drásticas limitaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, tal como se explican en el punto 1 del presente memorial.

En particular, atendiendo a las sugerencias de la Examinadora y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reclamada, la nueva Reivindicación 1 se limitó específicamente a un virus PRRS norteamericano genéticamente modificado, que comprende una proteína N que se ha modificado en la región NLS-2, de tal modo que el motivo pat7 o pat8 se ha modificado mediante una delección de uno o más aminoácidos o mediante la introducción de una sustitución aminoácida no conservadora, en donde el virus PRRS modificado genéticamente está atenuado, lo cual encuentra soporte en el Ejemplo 4 del Capítulo Descriptivo. Así las cosas, la nueva Reivindicación 1 fue restringida a las características preferidas, lo que representa una razonable

generalización de las modalidades que han sido probadas y que se encuentran debidamente sustentadas en el Capítulo Descriptivo.

Adicionalmente, teniendo en cuenta las sugerencias de la Examinadora, y en un esfuerzo por brindar mayor claridad a la materia reivindicada, las antiguas Reivindicaciones 1-7 y 10-15, así como la expresión “de tal modo que la región conservadora se ha eliminado”, fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto.

Por último, con respecto al término “al menos”, me permito aclarar que esta expresión no resta claridad al Capítulo Reivindicatorio, puesto que posibilita incluir diferentes modalidades de la presente invención. La expresión “al menos” en la Reivindicación 1 implica por lo menos algunos de los residuos 41-47 y de los residuos 43 a 48 de la proteína N que se han delecionado. Así, dicha expresión responde al derecho que tiene el inventor de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se conserve el principio de unidad de invención. Adicionalmente, vale la pena anotar que el uso de diferentes términos indican la posibilidad de obtener la invención en diversas modalidades, es una práctica aceptada a nivel mundial en el ámbito de las patentes, ya que como la Examinadora debe saberlo, una patente de invención no se limita a una única modalidad, sino que cubre un concepto inventivo global que abarca diferentes modalidades (diversas materializaciones de la invención) ligadas por un efecto técnico común que finalmente es el que delimita el alcance de la invención.

Teniendo en cuenta lo anterior, considero superadas todas las anteriores objeciones, en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto fue modificado conforme a las observaciones y sugerencias realizadas por la Examinadora.

4. a- La Examinadora señala que el Capítulo Descriptivo no es claro porque de acuerdo con la base de datos EMBL, la región NLS-1 del aislado Lelystad está ubicada sobre los residuos 9 a 12 en lugar de los residuos 10 a 13. También, la región NoLS del aislado Lelystad está ubicada sobre los residuos 41 a 73 en lugar de los residuos 42 a 73. Adicionalmente, la secuencia 1, que corresponde a la región NLS-2 del aislado VR2332 está formada por 8 aminoácidos pero se define como la región comprendida entre los residuos 41 a 47. Por otra parte, la Tabla 6 muestra ejemplos de mutaciones resistentes a la reversión pero se titula “Niveles de anticuerpos ELISA”. La Examinadora sugiere hacer las aclaraciones necesarias.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que los errores tipográficos indicados por la Examinadora han sido corregidos en las nuevas hojas sustitutas 9 y 28 del Capítulo Descriptivo Modificado.

5. a- La Examinadora indica que las patentes WO0053787 (D1) y US6268199 (D2), afectan el nivel inventivo de la presente invención. Adicionalmente, la Examinadora señala que D1 afecta la novedad de las Reivindicaciones 1 a 8 y 10.

i) En cuanto a la novedad, la Examinadora argumenta que D1 divulga las características esenciales de la composición de la Reivindicación 1. D1 enseña un replicón del virus PRRS que tiene en el ácido nucleico original, al menos una eliminación y/o una sustitución, y donde dicho replicón es capaz de replicar ARN in vivo. El virus modificado corresponde a la variedad europea Lelystad.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D1 divulga que en el gen ORF7 existe una región de 44 nucleótidos esenciales para la replicación del ARN del virus PRRS, los cuales codifican para los residuos de aminoácidos de 19 a 32. Las regiones restantes de ORF7 pueden ser eliminadas, por ejemplo los primeros 55 nucleótidos que codifica para la región NLS-1.

D1 enseña una sustitución no conservativa en la región de ORF7 que codifica para el residuo 62 de la región NoLS de la proteína N del clon infeccioso, dando como resultado la sustitución del ácido aspártico por tirosina.

D1 también divulga una vacuna que comprende el replicón de la invención para ser aplicada en cerdos.

La Examinadora concluye que las Reivindicaciones 1-8 y 10 carecen de novedad.

ii) En cuanto al nivel inventivo, la Examinadora argumenta que D2 divulga un método para generar clones infecciosos basados en el genoma de un virus ARN como el virus PRRS (Reivindicación 1), que comprende modificar al menos una secuencia de ácido nucleico localizada en la región ORF7 (Reivindicación 4), para efectuar un cambio en la virulencia y en la respuesta inmune serológica in vivo (Reivindicación 2), transfectar una célula hésped no susceptible a la infección con el virus silvestre (Columna 3; líneas 62 a 64), capaz de soportar la replicación del virus con un ácido nucleico recombinante basado en el genoma de dicho virus que comprende una copia de ADN de longitud completa o una copia de ARN transcrito in-vitro o un derivado de los mismos (Reivindicación 1).

La diferencia entre el método divulgado en D2 y la presente invención consiste en que la mutación del ADN viral se realiza en al menos una región conservada que codifica para la región NLS-2, NoLS y/o NES.

La Examinadora argumenta que la mutación del ADN en una región que codifica para las regiones NLS-2, NoLS y NES fue divulgada por D1, ya que dicha referencia se refiere a un procedimiento para producir un virus PRRS modificado genéticamente que comprende la mutación de una secuencia de ADN complementario del virus PRRS capaz de replicar ARN in vivo, donde la región ORF7 que codifica para el residuo 62 de la región NoLS de la proteína del clon infeccioso ha sufrido una sustitución no conservativa. Adicionalmente, D1 divulga que a excepción de la región comprendida entre los nucleótidos 14642 a 14686, las regiones restantes de ORF7 se pueden eliminar.

La Examinadora señala que la única diferencia entre la presente invención y el procedimiento divulgado en D1 consiste en que la célula huésped capaz de soportar la replicación del PRRS es transfectada con el ADN del virus PRRS modificado genéticamente, en vez de ser transfectada con el ARN que codifica el virus PRRS.

En consecuencia, la Examinadora concluye que la persona del oficio normalmente versada en la materia incluiría una mutación del ADN que codifica para la región NLS-2, NoLS y NES de la proteína N del virus PRRS en el procedimiento de D2, para llegar así al objeto de la Reivindicación 1.

Finalmente, la Examinadora concluye que las Reivindicaciones 11-15 carecen de nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, nuevamente llamo respetuosamente la atención de la Examinadora sobre el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, en el cual se limitó el alcance de la nueva Reivindicación 1 exclusivamente a un virus PRRS norteamericano genéticamente modificado, que comprende una proteína N que se ha modificado específicamente en la región NLS-2, de tal modo que el motivo pat7 o pat8 se ha modificado mediante una delección de uno o más aminoácidos o mediante la introducción de una sustitución aminoácida no conservadora, en donde el virus PRRS modificado genéticamente está atenuado.

Contrario a lo anterior, D1 solamente divulga mutaciones y cambios en residuos de aminoácidos para la variedad europea, por lo tanto las enseñanzas de D1 no anticipan lo reclamado en la



presente solicitud. Además, no hay enseñanza alguna en D1 que indique específicamente los cambios realizados en los residuos aminoacídicos reclamados en la presente invención.

En este punto vale la pena recordar que para fundamentar una afectación válida contra la novedad de una invención, el arte previo debe divulgar explícitamente todas y cada una de las características de la invención.¹ Es más, el Tribunal Andino de Justicia (TAJ) ha determinado que para establecer una objeción válida contra la novedad, la divulgación del arte previo debe ser lo suficientemente detallada para que una persona versada en la materia pueda usar dicha información para reproducir y explotar la invención.² En el presente caso, el virus PRRS europeo divulgado en D1 es completamente diferente al virus PRRS norteamericano aquí reclamado por tanto, la materia reclamada por la presente solicitud es novedosa sobre D1.

ii) Ahora bien, las secuencias de aminoácidos específicas en la región NLS-2 de la proteína N de la presente solicitud, específicamente pat7 o pat 8, como se ilustran en la Tabla 8, en las SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 14 del Capítulo Descriptivo, se modifican de tal forma que se remueven los residuos de arginina y/o lisina cargados positivamente. Es decir, normalmente estos residuos de arginina y/o lisina cargados positivamente definen los signos de localización nuclear, los cuales permiten a la proteína N acoplarse sobre proteínas específicas en la superficie del núcleo de la célula, haciendo que la proteína N se transporte dentro del núcleo y así influya en las funciones celulares claves en beneficio del virus. Una consecuencia bien conocida de dicha internalización nuclear de proteínas virales es la regulación de la función del interferón, en beneficio del virus. Por lo tanto, el efecto de la modificación en la proteína N de la presente solicitud es completamente diferente de la función obvia de la proteína N, la cual interviene en la formación de la cápside del virus.

Por el contrario, el propósito de las mutaciones divulgadas en D1 es simplemente producir cepas que sean simplemente identificables y diferenciables respecto de las demás cepas de campo. Evidentemente, nada en D1 motiva ni sugiere a la persona normalmente versada en la materia que las modificaciones específicas en la proteína N de la presente solicitud puedan tener relación con la localización nuclear.

En relación con los cambios en residuos de aminoácidos mencionados anteriormente, las posiciones modificadas que enseña D1 son los residuos aminoacídicos 25-30, 51-67 y 80-90 de la variedad Europea de la proteína N. Por el contrario, las posiciones modificadas de la presente

¹ Manual Andino de Patentes. (2004). Sección 9.4. (disponible en <http://www.comunidadandina.org/public/patentes.pdf>).

² Proceso 06-IP-89 (<http://intranet.comunidadandina.org/Documentos/Procesos/209-IP-2005.doc>); y Proceso 36-IP-2004 (<http://www.notinet.com.co/serverfiles/servicios/archivos/30jul04/ca36-04.htm>)

solicitud son en los residuos 43-49 de la variedad Norteamericana, los cuales residen en los motivos aminoacídicos básicos pat7 y pat8.

D1 divulga que en la región NLS-2 correspondiente al gen de la proteína N de la variedad europea, la funcionalidad real correspondiente al motivo aminoacídico básico “pat4” se posiciona en los residuos 47-50 del mismo. Por tanto, D1 no sugiere en ningún momento modificación alguna a los motivos “pat” básicos, D1 simplemente divulga de manera general diferentes mutaciones funcionales para otras finalidades, en posiciones completamente diferentes. Así las cosas, una persona medianamente versada en la materia, guiada únicamente por las enseñanzas de D1 no habría llegado a las modificaciones específicas en los motivos aminoacídicos básicos pat 7 y pat 8 que reclama la presente solicitud.

La Examinadora argumenta que cualquier persona del oficio normalmente versada en la materia estaría en la capacidad de realizar e intentar más mutaciones en la región NLS-2, y en todos los casos obtener los mismos resultados, de tal forma que todas las modificaciones realizadas en dicha región son obvias. Al respecto me permito señalar que las afirmaciones de la Examinadora no son ciertas y simplemente están basadas en sus propias suposiciones científicas, y tampoco se encuentran divulgadas en el arte previo citado. Así mismo, las construcciones $\Delta 348\text{nt}$, $\Delta 297\text{nt}$, $\Delta 198\text{nt}$ y $\Delta 55\text{nt}$ divulgadas en D1, no proporcionan la información suficiente para lograr alcanzar el objeto de la presente solicitud, ya que D1 divulga somera y superficialmente piezas del virus construidas para otros propósitos, diferente a la solución técnica que proporciona el virus PRRS norteamericano genéticamente modificado.

Ahora bien, D2 enseña de manera general procedimientos que permiten mutaciones de ARN viral, que comprenden modificar la secuencia de ácido nucleico viral localizada en ORF7, para efectuar un cambio en la virulencia o en la respuesta inmune serológica in vivo. En contraste, la presente solicitud reclama específicamente un virus PRRS norteamericano genéticamente modificado ¹ que comprende una proteína N modificada en la región NLS-2. Nada en D2 divulga o sugiere específicamente las modificaciones realizadas en las secuencias de aminoácidos específicas en la región NLS-2 de la proteína N, específicamente pat7 o pat 8, que reclama la presente solicitud.

En conclusión, a la luz de D1 o D2, una persona medianamente versada en la materia no habría encontrado motivación o sugerencia alguna para efectuar modificaciones específicas sobre el virus PRRS norteamericano, ni mucho menos sobre las secuencias de aminoácidos específicas en la región NLS-2 de la proteína N de la presente solicitud, específicamente pat7 o pat 8,

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

esperando con alguna expectativa de éxito que dichas modificaciones pudieran generar efectos sorprendentes e inesperados sobre el virus PRRS.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexo:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Hojas sustitutas 9 y 28 del Capítulo Descriptivo

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un virus PRRS norteamericano genéticamente modificado que comprende una proteína N que se ha modificado en la región NLS-2, de tal modo que el motivo pat7 o pat8 se ha modificado mediante una delección de uno o más aminoácidos o mediante la introducción de una sustitución aminoácida no conservadora, en donde el virus PRRS modificado genéticamente está atenuado, y en donde la modificación de la proteína N se selecciona del grupo constituido por:

los residuos en posiciones que corresponden a posiciones 43 y 44 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 son glicinas;

los residuos en posiciones que corresponden a posiciones 43 y 44 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 son glicinas, y el residuo que corresponde a posición 45 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 son asparaginas;

la región NLS-2 que comprende residuos que corresponden a residuos 41-47 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se ha delecionado al menos parcialmente;

al menos uno de los residuos en posiciones que corresponden a posiciones 43 a 48 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se han delecionado;

ambos residuos en posiciones que corresponden a posiciones 43 y 44 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se han delecionado;

residuos en posiciones que corresponden a posiciones 43, 44 y 46 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se han delecionado;

residuos en posiciones que corresponden a posiciones 44, 46 y 47 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se han delecionado; o

residuos en posiciones que corresponden a posiciones 46-48 de la proteína N según SEQ ID NO: 6 se han delecionado.

2. Una molécula polinucleótida aislada que comprende una secuencia de ADN que codifica para una molécula infecciosa de ARN que corresponde al virus PRRS de la Reivindicación 1.

3. Una vacuna para proteger un animal porcino contra la infección por un virus PRRS, que comprende un virus PRRS norteamericano de acuerdo con la Reivindicación 1, y un vehículo aceptable para uso veterinario.

Uno de los sellos de la infección con PRRSV es la persistencia de virus en las amígdalas. Por esta razón, se recogieron las amígdalas de todos los cerdos infectados y dos cerdos de control infectados falsamente a la terminación del estudio (4 semanas después de la infección) y se examinaron respecto a persistencia vírica por RT-PCR. El gen N era detectable por RT-PCR en todos los cerdos infectados con el virus GG o el virus P129, mientras que las amígdalas de los cerdos infectados falsamente se mantenían negativas. Esto indica que todos los cerdos infectados difundían el virus a las 4 semanas después de la infección. Para desarrollar posibles mutaciones en la NLS del gen N, se secuenciaron los productos PCR de las amígdalas.

En los cinco cerdos, se encontró que el virus GG persistente en las amígdalas estaba mutado en la secuencia NLS-2 por la introducción de una arginina en las posiciones 43 ó 44. El virus P129 de tipo salvaje de las amígdalas no mutaba y retenía la secuencia de tipo salvaje NLS-2.

Ejemplo 4: Mutaciones de NLS-2 resistentes a la reversión

Se creó la mutación P129-GG descrita en el **Ejemplo 2** por cambio de seis nucleótidos. Como se ve en el **Ejemplo 3**, este virus es susceptible de reversión parcial o total y puede recuperar el fenotipo parental NLS-negativo con una frecuencia relativamente alta debido a mutación aleatoria y selección natural. Realizaciones preferidas de la invención, especialmente para propósitos de vacuna, contendrían sustituciones y/o deleciones adicionales de nucleótidos, diseñadas para minimizar la probabilidad de reversión, y minimizar la probabilidad de que otros residuos flanqueantes muten a residuos básicos tales como lisina y arginina y restablezcan con ello un motivo funcional NLS en la región. Se prefieren codones que requieren dos o tres cambios separados de nucleótidos a fin de mutar a codones codificantes de un residuo básico respecto a aquéllos que requieren un solo cambio. Las mutaciones de deleción tienen muy poca probabilidad de reversión, dado que se ha eliminado una porción de la región. Pueden seleccionarse codones alternativos para aminoácidos flanqueantes, a fin de reducir las probabilidades de readquirir un motivo pat7, pat4, u otro motivo NLS por mutación. Ejemplos de tales mutaciones "resistentes a la reversión" se muestran en la **Tabla 8**, y deben considerarse como representativas más bien que limitantes. Dada esta información, otros ejemplos de mutaciones resistentes a la reversión pueden ser ideados por una persona con experiencia ordinaria en la técnica.

En la **Tabla 8**, el virus mutante P129-d43/44 es una deleción de los aminoácidos 43 y 44. Adicionalmente, el codón serina en la posición 45 ha cambiado de AGT a TCT para reducir la probabilidad de que el mismo mute a un codón lisina o arginina. Asi-

12

ceso PRU87392, y la proteína N de 128 residuos del aislado Lelystad del PRRS prototipo europeo consignado en Genbank con el número de acceso A26843.

"Región NLS-1 de la proteína N de PRRSV" o "región NLS-1 del ORF7 de PRRSV" hace referencia a una señal de localización nuclear "pat4" o "nuc1" (Nakai & Kanehisa, 1992; Rowland & Yoo, 2003) que contiene cuatro aminoácidos básicos continuos (lisina o arginina), o tres residuos básicos y una histidina o prolina, localizados dentro de aproximadamente los 15 primeros residuos N-terminales de la proteína N madura. A modo de ejemplo, la secuencia de la región NLS-1 de VR2332 es KRKK y está localizada en los residuos 10-13, mientras que la secuencia del aislado Lelystad es KKKK y está localizada en los residuos 9-12 de la proteína N.

"La región NLS-2 la proteína N de PRRSV" o "región NLS-2 de ORF7 de PRRSV" hace referencia a una segunda señal de localización nuclear dentro de la proteína N que puede adoptar una de dos formas. En los virus PRRS norteamericanos, NLS-2 tiene un patrón que ha sido designado por los autores de la presente invención como el motivo "pat8", que comienza con una prolina seguida dentro de tres residuos por una secuencia de cinco residuos que contiene al menos tres residuos básicos (K o R) de un total de cinco (una ligera modificación del motivo "pat7" o "nuc3" descrito por Nakai & Kanehisa, 1992; Rowland & Yoo, 2003). A modo de ejemplo, una secuencia de este tipo está localizada en los residuos 41-47 de la proteína N del aislado VR2332 de PRRSV norteamericano, y se representa por la secuencia PGKKNKKK (**SEQ ID NO: 1**). En los virus PRRS europeo, NLS-2 tiene un motivo "pat4" o "nuc1", que es un tramo continuo de cuatro aminoácidos básicos o tres residuos básicos asociados con histidina o prolina (Nakai & Kanehisa, 1992; Rowland & Yoo, 2003). La NLS-2 del aislado Lelystad de PRRSV europeo está localizada en los residuos 47-50 y se representa por la secuencia KKKK.

"Región NoLS de la proteína N de PRRSV" o "región NoLS de ORF7 de PRRSV" hace referencia a una señal de localización nucleolar que tiene una longitud total de aproximadamente 32 aminoácidos y que incorpora la región NLS-2 cerca de su término amino. A modo de ejemplo, la secuencia de la región NoLS de VR2332 está localizada en los residuos 41-72 y se representa por la secuencia PGKKNKKKNPEKPHFPLATEDDVRHHFTPSE (SEQ ID NO: 2) (Rowland & Yoo, 2003) y la secuencia del aislado Lelystad correspondiente está localizada en los residuos 41-73 y se representa por la secuencia PRGGQAKKKKPEKPHFPLAAEDDIRHHLTQTER (SEQ ID NO: 3).