

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

VASILYEV, Vyacheslav
c/o Zoetis Services LLC
100 Campus Drive
Florham Park, NJ 07932
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 16 June 2017 (16.06.2017)	
Applicant's or agent's file reference ZP000077A	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2016/013587	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15 January 2016 (15.01.2016)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative			
Name and Address ZOETIS SERVICES LLC 100 Campus Drive Florham Park, NJ 07932 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US	
	Telephone No. 269-359-9570		
	Facsimile No. 973-966-3602		
	E-mail address animalhealthdocketing@zoetis.com		
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence			
Name and Address ZOETIS SERVICES LLC 10 Sylvan Way Parsippany, NJ 07054 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US	
	Telephone No. 269-359-9570		
	Facsimile No. 973-966-3602		
	E-mail address animalhealthdocketing@zoetis.com		
	☐ Notifications by e-mail authorized		
3. Further observations, if necessary:			
4. A copy of this notification has been sent to:			
☒ the receiving Office ☒ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other:		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 95	Authorized officer Porohovski Youri e-mail pct.team4@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
--	--

VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA

ANTECEDENTES

- 5 La fiebre aftosa es una enfermedad viral extremadamente contagiosa de ungulados de pezuña hendida, que incluyen animales domesticados (ganado vacuno, cerdos, ovejas, cabras y otros) y diversos animales salvajes. Los síntomas más prominentes de la enfermedad en el ganado infectado por el virus de la fiebre aftosa incluyen lesiones vesiculares del epitelio de la boca, la lengua, las mamas y las patas.
- 10 Aunque se considera que algunos países, entre ellos, Estados Unidos, Canadá, México, Australia y la mayor parte de Europa, están libres de fiebre aftosa, la enfermedad está distribuida por todo el mundo y tiene un gran impacto económico sobre la industria de la exportación. De hecho, durante la última década se han producido varios brotes económicamente devastadores en casi todos los continentes.
- 15 Actualmente, las vacunas contra el virus de la fiebre aftosa con antígeno muerto necesariamente se producen en instalaciones con costosas medidas de contención biológica a través del cultivo de grandes volúmenes (miles de litros) del virus virulento de la fiebre aftosa adaptado para crecer en células, lo que en ocasiones puede ocasionar dificultades. Este procedimiento ha dado lugar a la fuga del virus
- 20 virulento de la instalación de fabricación, lo que ha causado costosos brotes en el ganado (véase Cottam et al. 2008. PLoS Pathogen 4:1-8). Luego del cultivo, el virus se inactiva usando sustancias químicas y se preparan concentrados de antígeno, seguido de etapas de purificación necesarias para eliminar las proteínas contaminantes. Es difícil diferenciar a los animales infectados de los vacunados (DAIV) mediante pruebas
- 25 diagnósticas serológicas. Hay poca o ninguna protección cruzada entre los serotipos y los subtipos, que requieren el emparejamiento adecuado entre la vacuna y las cepas de campo circulantes para conseguir protección. A pesar de estos inconvenientes de las vacunas, se fabrican billones de dosis todos los años en todo el mundo. Su uso ha sido la base para erradicar el virus de la fiebre aftosa en Europa y controlar la
- 30 enfermedad en muchas partes del mundo a través de campañas de vacunación masiva. La creación de virus genéticamente modificados que contienen una estructura y sitios de restricción adecuados aborda parcialmente los inconvenientes de las vacunas con microorganismo inactivado, dado que los sitios de restricción proporcionan sitios para la introducción de proteínas de la cápside de diferentes cepas
- 35 de la fiebre aftosa. No obstante, el costo del antígeno contribuye ampliamente al costo

de la vacuna contra la fiebre aftosa y de la mayor parte de otras vacunas.

El problema del control de la fiebre aftosa se agrava aún más por el fenómeno de la persistencia del virus. En resumen, históricamente, las vacunas contra la fiebre aftosa con virus inactivado han sido incapaces de prevenir la persistencia o el estado
5 de portador (definido como la propagación del virus transcurridos 28 días de la infección y/o exposición). Los animales propagadores, aunque no exhiben ningún síntoma de fiebre aftosa, podrían seguir siendo una fuente de infección de la fiebre aftosa para otros animales. De este modo, las prácticas de control de la enfermedad aceptadas generalmente requieren el sacrificio de todos los animales en un rebaño
10 vacunado aunque no tengan signos clínicos de enfermedad.

Por consiguiente, aún se desean procedimientos y composiciones que conduzcan a vacunas con una menor carga antigénica que no comprometan la eficacia y/o que reduzcan o eliminen la persistencia de la fiebre aftosa.

15 **SÍNTESIS DE LA INVENCION**

En un aspecto, la invención proporciona una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50 % en v/v de dicha composición
20 inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante y al menos uno de un polímero policationico; una fuente de aluminio; y el componente antigénico comprende una composición antigénica de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a 0,5 - 8 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.

En determinadas realizaciones, el oligonucleótido inmunoestimulante es un
25 oligonucleótido que contiene CpG. En determinadas realizaciones, el polímero catiónico es DEAE dextrano.

En diferentes realizaciones, el antígeno es una composición del virus de la fiebre aftosa y está presente en la cantidad de 0,5 - 4 µg por dosis, o 0,5 - 2 µg por dosis o 0,5 - 1 µg por dosis, o en la cantidad de aproximadamente 0,5 µg por dosis.

30 El virus de la fiebre aftosa se puede inactivar o atenuar. En determinadas realizaciones, el virus de la fiebre aftosa es una cepa A24 Cruzeiro de la fiebre aftosa inactivada. En determinadas realizaciones, la cepa inactivada es una cepa modificada por ingeniería genética que contiene una delección de la región de codificación líder (LL) y, opcionalmente, contiene marcadores antigénicos negativos.

35 En determinadas realizaciones, el virus modificado por ingeniería genética

contiene proteínas de la cápside de una cepa heteróloga.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento de prevención de la fiebre aftosa en un animal que lo necesite, donde el procedimiento comprende administrar a dicho animal la composición inmunogénica de acuerdo con las realizaciones del aspecto previo. En diferentes realizaciones, el animal se selecciona de bovinos, ovinos, porcinos y caprinos.

En otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento para reducir la frecuencia de la persistencia de la fiebre aftosa en un rumiante infectado con la fiebre aftosa, que comprende administrar a dicho rumiante antes de la infección una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50 % en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis y un polímero policatiónico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a 6 - 10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.

En otro aspecto más, la invención proporciona un procedimiento de gestión del rebaño, que comprende administrar a los animales en dicho rebaño una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50 % en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 mg por dosis y un polímero policatiónico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a 6 - 10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, en donde, tras la sospecha de contacto con la infección por la fiebre aftosa, los miembros vacunados del rebaño no son sacrificados.

La invención también proporciona un procedimiento de gestión del rebaño, que comprende administrar a los animales en dicho rebaño una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50% en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis y un polímero policatiónico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad

equivalente a 6 - 10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, en donde, tras la sospecha de contacto con la infección por la fiebre aftosa, los miembros vacunados del rebaño se ponen en cuarentena durante 0-62 días.

La invención también proporciona un procedimiento de gestión del rebaño, que
5 comprende administrar a los animales en dicho rebaño una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50% en v/v de dicha composición
10 inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis y un polímero policationico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a 6 - 10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, en donde, tras la sospecha de contacto con la infección por la fiebre aftosa, los miembros vacunados del rebaño se ponen en cuarentena durante 0-62 días.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 ilustra la diferencia en la calidad entre los antígenos precipitados en PEG y los concentrados en fibra hueca.

20

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones

"Alrededor de" o "aproximadamente", cuando se usa en relación con una variable numérica medible, se refiere al valor indicado de la variable y a todos los valores de la variable que se encuentran dentro del error experimental del valor
25 indicado (por ejemplo, dentro del intervalo de confianza del 95% para la media) o dentro del 10 por ciento del valor indicado, lo que sea mayor, a menos que se utilice "aproximadamente" en referencia a los intervalos de tiempo en semanas, en los que "aproximadamente 3 semanas", es de 17 a 25 días, y "de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 semanas" es de 10 a 40 días.

30 "Adyuvante" se refiere a cualquier sustancia que aumenta la respuesta inmunitaria humoral o celular a un antígeno. Los adyuvantes se utilizan generalmente para lograr dos objetivos: la liberación controlada de antígenos del sitio de inyección y la estimulación del sistema inmunitario.

"Anticuerpo" se refiere a una molécula de inmunoglobulina que se puede unir a
35 un antígeno específico como resultado de una respuesta inmunitaria a ese antígeno.

Las inmunoglobulinas son proteínas séricas compuestas por cadenas polipeptídicas "ligeras" y "pesadas" que tienen regiones "constantes" y "variables" y se dividen en clases (por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM) sobre la base de la composición de las regiones constantes.

5 "Antígeno" o "inmunógeno" hace referencia a cualquier sustancia reconocida por el sistema inmunológico del animal y que genera una respuesta inmunológica. El término incluye virus, parásitos o bacterias muertos, inactivados, atenuados o vivos modificados. El término "antígeno" también incluye polinucleótidos, polipéptidos recombinantes, proteínas recombinantes, péptidos sintéticos, extractos de proteína,
10 células (que incluye células tumorales), tejidos, polisacáridos, o lípidos, o fragmentos de estos, individualmente o en cualquier combinación de estos. El término antígeno incluye también a anticuerpos, tales como anticuerpos anti-idiotipo o fragmentos de estos, y a mimotopos de péptidos sintéticos que pueden imitar a un antígeno o determinante antigénico (epítipo).

15 "Tampón" significa un sistema químico que evita los cambios en la concentración de otra sustancia química, por ejemplo, los sistemas de donantes y aceptores de protones sirven como tampones al impedir que se produzcan cambios marcados en la concentración de iones de hidrógeno (pH). Un ejemplo adicional de un tampón es una solución que contiene una mezcla de un ácido débil y su sal (base
20 conjugada), o una base débil y su sal (ácido conjugado).

"Que consiste esencialmente en", como se aplica a las formulaciones adyuvantes hace referencia a la formulación que no contiene agentes adyuvantes o inmunomoduladores adicionales no mencionados en las cantidades a las que dicho agente ejerce efectos adyuvantes o inmunomoduladores mensurables.

25 "Dosis" se refiere a una vacuna o composición inmunogénica administrada a un sujeto. Una "primera dosis" o "vacuna de sensibilización" se refiere a la dosis de dicha composición administrada en el día 0. Una "segunda dosis" o una "tercera dosis" o una "dosis anual" se refiere a una cantidad de dicha composición administrada después de la primera dosis, que puede o no ser la misma vacuna o composición inmunogénica
30 que la primera dosis.

El término "emulsionante" se usa ampliamente en la presente descripción. Incluye sustancias aceptadas generalmente como emulsionantes, por ejemplo, diferentes productos de las líneas de producto TWEEN® o SPAN® (ésteres de ácidos grasos e sorbitol polietoxilado y tensioactivos de sorbitán sustituidos con ácido graso,
35 respectivamente) y diferentes potenciadores de la solubilidad, tales como aceite de

ricino PEG-40 u otro aceite hidrogenado PEGilado.

"Respuesta inmunitaria humoral" se refiere a una que está mediada por anticuerpos.

5 "Respuesta inmunitaria" en un sujeto se refiere al desarrollo de una respuesta inmunitaria humoral, una respuesta inmunitaria celular, o a una respuesta inmunitaria humoral y celular a un antígeno. Las respuestas inmunitarias normalmente se pueden determinar usando inmunoensayos estándar y ensayos de neutralización, que son conocidos en la técnica.

10 "Cantidad inmunológicamente eficaz" o "cantidad eficaz para producir una respuesta inmunitaria" de un antígeno es una cantidad eficaz para inducir una respuesta inmunogénica en el receptor. La respuesta inmunogénica puede ser suficiente para fines de diagnóstico u otras pruebas, o puede ser adecuada para evitar los signos o síntomas de la enfermedad, incluidos los efectos adversos para la salud o complicaciones de estos, causados por la infección con un agente patógeno. Se puede
15 inducir tanto la inmunidad humoral como la inmunidad mediada por células. La respuesta inmunogénica de un animal a una composición inmunogénica puede evaluarse, por ejemplo, indirectamente a través de la medición de los títulos de anticuerpos, ensayos de proliferación de linfocitos, o directamente mediante el control de los signos y los síntomas después de la exposición a la cepa salvaje, mientras que
20 la inmunidad protectora conferida por una vacuna puede evaluarse midiendo, por ejemplo, la reducción de los signos clínicos, tales como la mortalidad, la morbilidad, el número de la temperatura, el estado físico en general y la salud general y el funcionamiento del sujeto. La respuesta inmunitaria puede comprender, entre otras, la inducción de inmunidad celular y/o humoral.

25 "Inmunogénico" significa que evoca una respuesta inmunitaria o antigénica. Por lo tanto, una composición inmunogénica sería cualquier composición que induce una respuesta inmunitaria.

30 "Instalaciones infectadas" se refiere a instalaciones en las que existe un posible caso positivo o un caso positivo confirmado con base en resultados de laboratorio, signos clínicos compatibles, definición del caso de fiebre aftosa y normas internacionales.

"Zona infectada" se refiere a un área en 3 km más allá de los perímetros de instalaciones infectadas, posibles o confirmadas.

35 "Lípidos" se refiere a cualquiera de un grupo de compuestos orgánicos, que incluye las grasas, aceites, ceras, esteroides, y triglicéridos que son insolubles en agua

pero solubles en disolventes orgánicos no polares, son oleosos al tacto, y junto con los hidratos de carbono y las proteínas constituyen el material estructural principal de las células vivas.

5 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a sustancias que, dentro del alcance del criterio médico aceptable, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de los sujetos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, acorde con una razonable proporción de beneficios/riesgos, y eficaces para su uso previsto.

10 "DICT₅₀" se refiere a "dosis infecciosa de cultivo tisular" y se define como la dilución de un virus necesaria para infectar el 50 % de un lote dado de los cultivos celulares inoculados. Se pueden usar varios procedimientos para calcular la DICT₅₀, que incluyen el método de Spearman-Kärber, que se utiliza a lo largo de la presente memoria descriptiva. Para una descripción del método de Spearman-Kärber, véase BW Mahy y HO Kangro, Virology Methods Manual p. 25-46 (1996).

15 Animales infectados de forma persistente o portadores son animales que propagan el virus de la fiebre aftosa transcurridos 28 días desde la infección o el inicio de la enfermedad clínica.

Formulaciones adyuvantes y procedimientos de fabricación

20 La presente solicitud describe varias formulaciones adyuvantes adecuadas para la presente invención. La característica común de estos adyuvantes es la presencia de aceite y uno o más emulsionantes, en los que la fase oleosa comprende al menos el 50 % de la composición de vacuna que abarca las formulaciones adyuvantes descritas.

25 Varios aceites y combinaciones de estos son adecuados para el uso de la presente invención. Estos aceites incluyen, entre otros, aceites animales, aceites vegetales, así como aceites no metabolizables. Ejemplos no limitantes de aceites vegetales en la presente invención son aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de coco y aceite de oliva. Un ejemplo no limitante de un aceite animal es escualeno. Los ejemplos adecuados no limitantes de aceites no metabolizables
30 incluyen aceite mineral ligero, aceites saturados de cadena lineal o ramificada, y similares.

En un conjunto de realizaciones, el aceite usado en las formulaciones de adyuvantes de la presente invención es un aceite mineral ligero. Tal como se utiliza aquí, la expresión "aceite mineral" se refiere a una mezcla de hidrocarburos líquidos
35 obtenidos a partir de vaselina mediante una técnica de destilación. El término es

sinónimo de "parafina licuada", "vaselina líquida" y "aceite mineral blanco." Con el término también se pretende incluir "aceite mineral ligero", es decir, el aceite que se obtiene de manera similar por destilación de la vaselina, pero que tiene una densidad relativa ligeramente inferior a la del aceite mineral blanco. Véase, por ejemplo,

5 Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Edición (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1990, en las páginas 788 y 1323). El aceite mineral se puede obtener de diversas fuentes comerciales, por ejemplo, J. T. Baker (Phillipsburg, Pa.) o USB Corporation (Cleveland, Ohio). El aceite mineral preferido es el aceite mineral ligero está disponible comercialmente con el nombre comercial DRAKEOL®.

10 En determinadas realizaciones particularmente adecuadas para prevenir o eliminar la persistencia de la fiebre aftosa, la fase oleosa está presente en una cantidad de 50 % a 95 % en volumen; preferentemente, en una cantidad superior a 50 % a 85 %; más preferentemente, en una cantidad superior a 50 % a 60 %, y más preferentemente, en una cantidad superior a 50-52 % en v/v de la composición de

15 vacuna. La fase oleosa incluye aceite y emulsionantes (por ejemplo, SPAN® 80, TWEEN® 80, etc.), si alguno de estos emulsionantes está presente. El volumen de la fase oleosa se calcula como una suma de los volúmenes del aceite y el o los emulsionantes solubles. Así, por ejemplo, si el volumen del aceite es 40 % y el volumen del o los emulsionantes es del 12 % de una composición, la fase oleosa

20 estaría presente en 52 % en v / v de la composición. Del mismo modo, si el aceite está presente en la cantidad de aproximadamente 45 % y el o los emulsionantes están presentes en la cantidad de aproximadamente 6 % de una composición, la fase oleosa está presente en aproximadamente 51 % en v / v de la composición.

También debe entenderse que, dado que los adyuvantes de la presente

25 invención solo forman una parte de las vacunas de la presente invención, la fase oleosa está presente en una cantidad de 50 % a 95 % en volumen; preferentemente, en una cantidad superior a 50 % a 85 %; más preferentemente, en una cantidad superior a 50 % a 60 %, y más preferentemente en la cantidad de 50-52 % en v/v de cada uno de los adyuvantes de la presente invención.

30 En un subconjunto de realizaciones, el porcentaje en volumen del aceite y el emulsionante soluble en aceite juntos es de al menos un 50 %, por ejemplo, del 50 % al 95 % en volumen; preferentemente, en una cantidad de más de 50 % a 85%; más preferentemente, en una cantidad de 50 % a 60 %, y más preferentemente, en una cantidad de 50-52 % en v/v de la composición de vacuna. Por lo tanto, por ejemplo,

35 entre otros, el aceite puede estar presente en la cantidad de 45 % y el emulsionante

soluble en lípidos estaría presente en la cantidad de más del 5 % en v/v. Por lo tanto, el porcentaje en volumen del aceite y el emulsionante soluble en aceite juntos sería de al menos 50 %.

En otro subconjunto más, aplicable a todas las vacunas de la invención, el porcentaje en volumen del aceite es más del 40 %, por ejemplo, del 40 % al 90 % en volumen; del 40 % al 85 %; del 43 % al 60 %, 44-50 % en v/v de la composición de vacuna.

Los emulsionantes adecuados para su uso en las presentes emulsiones incluyen emulsionantes biológicamente compatibles naturales y tensioactivos sintéticos no naturales. Los emulsionantes biológicamente compatibles incluyen compuestos de fosfolípidos o una mezcla de fosfolípidos. Los fosfolípidos preferidos son fosfatidilcolinas (lecitina), tales como lecitina de soja o de huevo. La lecitina se puede obtener como una mezcla de fosfátidos y triglicéridos al lavar con agua los aceites vegetales en bruto y separar y secar las gomas hidratadas resultantes. Se puede obtener un producto refinado mediante fraccionamiento de la mezcla para fosfolípidos y glicolípidos insolubles en acetona que quedan después de la deleción de los triglicéridos y el aceite vegetal mediante lavado con acetona. Como alternativa, la lecitina se puede obtener de diversas fuentes comerciales. Otros fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, fosfatidilserina, ácido fosfatídico, cardiolipina, y fosfatidiletanolamina. Los fosfolípidos pueden aislarse de fuentes naturales o sintetizarse convencionalmente.

En realizaciones adicionales, los emulsionantes utilizados en el presente documento no incluyen lecitina ni usan lecitina en una cantidad que no es inmunológicamente eficaz.

Los emulsionantes sintéticos no naturales adecuados para su uso en las formulaciones de adyuvantes de la presente invención incluyen tensioactivos no iónicos basados en sorbitán, por ejemplo, tensioactivos de sorbitán sustituidos con ácido graso (disponibles comercialmente bajo el nombre SPAN® o ARLACEL®), ésteres de ácidos grasos de sorbitol polietoxilado (TWEEN®), ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol procedentes de fuentes tales como aceite de ricino (EMULFOR®); ácido graso polietoxilado (por ejemplo, ácido esteárico disponible bajo el nombre Simulsol M-53), polímero de isooctilfenol polietoxilado / formaldehído (TYLOXAPOL®), éteres de alcoholes grasos de polioxietileno (BRIJ®); éteres no fenilo de polioxietileno (TRITON® N), éteres de isooctilfenilpolioxietileno (TRITON® X). Los tensioactivos sintéticos preferidos son los tensioactivos disponibles con los nombres

SPAN® y TWEEN®, tales como TWEEN-80 (monooleato de sorbitán polioxietileno (20)) y SPAN®-80 (monooleato de sorbitán).

En términos generales, el o los emulsionantes pueden estar presentes en la composición de vacuna en una cantidad de 0,01 % a 40% en volumen,
5 preferiblemente, de 0,1 % a 15%, con mayor preferencia de 2% a 10%.

Entre los ingredientes adicionales presentes en las presentes formulaciones de adyuvantes se incluyen vehículos catiónicos, oligonucleótidos inmunoestimulantes, monofosfolípido A y análogos de estos (MPL-A), ácido poliinosínico:polivitidílico (poli I:C), saponinas, amonios cuaternarios, esteroides, glicolípidos, una fuente de aluminio
10 (por ejemplo, gel húmedo REHYDRAGEL® o VAC 20®) y combinaciones de estos.

Entre los vehículos catiónicos adecuados se incluyen, entre otros, dextrano, DEAE dextrano (y derivados de estos), PEG, gomas guar, derivados de quitosano, derivados de poliacelulosa como hidroxietilcelulosa (HEC), polietilenimina, poliaminos como polilisina y similares.

Entre los oligonucleótidos inmunoestimulantes adecuados se incluyen oligonucleótidos ODN (basados en ADN), ORN (basados en ARN) o estructuras químicas ODN-ORN, que pueden tener un armazón modificado, que incluye, entre
15 otros, modificaciones e fosforotioato, halogenaciones, alquilación (por ejemplo, modificaciones de etilo o metilo) y modificaciones de fosfodiéster. En algunas realizaciones se pueden usar ácido poli inosínico – citidílico o derivados del mismo (poli I:C).
20

Los oligonucleótidos CpG son una clase recientemente descrita de agentes farmacoterapéuticos que se caracterizan por la presencia de un dinucleótido CG no metilado en contextos de secuencia de bases específica (motivo CpG). (Hansel TT, Barnes PJ (eds): New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res. Basel,
25 Karger, 2001, vol 31, pp 229-232, que se incorpora en el presente documento por referencia). Estos motivos CpG no se ven en el ADN eucariota, en donde los dinucleótidos CG están suprimidos y, cuando están presentes, por lo general metilados, pero están presentes en el ADN bacteriano al que confieren propiedades
30 inmunoestimulantes.

En determinadas realizaciones, los adyuvantes de la presente invención utilizan un denominado oligonucleótido inmunoestimulante de clase P, con mayor preferencia, oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P modificados, aun con mayor preferencia, oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P modificados con E. Los
35 oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P son oligonucleótidos de CpG

- caracterizados por la presencia de palíndromos, generalmente de 6-20 nucleótidos de longitud. Los oligonucleótidos de clase P tienen la capacidad de autoensamblarse espontáneamente en concatámeros, ya sea *in vitro* y/o *in vivo*. Estos oligonucleótidos son, en un sentido estricto, de cadena sencilla, pero la presencia de palíndromos
- 5 permite la formación de concatámeros o, posiblemente, estructuras de tallo y bucle. La longitud total de los oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P está entre 19 y 100 nucleótidos, por ejemplo, 19-30 nucleótidos, 30-40 nucleótidos, 40-50 nucleótidos, 50-60 nucleótidos, 60-70 nucleótidos, 70-80 nucleótidos, 80- 90 nucleótidos, 90-100 nucleótidos.
- 10 En un aspecto de la invención, el oligonucleótido inmunoestimulante contiene un dominio de activación de TLR en 5' y al menos dos regiones palindrómicas, siendo una región palindrómica una región palindrómica en 5' de al menos 6 nucleótidos de longitud y conectada a la región palindrómica en 3' de al menos 8 nucleótidos de longitud, ya sea directamente o a través de un espaciador.
- 15 Los oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P pueden modificarse de acuerdo con técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, la modificación J se refiere a nucleótidos modificados con yodo. La modificación E se refiere a nucleótido(s) modificado(s) con etilo. Por lo tanto, los oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P modificados con E son oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P, en los que
- 20 al menos un nucleótido (preferiblemente nucleótido en 5') está etilado. Modificaciones adicionales incluyen la unión de 6-nitro-bencimidazol, O-metilación, la modificación con proinil-dU, modificación con inosina, unión de 2-bromovinilo (preferiblemente a uridina).
- Los oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P también pueden contener
- 25 un enlace internucleotídico modificado que incluye, entre otros, enlaces fosfodiéster y enlaces fosforotioato. Los oligonucleótidos de la presente invención pueden sintetizarse u obtenerse de fuentes comerciales.
- Los oligonucleótidos de clase P y los oligonucleótidos de clase P modificados se describen además en la solicitud de PCT publicada nº WO2008/068638, publicada
- 30 el 12 de junio de 2008. Ejemplos no limitantes adecuados de los oligonucleótidos inmunoestimulantes de clase P modificados se proporcionan a continuación ("*" se refiere a un enlace fosforotioato y "-" se refiere a un enlace fosfodiéster).
- SEC ID N.º 1 5' T*C-G*T*C-G*A*C-G*A*T*C-G*G*C*G*C-G*C*G*C*C*G 3'
- SEC ID N.º 2 5' T*C-G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*C*G 3'
- 35 SEC ID N.º 3 5' T*C*G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G*C*C*G*T 3'

SEC ID N.º 4 5' JU*C-G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 5 5' JU*C-G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 6 5' JU*C*G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 7 5' EU*C-G*A*C*G*T*C*G*A*T*C*G*G*C*G*C*G*C*G*C*G 3'
 5 SEC ID N.º 8 5' JU*C-G*T*C*G*A*C*G*A*T*C*G*G*C*G*G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 9 5' JU*C*G*T*C*G*A*C*G*A*T*C*G*G*C*G*G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 10 5' T*C-G*T*C-G*A*C-G*A*T*C-G*G*C*G*C-G*C*G*C*G 3'
 SEC ID N.º 11 5'-UUGUUGUUGUUGUUGUUGUU-3'
 SEC ID N.º 12 5'-UUAUUAUUAUUAUUAUUAUU-3'
 10 SEC ID N.º 13 5'-AAACGCUCAGCCAAAGCAG-3'
 SEC ID N.º 14 dTdCdGdTdCdGdTdTdTdTrGrUrUrGrUrGrUdTdTdTdT-3'

La cantidad de oligonucleótido inmunoestimulante de clase P para uso en las composiciones adyuvantes depende de la naturaleza del oligonucleótido inmunoestimulante de clase P utilizado y de las especies destinadas.

Además del aceite y el o los emulsionantes, las formulaciones adyuvantes también comprenden (o consisten esencialmente o consisten en) una combinación de un oligonucleótido inmunoestimulante y un vehículo policatiónico. Estos adyuvantes se denominan "TXO".

En un conjunto de realizaciones, los adyuvantes TXO también pueden incluir una fuente de aluminio, tal como gel de Al(OH)₃. Los adyuvantes TXO con aluminio se denominan "TXO-A".

En un conjunto de realizaciones, los adyuvantes TXO y TXO-A pueden contener, opcionalmente, un esteroide, tal como, por ejemplo, colesterol, lanosterol, sigmasterol, etc. Los adyuvantes TXO y TXO-A que contienen el esteroide se denominan TCXO y TCXO-A, respectivamente. El esteroide presente opcionalmente puede estar presente en la cantidad de hasta aproximadamente 1.000 µg (por ejemplo, 100-1.000 µg, 200-1.000 µg, 250-700 µg o aproximadamente 400-500 µg por dosis.

En un conjunto de realizaciones, en los adyuvantes TXO, el oligonucleótido inmunoestimulante, preferentemente un ODN, que contiene, preferentemente, una secuencia palindrómica y, opcionalmente, con un armazón modificado, puede estar presente en la cantidad de 5-400 µg por dosis, y el vehículo policatiónico puede estar presente en la cantidad de 5-400 mg por dosis.

Por ejemplo, en determinadas realizaciones, una dosis de TXO comprendería entre aproximadamente 5 y 400 µg por dosis (por ejemplo, 6,25-200 µg o 6,25-100 mg

o 6,25-50 µg o 6,25-25 µg o 6,25-10 µg o 10-200 µg o 25-200 µg o 25-100 µg o 25-50 µg o 25-100 µg o 50-100 µg por dosis) del oligonucleótido inmunoestimulante, y el vehículo policationico puede estar presente en la cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 500 mg por dosis (por ejemplo, 6,25-200 mg o 6,25-100 mg o 6,25-50 mg o 6,25-25 mg o 6,25-10 mg o 10-200 mg o 25-200 mg o 25-100 mg o 25-50 mg o 25-100 mg o 50-100 mg por dosis).

En determinadas realizaciones, los adyuvantes TXO se preparan del siguiente modo:

- a) Monooleato de sorbitán se disuelve en aceite mineral ligero. La solución oleosa resultante se esteriliza por filtración.
- b) El oligonucleótido inmunoestimulante, DEAE dextrano y polioxietileno (20) monooleato de sorbitán se disuelven en fase acuosa, formando de este modo la solución acuosa.
- c) La solución acuosa se añade a la solución oleosa en homogeneización continua, formando de este modo la formulación adyuvante TXO.

En un conjunto de realizaciones, en los adyuvantes TXO-A, el oligonucleótido inmunoestimulante está presente en el adyuvante TXO, la fuente de aluminio está presente en la cantidad de hasta 40 % en v/v (por ejemplo, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 5 %, 1 %). En un conjunto de realizaciones, la fuente de aluminio está presente a 2 %-20 % en v/v de la composición de vacuna, más preferentemente, entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 17 % en v/v.

En determinadas realizaciones, los adyuvantes TXO-A se preparan de forma similar a los adyuvantes TXO y la fuente de aluminio se añade a la solución acuosa.

En la preparación de los adyuvantes TCXO y TCXO-A, el colesterol se disuelve en la solución oleosa y las otras etapas de preparar TCXO y TCXO-A son similares a las etapas usadas en la preparación de TXO y TXO-A, respectivamente.

Antígenos

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que los adyuvantes de la presente invención son capaces de conferir una protección suficiente frente a la fiebre aftosa, incluso cuando la dosis del antígeno se reduce de 10 µg del virus de la fiebre aftosa a 0,5 µg. Por lo tanto, en diferentes realizaciones de la invención, la cantidad del virus de la fiebre aftosa puede ser de 0,5 µg, aproximadamente 1 µg, aproximadamente 2 µg, aproximadamente 3 µg, aproximadamente 4 µg,

aproximadamente 5 µg, aproximadamente 6 µg, aproximadamente 7 µg, aproximadamente 8 µg, aproximadamente 9 µg o aproximadamente 10 µg. La cantidad del antígeno puede estar entre 0,5 y 1 µg, entre 1 y 2 µg, entre 2 y 3 µg, entre 3 y 4 µg, entre 4 y 5 µg, entre 5 y 6 µg, entre 6 y 8 µg, entre 8 y 10 µg o del virus de la fiebre aftosa (140 partículas S).

En la actualidad se han aislado siete serotipos de la fiebre aftosa. De los siete serotipos de este virus, A, C, O, Asia 1 y SAT 3 parecen ser linajes distintos; SAT 1 y SAT 2 son clados no resueltos. Dentro de cada serotipo, existen múltiples cepas. Por ejemplo, A24 Cruzeiro pertenece al serotipo A, y O1 Campos pertenece al serotipo O.

El virus de fiebre aftosa de cualquier serotipo puede usarse como antígeno en la presente invención, siempre que dicho virus no sea patógeno. La patogenicidad se puede reducir mediante inactivación del virus, por ejemplo, tratamiento con formaldehído o BEI.

En determinadas realizaciones, el virus puede atenuarse mediante pasadas de cultivos o por medios recombinantes. Previamente se ha demostrado, por ejemplo, que la delección de la región de codificación de la proteína líder L^{pro} da lugar al virus de la fiebre aftosa en la que está atenuada en ganado vacuno y cerdos. Véanse, por ejemplo, el documento US 5.824.316, el documento US 8.765.141, *Virology* 1997 227(1): 96-102, J.Virol 2012 86:11675-11685. Las mutaciones puntuales en las posiciones 55 y 58 dentro del dominio de la proteína L también dieron lugar a un virus viable que mostraba un fenotipo atenuado leve en cultivo celular y que era protector en el modelo de fiebre aftosa en cerdos. Véase, por ejemplo, la patente US N.º 8.846.057.

En ciertas realizaciones, el virus también contiene marcadores antigénicos negativos que permiten ensayos de DAIV (diferenciación entre animales infectados y vacunados). En ciertas realizaciones, los marcadores antigénicos negativos se introducen en las proteínas 3D y / o 3B. Véanse, por ejemplo, las SEC ID N° 19, 20, 21, 22.

Al igual que otros virus, el virus de la fiebre aftosa evoluciona continuamente y muta, por lo tanto, una de las dificultades en la vacunación contra el virus es la enorme variación entre serotipos e incluso dentro de estos. No hay protección cruzada entre serotipos (una vacuna para un serotipo no protegerá necesariamente contra ningún otro) y, además, dos cepas dentro de un serotipo dado pueden tener secuencias de nucleótidos que difieren hasta en un 30 % para un gen dado. Esto significa que las vacunas contra la fiebre aftosa deben ser altamente específicas de la cepa

involucrada.

Por lo tanto, en ciertas realizaciones, en el genoma del virus se introducen sitios para las endonucleasas de restricción, de modo que permite la introducción de las proteínas (por ejemplo, las proteínas que forman las cápsides exteriores) de cepas de fiebre aftosa heterólogas.

En ciertas realizaciones, el componente antigénico comprende la cepa de la fiebre aftosa A24 Cruzeiro, que puede modificarse opcionalmente mediante delección de la proteína líder, mutaciones marcadoras negativas en las proteínas 3B y/o 3D, y mediante la introducción de sitios para endonucleasas de restricción para una introducción más fácil de las secuencias para los antígenos (por ejemplo, proteínas de la cápside) de cepas heterólogas. Los ejemplos adecuados no limitantes de los antígenos se describen en el documento US 8.765.141. Las secuencias de ADN correspondientes al genoma de ARN de un virus de la fiebre aftosa modificado genéticamente también se proporcionan en las SEC ID N.º 15 (A₂₄LL3D_{YR}) y la SEC ID N.º 17 (A₂₄LL3B_{PVKV}3D_{YR}). Por lo tanto, una secuencia de ADN complementaria de la secuencia de ADN expuesta en, por ejemplo, la SEC ID N.º 15 es un molde, es decir, es complementaria o “codificante”, del genoma de ARN del virus de la fiebre aftosa (es decir, el ARN que codifica el virus de la fiebre aftosa). En determinadas realizaciones, el virus comprende proteína(s) de la cápside de cepas de la fiebre aftosa heterólogas (es decir, cepas de la fiebre aftosa distintas de A24 Cruzeiro, que incluye, entre otros, las cepas de los linajes C, O, Asia 1, SAT3, SAT 1 y SAT 2, Turkey 06 y otros ligandos de linaje A). Los ejemplos no limitantes de dichos antígenos heterólogos se ilustran en la SEC ID N.º 23 (Asia1-A₂₄LL3B_{PVKV}3D_{YR}) y la SEC ID N.º 24 (A/Turkey/06-A₂₄LL3B_{PVKV}3D_{YR}). Adicionalmente, O1 campos-A₂₄LL3B_{PVKV}3D_{YR} (genoma completo, también denominado O1campos), C3 Indaial-A₂₄LL3B_{PVKV}3D_{YR} (genoma completo) y cápside Argentina 2001 iso93 (cápside y secuencia parcial de 2A) se proporcionan en las SEC ID N.º 25, 26 y 27, respectivamente.

También se existen variantes de dichos antígenos. Las variantes son al menos un 80 % idénticas (por ejemplo, 85 % idénticas, 90 % idénticas, 95 % idénticas, 96 % idénticas, 97 % idénticas, 98 % idénticas o 99 % idénticas) a una secuencia de referencia usando uno de los programas de alineación descritos usando parámetros estándar. Se dispone de múltiples herramientas de alineación para determinar la identidad de secuencia, que incluye, entre otros, BLAST, CLUSTAL o PHILIP.

Una persona del oficio de nivel medio reconocerá que estos valores se pueden ajustar adecuadamente para determinar la correspondiente identidad de las proteínas

codificadas por dos secuencias de nucleótidos teniendo en cuenta la degeneración de codones, la similitud de aminoácidos, la posición del marco de lectura y similares.

En determinadas realizaciones, las variantes abarcan más que las secuencias de nucleótidos o de aminoácidos de ejemplo específicas e incluyen equivalentes
5 funcionales de estos. Las alteraciones en un fragmento de ácido nucleico que tiene como resultado la producción de un aminoácido químicamente equivalente en un sitio dado, pero no afectan a las propiedades funcionales del polipéptido codificado, son bien conocidas en la técnica. Por lo tanto, un codón para el aminoácido alanina, un aminoácido hidrófobo, puede sustituirse por un codón que codifica otro resto menos
10 hidrófobo, tal como glicina, o un resto más hidrófobo, tal como valina, leucina o isoleucina. De un modo similar, los cambios que producen la sustitución de un resto con carga negativa por otro, tal como ácido aspártico por ácido glutámico, o un resto con carga positiva por otro, tal como lisina por arginina, también se puede esperar que produzcan un producto funcionalmente equivalente. Tampoco se esperaría que los
15 cambios de nucleótidos que dan lugar a la alteración de las porciones N-terminal and C-terminal de la molécula polipeptídica alteraran la actividad del polipéptido. Cada una de las modificaciones propuestas está muy bien dentro de la experiencia en la técnica, como también lo está la determinación de la retención de la actividad biológica de los productos codificados.

Los polipéptidos de la invención también se pueden alterar de varias formas, que incluyen sustituciones, deleciones, truncamientos e inserciones de aminoácidos. Se pueden crear nuevas proteínas que posean propiedades de interés mediante la combinación de elementos y fragmentos de proteínas de la presente invención, así como con otras proteínas. Los procedimientos para dichas manipulaciones se conocen
20 en general en la técnica. Por lo tanto, los genes y las secuencias nucleotídicas de la invención incluyen tanto las secuencias de origen natural como las formas mutantes. Asimismo, las proteínas de la invención abarcan proteínas de origen natural, así como variaciones y formas modificadas de las mismas. Dichas variantes seguirán poseyendo las actividades modificadas deseadas del virus de la fiebre aftosa parental.
25 Las mutaciones que se realizarán en el ADN que codifica la variante no deben colocar la secuencia fuera del marco de lectura y, preferentemente, no crearán regiones complementarias que pudieran producir una estructura de ARNm secundaria.

Los procedimientos para cultivar y purificar los antígenos adecuados para la presente invención son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, filtración
35 en fibra hueca y precipitación en PEG. Estos procedimientos dan composiciones

antigénicas diferentes. Por ejemplo, en la precipitación en PEG, la composición antigénica carece de proteínas no estructurales. En otros procedimientos, tales como, por ejemplo, filtración en fibra hueca, la composición antigénica contiene proteínas de la fiebre aftosa tanto estructurales como no estructurales. De acuerdo con lo anterior,

5 en algunas realizaciones, el antígeno de la fiebre aftosa comprende proteínas estructurales. En otras realizaciones, tales como, por ejemplo, cuando el antígeno de la fiebre aftosa se prepara mediante filtración en fibra hueca, el antígeno de la fiebre aftosa comprende proteínas tanto estructurales como no estructurales, en particular la proteína 3D.

10 Usando las plataformas de vacunas actuales, desprovistas de marcadores antigénicos para diferenciar los animales vacunados de los infectados, es conveniente eliminar las proteínas no estructurales, ya que sigue siendo deseable debido a que la presencia de anticuerpos contra la proteína no estructural identifica a los animales infectados. No obstante, en el contexto de la plataforma FMDLL3B3D, la presencia de

15 proteínas no estructurales en la preparación antigénica no impide la diferenciación entre animales vacunados e infectados. Es en este contexto que la presente formulación de antígeno que incluye proteínas no estructurales y adyuvante proporciona tanto protección contra la enfermedad clínica a dosis menores que las formulaciones de antígeno purificado y también impide con mayor eficacia el

20 establecimiento de infecciones persistentes en rumiantes.

Composiciones

Las composiciones de la presente invención se pueden formular siguiendo el consenso aceptado para incluir vehículos adecuados para animales, incluidos seres

25 humanos, tales como tampones estándar, estabilizantes, diluyentes, conservantes y/o solubilizantes, y también se pueden formular para facilitar la liberación sostenida. Los diluyentes incluyen agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Aditivos para isotonicidad incluyen cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, entre otros. Los estabilizantes incluyen albúmina, entre otros. Las personas del oficio de

30 nivel medio conocen otros vehículos y aditivos adecuados, incluidos los que son particularmente útiles en la formulación de vacunas vivas modificadas, o estos serán evidentes para ellos. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 18^a ed., 1990, Mack Publishing, que se incorpora en el presente documento por referencia.

Las composiciones de la presente invención pueden comprender además uno

35 o más componentes inmunomoduladores tales como, por ejemplo, un adyuvante o

citocina adicional, entre otros. Ejemplos no limitantes de dichos adyuvantes adicionales que se pueden usar en la vacuna de la presente invención incluyen el sistema adyuvante RIBI (Ribi Inc., Hamilton, Mont.), adyuvantes completos o incompletos de Freund, copolímero de bloque (CytRx, Atlanta Ga.), QS-21 (Cambridge
5 Biotech Inc., Cambridge Mass.), SAFM (Chiron, Emeryville Calif.), adyuvante AMPHIGEN®, saponina, Quil A u otra fracción de saponina, monofosforil lípido A y adyuvante de lípido avridina-amina. Otros agentes inmunomoduladores que se pueden incluir en la vacuna incluyen, por ejemplo, una o más interleucinas, interferones u otras citocinas conocidas.

10 Las vías de administración para las composiciones adyuvantes incluyen administración parenteral, oral, oronasal, intranasal, intratraqueal, tópica, subcutánea, intramuscular, transcutánea, intradérmica, intraperitoneal, intraocular, intravenosa y lingual. Se puede usar cualquier dispositivo adecuado para administrar las composiciones, que incluye jeringas, goteros, dispositivos de inyección sin aguja,
15 parches y similares. La vía y el dispositivo seleccionado para su uso dependerán de la composición del adyuvante, el antígeno, y del sujeto, y son bien conocidos por las personas del oficio de nivel medio.

En vista de la elevada infectividad de la fiebre aftosa, las medidas que tienen que adoptarse para contener y/o eliminar el brote de fiebre aftosa están controladas
20 por las autoridades reguladoras, tales como, por ejemplo, los ministerios nacionales de agricultura y sancionados por organizaciones internacionales tales como la OIE (Oficina Internacional de Epizootias). Las medidas que tienen que adoptarse en relación con el brote pueden incluir, entre otros, paralización de los movimientos de los animales, controles eficaces del movimiento de los productos animales, que incluyen
25 leche, carne, piel etc., política de sacrificios (sacrificio de los animales del rebaño afectado y, si es adecuado, de los de otros rebaños que han estado expuestos a la infección por contacto directo entre animales o por contacto indirecto con el patógeno). A menudo, los animales de los rebaños vecinos son vacunados, y luego sacrificados.

Los inventores han descubierto, sorprendentemente, que determinadas
30 composiciones inmunogénicas descritas en el presente documento previenen la persistencia, que se define como la presencia o propagación de la fiebre aftosa durante más de 28 días después de la infección. En determinadas realizaciones, dichas composiciones inmunogénicas comprenden un componente antigénico y un componente adyuvante, en las que el componente adyuvante comprende (o consiste
35 esencialmente o consiste en) una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha

fase oleosa comprende al menos un 50 % en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis, y un polímero policatiónico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a al menos 6 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.

En determinadas realizaciones, el antígeno puede estar presente en la cantidad equivalente a 6-20 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, por ejemplo, 8-20, 10-20, 12-20, 14-20, 16-20, 18-20, 6-10, 6-12, 6-18, 8-12 o 8-10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis. La cantidad del oligonucleótido inmunoestimulante puede ser, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 µg por dosis. El polímero policatiónico puede estar presente en la cantidad de, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 mg por dosis.

Por lo tanto, la invención también proporciona un procedimiento de reducir la frecuencia de la persistencia de la fiebre aftosa en un rumiante infectado con la fiebre aftosa, que comprende administrar a dicho rumiante antes de la infección las composiciones inmunogénicas que comprenden un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde el componente adyuvante comprende (o consiste esencialmente o consiste en) una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos un 50 % en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis y un polímero policatiónico en la cantidad de 75-200 mg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a al menos 6 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.

En realizaciones diferentes, la cantidad del antígeno puede ser equivalente a 6-20 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, por ejemplo, 8-20, 10-20, 12-20, 14-20, 16-20, 18-20, 6-10, 6-12, 6-18, 8-12 o 8-10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis. La cantidad del oligonucleótido inmunoestimulante puede ser, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 µg por dosis. El polímero policatiónico puede estar presente en la cantidad de, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 mg por dosis.

La administración de estas composiciones inmunogénicas a rumiantes (por ejemplo, ganado vacuno, ovejas, camellos, etc.) permite el cambio en las prácticas de gestión de rebaños. En determinadas realizaciones, los miembros vacunados del rebaño no se sacrifican después de una sospecha de contacto con el virus de la fiebre

aftosa.

En realizaciones alternativas (o adicionales), los animales vacunados se mantienen en cuarentena durante un tiempo más corto. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los animales de los que se sospecha que han entrado en contacto con la fiebre aftosa se pueden mantener en cuarentena durante menos de 30 días, por ejemplo, 28 días o 29 días.

Adicionalmente, la designación de un área como zona de contención significa limitaciones severas de la prohibición del movimiento de los animales o productos animales de la zona de contención, generalmente 30 días o más. Por lo tanto, en determinadas realizaciones, los animales de los que se sospecha que han entrado en contacto con la fiebre aftosa se pueden mover desde la zona de contención en un plazo de menos de 30 días, por ejemplo, 28 días o 29 días desde la sospecha de contacto con la fiebre aftosa.

En las realizaciones en las que el componente antigénico abarca un antígeno de la fiebre aftosa modificada genéticamente, por ejemplo, como se ha descrito anteriormente, es posible diferenciar a los animales vacunados de los infectados. Por lo tanto, en realizaciones adicionales, los procedimientos de gestión del rebaño (o procedimiento de reducción de la frecuencia de la persistencia de la fiebre aftosa en un rumiante infectado con la fiebre aftosa).

En otras palabras, se pueden usar las composiciones inmunogénicas, en determinadas realizaciones que comprenden un componente antigénico y un componente adyuvante, en las que el componente adyuvante comprende (o consiste esencialmente o consiste en) una emulsión que contiene una fase oleosa, donde dicha fase oleosa comprende al menos el 50 % en v/v de dicha composición inmunogénica, un oligonucleótido inmunoestimulante en la cantidad de 75-200 µg por dosis; y el componente antigénico comprende un antígeno de la fiebre aftosa en la cantidad equivalente a al menos 6 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis para la gestión el rebaño, en donde, tras la sospecha del contacto con la infección por el virus de la fiebre aftosa, los miembros vacunados de dicho rebaño no se sacrifican; y/o se ponen en cuarentena durante 0-30 días después de la sospecha de contacto y/o se mueven lejos de las instalaciones infectadas en un plazo de 30 días desde la sospecha de contacto.

En realizaciones diferentes, la cantidad del antígeno puede ser equivalente a 6-20 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis, por ejemplo, 8-20, 10-20, 12-20, 14-20, 16-20, 18-20, 6-10, 6-12, 6-18, 8-12 o 8-10 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.

La cantidad del oligonucleótido inmunoestimulante puede ser, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 µg por dosis. El polímero policatiónico puede estar presente en la cantidad de, por ejemplo, 75-100, 75-125, 75-150, 75-150, 100-200, 100-150, 125-200, 125-175 o 125-150 mg por dosis.

5 La invención se describirá adicionalmente en los siguientes ejemplos no limitantes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de antígenos

10 Se usaron dos procedimientos para preparar los antígenos: filtración en fibra hueca y precipitación en PEG.

Los procedimientos de precipitación en PEG (polietilenglicol) se conocen en la técnica. En síntesis, se infectaron células BHK-21 con el virus de la fiebre aftosa. Después (24-36 h después) se lisaron las células mediante congelación-descongelación y el lisado celular se clarificó de residuos celulares mediante
15 centrifugación a baja velocidad (500 x g). Se añadió PEG (8 % p/v) al sobrenadante que contiene proteínas tanto estructurales como no estructurales. La mezcla se incubó durante 12-18 horas a 4 °C. Durante esta incubación, las partículas de la fiebre aftosa se asocian con el PEG. El antígeno se recuperó mediante centrifugación a 16.000 xg
20 y se recogió el sedimento precipitado que contiene PEG y virus. Se descartó el sobrenadante, que contiene proteínas no estructurales celulares y virales. El sedimento, al que están unidas las partículas víricas, se lavó después con pequeños volúmenes de tampón para eluir las partículas de la fiebre aftosa del PEG.

Un procedimiento adicional descrito en el presente documento se basa en la
25 concentración de fibra hueca de los sobrenadantes del cultivo de la fiebre aftosa. Las etapas de este procedimiento consiste en la disposición de la filtración sucesiva para eliminar primero los restos celulares y el material grande de los cultivos (células BHK-21 infectadas por el virus de la fiebre aftosa y lisadas mediante congelación-descongelación). El material del cultivo se bombeó sucesivamente a través de un filtro de cápsula de 10 µm, un filtro de cápsula de 4,5 µm, después, finalmente, a través de
30 un filtro de 0,8 µm/0,2 µm. Este filtrado se concentró después usando un cartucho de ultrafiltración en fibra hueca que permite que las partículas menores de 0,01 µm fluyan a través de la membrana. Las partículas de la fiebre aftosa y muchas proteínas no estructurales permanecen en el circuito de la columna, mientras que las proteínas
35 líquidas y más pequeñas atraviesan la membrana hacia los residuos. El circuito de la

columna se ejecutó hasta que el concentrado alcanza el volumen deseado, normalmente a diez veces la concentración.

La Figura 1 es una transferencia de tipo Western que ilustra la diferencia en la calidad entre los antígenos precipitados en PEG y concentrados en fibra hueca. El
5 antígeno concentrado en fibra hueca contiene grandes cantidades de proteínas estructurales y no estructurales, como se ilustra en esta figura mediante tinción en transferencia de tipo Western usando un anticuerpo específico de la proteína 3D, las proteínas no estructurales de la fiebre aftosa más grandes y el anticuerpo específico de la proteína de la cápside (proteína estructural). Por el contrario, los antígenos
10 precipitados en PEG (calle 9) contenían proteína estructural pero no contenían niveles detectables de la proteína 3D.

Ejemplo 2. Efectos de las vacunas contra la fiebre aftosa adyuvadas con TXO

15 *Animales y obtención de muestras*

En este estudio se usaron cabestros Holstein de seis a ocho meses de edad con un peso de 180-230 kg. Los animales carecían de anticuerpos reactivos contra la fiebre aftosa como se determinó mediante el ensayo ELISA de 3D antes de la vacunación, como se determinó luego a partir de las muestras de suero tomadas el día
20 0. Los 28 animales se juntaron en una estancia en una instalación de ensayos en animales BSL-3-Ag. Los animales recibieron una ración completa de pienso o cubos de alfalfa, con agua y bloques de sal disponibles *ad libitum*. Se aclimató a los animales cinco días a las instalaciones antes del día 0. Los animales fueron tratados previamente con Bovi-Shield GOLD® 5, Micotil® 300, Liquamycin®LA-200® y
25 Dectomax®. A cada grupo de tratamiento se asignaron grupos de animales (n=4 cada uno) con marcadores de orejas con números consecutivos.

No se documentaron acontecimientos adversos tras la vacunación.

Los tubos de sangre con separador de suero para obtener muestras de suero se recogieron los días 0 (antes de la vacunación), 4, 7, 14, 21 (antes de la exposición),
30 24, 28, 31 y 42 de todos los animales. Las muestras de suero se mantuvieron congeladas hasta el análisis de la presencia de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la fiebre aftosa en un ensayo de neutralización en suero (notificado como el recíproco de la última dilución en suero para neutralizar 100 DICT₅₀ del virus de la fiebre aftosa homólogo en el 50 % de los pocillos) o estudiar la respuesta anti-3Dpol
35 (por medio de un ensayo competitivo de inmunosorción ligado a enzimas).

Como recomienda la OIE ("Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals"), la exposición del ganado vacunado para determinar la eficacia de la vacuna se realizó mediante inoculación con aguja por vía lingual intradérmica (LID). A los 21 días de la vacunación se inoculó mediante LID a todos los animales vacunados y no expuestos previamente 10.000 DILB₅₀ (dosis infecciosa en la lengua bovina del 50 %) de la cepa A24 Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa homóloga dividida en 4 inoculaciones de 0,1 ml/cada uno con 2.500 DILB₅₀/0,1 ml. Se realizó un seguimiento de todos los animales durante 10 días después de la exposición para evaluar el desarrollo de la enfermedad clínica, expresado por fiebre, secreción nasal, salivación, pérdida de apetito y/o debilidad. La evaluación clínica para determinar la presencia de vesículas en la pezuña se realizó con sedación (xilazina administrada i.m. a 0,22 mg/kg para mantener la recumbencia esternal durante todo el procedimiento) el día 21 (antes de la inoculación) y los días 24, 28 y 31. El sedante se invirtió con tolazolina, i.v., a una dosis de 2 mg/kg.

15

Vacunas

Los antígenos se prepararon como se describe en el ejemplo 1. Las soluciones madre de antígeno contenían 5,51 µg/ml de antígeno preparadas mediante filtración en fibra hueca (Prep. A) o 10,26 µg/ml de antígeno preparadas mediante precipitación en PEG (Prep. B).

20

Los detalles de las composiciones inmunogénicas administradas a los animales e proporcionan en la Tabla 1. Cada grupo contenía cuatro animales.

Tabla 1. Diseño del estudio

Grupo	Antígeno	Cantidad/ 5 ml	Adyuvante/5 ml	Volumen inyectado, ml, i.m.
T01	Ninguno	N/A	PBS (control neg.)	5
T02	Virus de la fiebre aftosa (Prep. B)-Peg ppt.	8 µg	Aceite mineral ligero SPAN®80	5
T03	Virus de la fiebre aftosa (Prep. B)-PEG ppt.	2 µg	TWEEN®80	1,25
T04	Virus de la fiebre aftosa (Prep. B)-Peg ppt.	0,5 µg	DEAE Dextrano (100 mg); SEC ID N.º 8; pureza del 75 %: 100 µg	0,3125
T05	Virus de la fiebre aftosa (Prep. A) Filt. en fibra hueca.	8 µg		5
T06	Virus de la fiebre aftosa (Prep. A) Filt. en fibra hueca.	2 µg		1,25
T07	Virus de la fiebre aftosa (Prep. A) Filt. en fibra hueca.	0,5 µg		0,3125

25

Las composiciones inmunogénicas de los grupos T02 a T06 se homogeneizaron el día de la vacunación y se administraron a los animales el día 0.

La persistencia se midió como la presencia o ausencia de virus (ARN del virus de la fiebre aftosa y/o virus de la fiebre aftosa infecciosa) determinada usando aislamiento viral o rRT-PCR cuantitativa. Los cebadores usados para la rRT-PCR cuantitativa fueron los siguientes:

Directo (SEC ID N.º 28): GACAAAGGTTTTGTTCTTGGTCA

Inverso (SEC ID N.º 29): TGCGAGTCCTGCCACGGA

Sonda TaqMan: (indicador FAM, inactivador TAMRA, SEC ID N.º 30)
TCCTTTGCACGCCGTGGGAC

Los títulos neutralizantes en suero del virus de la fiebre aftosa se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2 – Títulos neutralizantes en suero

Tratamiento	Título neutralizante en suero		
	Día 0	Día 21	Día 42
T01	0,45 ^a	0,45 ^a	2,62 ^{ab}
T02	0,45 ^a	1,64 ^c	2,84 ^b
T03	0,45 ^a	0,90 ^b	2,39 ^{ab}
T04	0,45 ^a	0,76 ^b	2,74 ^{ab}
T05	0,45 ^a	1,55 ^c	2,28 ^a
T06	0,45 ^a	0,81 ^b	2,36 ^{ab}
T07	0,45 ^a	0,54 ^a	2,68 ^{ab}

^{a,b,c} Los grupos de tratamiento con la misma letra dentro de cada día no son significativamente diferentes a $\alpha=0,05$.

Los signos del virus de la fiebre aftosa se puntuaron como presencia (1) o ausencia (0) de vesículas en la pezuña, es decir la presencia de una vesícula en una única pezuña produjo la puntuación de 1, la presencia de vesículas en solo 2 pezuñas produjo una puntuación de 2 y vesículas en las 4 pezuñas produjeron una puntuación de 4. Una vez que un animal ha recibido una puntuación de 4, se consideró que tenía puntuación de 4 durante el estudio.

Las puntuaciones de animales individuales para cada pezuña y para cada día de examen se muestran en la Tabla 3. En la Tabla 4 se presenta un resumen de las puntuaciones de cada animal de acuerdo con si había alguna pezuña positiva.

Tabla 3 – Listado de animales individuales de la puntuación de las vesículas del

virus de la fiebre aftosa

		Día del estudio															
		21				24				28				31			
		Ubicación				Ubicación				Ubicación				Ubicación			
		DELANTERA IZQUIERDA	POSTERIOR IZQUIERDA	DELANTERA DERECHA	POSTERIOR DERECHA	DELANTERA IZQUIERDA	POSTERIOR IZQUIERDA	DELANTERA DERECHA	POSTERIOR DERECHA	DELANTERA IZQUIERDA	POSTERIOR IZQUIERDA	DELANTERA DERECHA	POSTERIOR DERECHA	DELANTERA IZQUIERDA	POSTERIOR IZQUIERDA	DELANTERA DERECHA	POSTERIOR DERECHA
Tratamiento	Animal																
T01	R14-84	0	0	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*
	R14-85	0	0	0	0	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
	R14-86	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*
	R14-87	0	0	0	0	1	1	1	1	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*	1*
T02	R14-72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-73	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-74	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-75	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T03	R14-76	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-77	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
	R14-78	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-79	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T04	R14-80	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-81	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-82	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-83	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T05	R14-60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-61	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-62	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-63	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T06	R14-64	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-65	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-66	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-67	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T07	R14-68	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	R14-71	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

*Puntuado automáticamente como '1' ya que todas las pezuñas para este animal tenían previamente vesículas en las cuatro pezuñas.

5 Tabla 4 – Puntuación de las vesículas del virus de la fiebre aftosa – Cualquier ubicación en pezuña positiva

		Día del estudio			
		21	24	28	31
Tratamiento	Animal				
T01	R14-84	No	Sí	Sí	Sí*
	R14-85	No	Sí	Sí*	Sí*

		Día del estudio			
		21	24	28	31
Tratamiento	Animal				
	R14-86	No	Sí	Sí	Sí*
	R14-87	No	Sí	Sí*	Sí*
T02	R14-72	No	No	No	No
	R14-73	No	No	No	No
	R14-74	No	No	No	No
	R14-75	No	No	No	No
T03	R14-76	No	No	No	No
	R14-77	No	Sí	Sí	Sí
	R14-78	No	No	No	No
	R14-79	No	No	No	No
T04	R14-80	No	No	No	No
	R14-81	No	No	No	No
	R14-82	No	No	No	No
	R14-83	No	No	No	No
T05	R14-60	No	No	No	No
	R14-61	No	No	No	No
	R14-62	No	No	No	No
	R14-63	No	No	No	No
T06	R14-64	No	No	No	No
	R14-65	No	No	No	No
	R14-66	No	No	No	No
	R14-67	No	No	No	No
T07	R14-68	No	No	No	No
	R14-69	No	No	No	No
	R14-70	No	No	No	No
	R14-71	No	No	No	No

*Puntuado automáticamente como “Sí” ya que todas las pezuñas para este animal tenían previamente vesículas en las cuatro pezuñas

5 Todos los animales en T01 (control negativo) exhibieron vesículas en las pezuñas desde el día 24. Los días 28 y 31, se encontró que todas las pezuñas en todos los animales T01 tenían vesículas. Por el contrario se observó protección completa (es decir, ausencia de vesículas en las pezuñas) para cada grupo a excepción de T03 (dosis de 2 µg del virus de la fiebre aftosa precipitados con PEG), en donde un animal (R14-77) recibió la puntuación de 1 los días 24, 28 y 31. Los efectos de las composiciones inmunogénicas analizadas sobre la infección persistente se ilustran en las Tablas 5 y 6. La persistencia se definió como la presencia de virus infecciosos o ARN viral en el fluido esofágico – faríngeo (obtenido usando una copa “Probang”) 28 días después de la exposición (día 49 después de la vacunación, como

10

se muestra en las tablas 5 y 6). En la Tabla 5 se muestran los resultados de la rRT-PCR cuantitativa para animales individuales y las medias de mínimos cuadrados retrotransformadas por grupo de tratamiento del número de copias del ARN del virus de la fiebre aftosa por mol de las muestras de probang. En la Tabla 6, los resultados de los ensayos de aislamiento del virus de las muestras probang se notificaron como positivos o negativos. Los valores inferiores a 1,87 en la tabla 5 se puntuaron como “negativos” debido al límite de detección del ensayo.

Tabla 5 – rRT-PCR Probang - Listado de animales individuales y medias por mínimos cuadrados retrotransformadas por grupo de tratamiento

		Día 38	Día 42	Día 49	Día 52
Número de tratamiento	Animal	Resultado del ensayo	Resultado del ensayo	Resultado del ensayo	Resultado del ensayo
T01	R14-84	4,29	4,72	<1,87	3,83
T01	R14-85	4,26	6,01	5,14	4,7
T01	R14-86	<1,87	3,62	<1,87	<1,87
T01	R14-87	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
Media del grupo		1,999	3,130	1,432	1,992
T02	R14-72	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T02	R14-73	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T02	R14-74	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T02	R14-75	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
Media del grupo		0,935	0,935	0,935	0,935
T03	R14-76	4,98	4,68	<1,87	<1,87
T03	R14-77	5,52	3,43	<1,87	<1,87
T03	R14-78	<1,87	4,35	<1,87	5,3
T03	R14-79	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
Media del grupo		2,214	2,843	0,935	1,443
T04	R14-80	<1,87	<1,87	4,88	4,59
T04	R14-81	5,08	4,01	3,98	4,65
T04	R14-82	<1,87	4,47	6,12	4,32
T04	R14-83	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
Media del grupo		1,427	1,990	3,247	3,047
T05	R14-60	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T05	R14-61	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T05	R14-62	4,75	<1,87	<1,87	<1,87
T05	R14-63	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
Media del grupo		1,404	0,935	0,935	0,935
T06	R14-64	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T06	R14-65	4,10	4,11	<1,87	3,39

Número de tratamiento	Animal	Día 38	Día 42	Día 49	Día 52
		Resultado del ensayo	Resultado del ensayo	Resultado del ensayo	Resultado del ensayo
T06	R14-66	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T06	R14-67	4,14	5,08	5,18	4,82
Media del grupo		1,963	2,067	1,434	1,944
T07	R14-68	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T07	R14-69	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T07	R14-70	<1,87	<1,87	<1,87	<1,87
T07	R14-71	5,34	5,46	4,49	3,7
Media del grupo		1,445	1,453	1,384	1,319

Tabla 6 – Aislamiento del virus en la muestra Probang – listado de animales individuales

		Día del estudio			
		38	42	49	52
Tratamiento	Animal				
T01	R14-84	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-85	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-86	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-87	Neg	Neg	Neg	Neg
T02	R14-72	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-73	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-74	Neg	Pos	Neg	Neg
	R14-75	Neg	Neg	Neg	Neg
T03	R14-76	Pos	Pos	Neg	Pos
	R14-77	Pos	Pos	Neg	Neg
	R14-78	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-79	Neg	Neg	Neg	Neg
T04	R14-80	Pos	Neg	Pos	Pos
	R14-81	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-82	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-83	Pos	Pos	Pos	Pos
T05	R14-60	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-61	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-62	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-63	Neg	Neg	Neg	Neg
T06	R14-64	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-65	Pos	Pos	Pos	Pos
	R14-66	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-67	Pos	Pos	Pos	Pos
T07	R14-68	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-69	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-70	Neg	Neg	Neg	Neg
	R14-71	Pos	Pos	Pos	Pos

Para el grupo 1 (control salino), tres animales fueron positivos al menos una vez para el virus de la fiebre aftosa mediante rRT-PCR y dos animales fueron siempre positivos para el aislamiento del virus.

5 En el grupo T02, no se encontró nunca que ningún animal fuera portador del virus de la fiebre aftosa mediante rRT-PCR, pero se observó que un animal (R14-74) era positivo mediante el ensayo del aislamiento del virus en un único punto de tiempo solo (Día 42: día 21 tras la exposición) pero negativo después (días 49 y 52, indicativo de la ausencia de infección persistente. Los otros animales en T02 no portaban el virus de la fiebre aftosa detectable mediante rRT-PCR o mediante ensayo de
10 aislamiento del virus el día 38 y después.

En el grupo T03, un animal (R14-79) estaba completamente protegido frente a la infección por el virus de la fiebre aftosa, dos animales demostraron la presencia del virus de la fiebre aftosa (mediante rRT-PCR o mediante ensayo de aislamiento viral) tres o cuatro de los días de ensayo y un animal (R14-77) demostró presencia del virus
15 de la fiebre aftosa mediante ambos ensayos los días 38 y 42, pero no después.

En el grupo T04, los cuatro animales exhibieron persistencia del virus de la fiebre aftosa mediante uno o ambos ensayos hasta el día 52.

En el grupo T05, un animal (R14-62) demostró la presencia del virus únicamente el día 38 mediante rRT-PCR pero no mediante aislamiento del virus y el
20 virus no se detectó después mediante ninguno de los ensayos. El virus de la fiebre aftosa no se detectó ni mediante rRT-PCR ni mediante el ensayo de aislamiento viral en ningún momento para los otros tres animales en el grupo T05.

En el grupo T06, dos animales estaban protegidos completamente de la persistencia, mientras que los otros dos fueron positivos en la rRT-PCR o el ensayo de
25 aislamiento viral en cada punto de tiempo examinado.

En el grupo T07, tres de cuatro animales estaban protegidos completamente mientras que un animal (R14-71) dio positivo en la rRT-PCR y en el aislamiento del virus en cada punto de tiempo.

La Tabla 7 resume los resultados de los experimentos de persistencia. Se
30 consideró a los animales no persistentes si ni con el ensayo rRT-PCR ni con el ensayo de aislamiento viral se detectó el virus de la fiebre aftosa el día 49 (28 días después de la exposición) y el día 52 (31 días después de la exposición).

Tabla 7 Frecuencia de persistencia y no persistencia

Tratamiento	% Persistente	% No persistente
T01 (solución salina)	50	50
T02 (virus de la fiebre aftosa PEG ppt – 8 µg)	0	100
T02 (virus de la fiebre aftosa PEG ppt – 2 µg)	50	50
T02 (virus de la fiebre aftosa PEG ppt – 0,5 µg)	100	0
T05 (virus de la fiebre aftosa en fibra hueca- 8 µg)	0	100
T05 (virus de la fiebre aftosa en fibra hueca- 2 µg)	50	50
T05 (virus de la fiebre aftosa en fibra hueca- 0,5 µg)	25	75

Solo dos de los ocho animales a los que se administraron 8 µg de antígeno (grupos T02 and T05) no exhibieron nunca presencia de virus y solo fue por un día (uno cada uno los días 37 y 42). Los otros animales en estos grupos estaban completamente protegidos. Considerando que la presencia del virus no se detectó los días 28 ni 31 después de la invención, ninguno de los animales a los que se administraron 8 µg de antígeno se consideró infectado de forma persistente. Cinco de ocho animales a los que se administraron 2 µg de antígeno (grupos T03 y T06) exhibieron persistencia viral. Cuatro de ocho animales a los que se administraron 0,5 µg de antígeno (grupos T04 y T07) exhibieron persistencia.

En conjunto, estos resultados indican protección frente a la persistencia viral del virus de la fiebre aftosa en los animales a los que se administraron 8 µg de antígeno y también parece que la purificación del antígeno mediante filtración en fibra hueca es ventajosa en comparación con la precipitación en PEG. La principal diferencia entre las dos formulaciones antigénicas es la presencia de proteínas no estructurales además de las estructurales en la formulación de filtración en fibra hueca. Por lo tanto, sin desear quedar ligado a teoría alguna, parece que la calidad de la respuesta inmunitaria provocada por las vacunas en las que el antígeno contiene proteínas tanto estructurales como no estructurales, y en particular la proteína 3D, es más eficaz en la prevención de la persistencia del virus de la fiebre aftosa, como se ilustra en la Tabla 8.

Tabla 8. Efecto del procedimiento de preparación de antígenos sobre la respuesta inmunitaria.

Tratamiento	% Persistente	% No persistente
T01 (solución salina)	50 % (2 de 4)	50 % (2 de 4)
Prep. A (fibra hueca, grupos T05-T07 combinados)	25% (3 de 12)	75 % (9 de 12)
Prep. B (precipitación en PEG, grupos T02-T04 combinados)	50 % (6 de 12)	50 % (6 de 12)

Todas las publicaciones citadas en la presente memoria descriptiva, ya sean

publicaciones de patente como publicaciones que no son patentes, son indicativas del nivel de cualificación de las personas del oficio de nivel medio a la que pertenece la presente invención. Todas estas publicaciones se incorporan completamente en el presente documento por referencia en la misma medida que si cada publicación
5 individual estuviera indicada específica e individualmente como incorporada por referencia.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, debe entenderse
10 que se pueden realizar numerosas modificaciones en las realizaciones ilustrativas y que se pueden concebir otras organizaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se define en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición inmunogénica que comprende un componente antigénico y un componente adyuvante, en donde
 - a) el componente adyuvante comprende una emulsión que contiene aceite,
- 5 un oligonucleótido inmunoestimulante y al menos uno de:
 - i) un polímero policationico; o
 - ii) una fuente de aluminio; y
- b) el componente antigénico comprende 0,5 - 10 µg de la composición del virus de la fiebre aftosa por dosis.
- 10 2. La composición inmunogénica de la reivindicación 1, en donde:
 - a) dicho componente adyuvante comprende el polímero policationico,
 - b) dicho polímero policationico es dextrano dietilaminoetil (DEAE).
3. La composición inmunogénica de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el oligonucleótido inmunoestimulante comprende CpG.
- 15 4. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el oligonucleótido inmunoestimulante comprende al menos 15 nucleótidos contiguos de la SEC ID N.º 8.
5. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde dicha fase oleosa está presente en la cantidad de hasta 80 % en v/v de la
- 20 composición.
6. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la fase oleosa comprende 50,01 %-55 % en v/v de la composición.
7. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, que además comprende uno o más emulsionantes.
- 25 8. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el componente adyuvante comprende la SEC ID N.º 8 y dietilaminoetil (DEAE) dextrano.
9. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el DEAE dextrano está presente en la cantidad de 6-200 mg por dosis.
- 30 10. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el oligonucleótido inmunoestimulante está presente en la cantidad de 6-200 µg por dosis.
11. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde dicha composición del virus de la fiebre aftosa es una preparación de la cepa
- 35 Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa.

12. La composición inmunogénica de la reivindicación 11, en donde porque dicha cepa Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa está modificada mediante ingeniería genética.
13. La composición inmunogénica de la reivindicación 12, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa contiene una delección de la región de codificación líder (LL).
14. La composición inmunogénica de la reivindicación 12 o 13, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa contiene marcadores antigénicos negativos introducidos en una o las dos proteínas 3D^{pol} y 3B no estructurales del virus.
15. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, en donde dicha cepa Cruzeiro del virus de la fiebre aftosa es una proteína de la cápside heteróloga.
16. La composición inmunogénica de la reivindicación 15, en donde la cepa distinta a Cruzeiro se selecciona de Asia1, Turkey06, O1Campos, C3Indaial y A2001-Argentina.
17. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el componente antigénico comprende 0,5 - 6 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.
18. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el componente antigénico comprende 0,5 - 4 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.
19. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el componente antigénico comprende 0,5 - 2 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.
20. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde el componente antigénico comprende 0,5 - 1,5 µg del virus de la fiebre aftosa por dosis.
21. La composición inmunogénica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde la composición del virus de la fiebre aftosa comprende proteínas tanto estructurales como no estructurales de la fiebre aftosa.
22. Un procedimiento de tratamiento o prevención de la fiebre aftosa en un animal que lo necesita, que comprende administrar a dicho animal la composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-21
23. Un procedimiento de gestión del rebaño, que comprende administrar a cada miembro en dicho rebaño la composición inmunogénica de una cualquiera de las

reivindicaciones 1-16, en donde, en dicha composición,

- a) el componente antigénico comprende 6 - 10 μg de la composición del virus de la fiebre aftosa por dosis;
- b) el oligonucleótido inmunoestimulante comprende 75-200 μg por dosis;
- 5 c) el vehículo policatiónico comprende 75-200 mg por dosis,

y en donde, adicionalmente, después de la sospecha del contacto con infección de la fiebre aftosa, no se sacrifica a los miembros vacunados de dicho rebaño.

24. Un procedimiento de gestión del rebaño, que comprende administrar a cada miembro en dicho rebaño la composición inmunogénica de una cualquiera de las

10 reivindicaciones 1-16, en donde, en dicha composición

- a) el componente antigénico comprende 6 - 10 μg de la composición del virus de la fiebre aftosa por dosis;
- b) el oligonucleótido inmunoestimulante comprende 75-200 μg por dosis;
- c) el vehículo policatiónico comprende 75-200 mg por dosis,

15 y en donde, adicionalmente, después de la sospecha del contacto con infección de la fiebre aftosa, los miembros vacunados de dicho rebaño se ponen en cuarentena durante 0-30 días.

25. Un procedimiento de gestión del rebaño, que comprende administrar a cada miembro en dicho rebaño la composición inmunogénica de una cualquiera de las

20 reivindicaciones 1-16, en donde, en dicha composición

- a) el componente antigénico comprende 6 - 10 μg de la composición del virus de la fiebre aftosa por dosis;
- b) el oligonucleótido inmunoestimulante comprende 75-200 μg por dosis;
- c) el vehículo policatiónico comprende 75-200 mg por dosis,

25 y en donde, adicionalmente, después de la sospecha del contacto con infección de la fiebre aftosa, se trasladada a los miembros vacunados de dicho rebaño fuera de las instalaciones infectadas.

26. El procedimiento de reducir la frecuencia de la persistencia de la fiebre aftosa en un rumiante infectado con la fiebre aftosa, que comprende administrar a dicho rumiante antes de la infección la composición inmunogénica de una cualquiera de las

30 reivindicaciones 1-16, en donde, en dicha composición,

- a) el componente antigénico comprende 6 - 10 μg de la composición del virus de la fiebre aftosa por dosis;
- b) el oligonucleótido inmunoestimulante comprende 75-200 μg por dosis;
- 35 c) el vehículo policatiónico comprende 75-200 mg por dosis.

27. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-26, en donde no se sacrifica a los miembros vacunados del rebaño y se ponen en cuarentena durante 0-30 días.
28. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23-27, en donde el rebaño es un rebaño bovino.
- 5 29. El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 22-28, en donde la composición del virus de la fiebre aftosa se prepara mediante filtración en fibra hueca.

RESUMEN

- Se proporcionan composiciones para la prevención de la fiebre aftosa (FMD), que comprenden un componente antigénico en la cantidad equivalente a 0,5-20 µg de virus de la fiebre aftosa y un componente adyuvante que comprende aceite, un
- 5 oligonucleótido inmunoestimulante y un vehículo policationico. También se proporcionan procedimientos de uso de la composición, así como los procedimientos de reducir la persistencia de la fiebre aftosa.

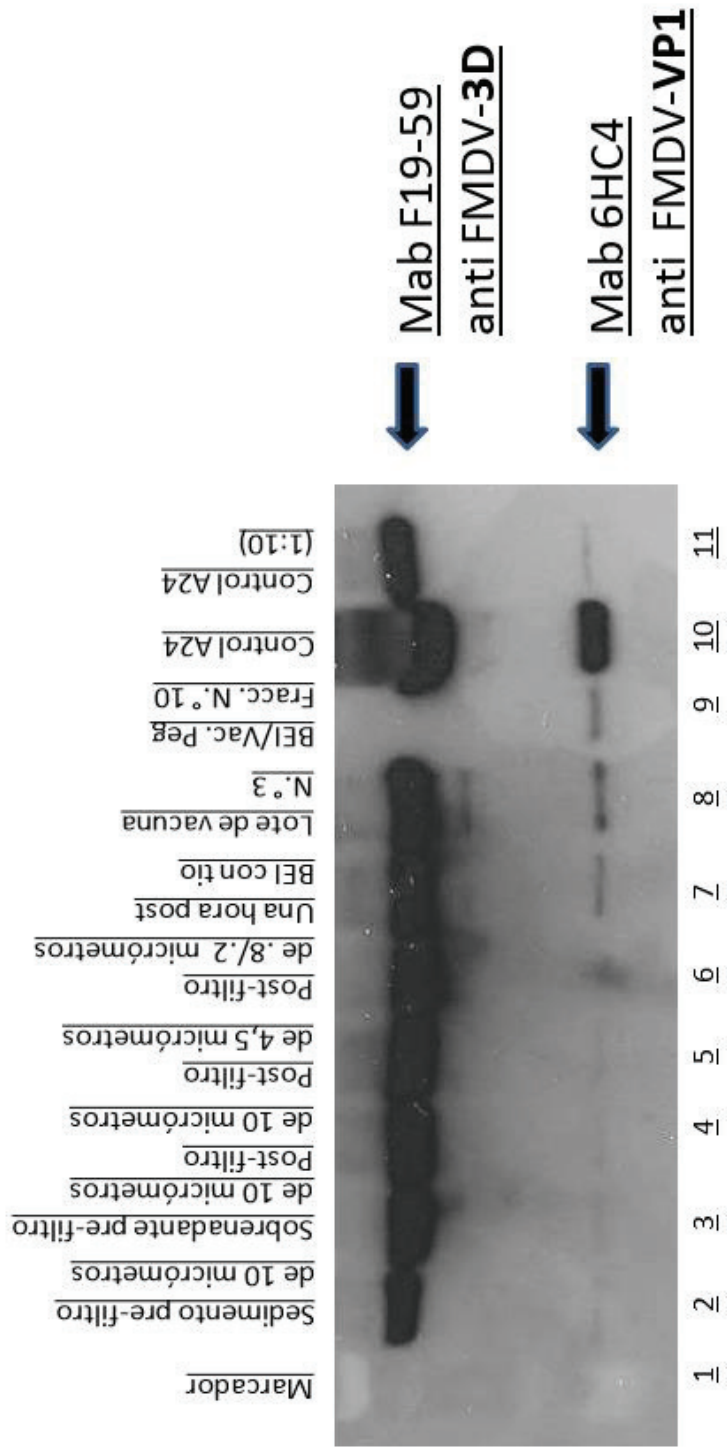


FIG. 1

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)
LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Dominowski, Paul Joseph
Hardham, John Morgan
Jackson, James Alan
Gay, Cyril Gerard
Rodriguez, Luis Leandro
Krug, Peter William
Rieder, Aida Elizabeth

<120> VACUNA CONTRA LA FIEBRE AFTOSA

<130> ZP000077

<160> 30

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<400> 1

tcgtcgacga tcggcgcgcg ccg

23

<210> 2

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<400> 2

tcgacgtcga tcggcgcgcg ccg

23

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<400> 3

tcgacgtcga tcggcgcgcg ccgt

24

<210> 4

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5'-iodo-2'-desoxiuridina

<400> 4

ncgacgtcga tcggcgcgcg ccg

23

<210> 5

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5'-iodo-2'-desoxiuridina

<400> 5

ncgacgtcga tcggcgcgcg ccgt

24

<210> 6

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<223> Oligonucleótido CpG

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5'-iodo-2'-desoxiuridina

<400> 6

ncgacgtcga tcggcgcgcg ccgt

24

<210> 7

<211> 23

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5'-Etil-2'-desoxiuridina

<400> 7

ncgacgtcga tcggcgcgcg ccg

23

<210> 8

<211> 24

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Oligonucleótido CpG

<220>

<221> misc_feature

<222> (1)..(1)

<223> 5'-iodo-2'-desoxiuridina

<400> 8

ncgtcgacga tcggcggccg ccgt

24

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<210> 9
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido CpG

 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (1)..(1)
 <223> 5'-iodo-2'-desoxiuridina

 <400> 9
 ncgtcgacga tcggcggccg ccgt 24

 <210> 10
 <211> 23
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> Oligonucleótido CpG

 <400> 10
 tcgtcgacga tcggcgcgcg ccg 23

 <210> 11
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>
 <223> ARN

 <400> 11
 uuguuguugu uguuguuguu 20

 <210> 12
 <211> 20
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

 <220>

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<223> ARN

<400> 12

uuuuuuuuuu uuuuuuuuu

20

<210> 13

<211> 19

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ARN

<400> 13

aaacgcucag ccaaagcag

19

<210> 14

<211> 21

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> ADN/ARN

<220>

<221> misc_feature

<222> (11)..(17)

<223> ribonucleótidos

<400> 14

tcgtcgtttt guuguguttt t

21

<210> 15

<211> 10867

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido de fusión: Virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 15

ggggccggcc aatccagtcc ggcgaccggc tcgcagaacc aatctggcaa cactggcagc

60

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

ataattaaca actactacat gcagcaatac cagaactcca tggacacaca gttgggagac	120
aatgccatca gtggaggctc caacgagggc tccacggaca caacttcaac acacacaacc	180
aacactcaaa acaatgactg gttctcgaag ctgccagtt cagcttttac cggctctgttc	240
ggtgcactgc tcgccgacaa gaagacagag gaaacgacac ttcttgagga ccgcatcctc	300
accacccgca acgggcacac cacctcgacg acccaatcga gtgtgggtgt cacacacggg	360
tactccacag aggaggacca cgttgctggg cccaacacat cgggcctgga gacgcgagt	420
gtgcaggcag agagattcta caaaaagtac ttgtttgact ggacaacgga caaggcattt	480
ggacacctgg aaaagctgga gctcccgtcc gaccaccacg gtgtctttgg acacttggtg	540
gactcgtacg cctatatgag aaatggctgg gatgttgagg tgtccgctgt tggcaaccag	600
ttcaacggcg ggtgcctcct ggtggccatg gtacctgaat ggaaggaatt tgacacacgg	660
gagaaatacc aactcacct tttcccgac cagtttatta gcccagaac taacatgact	720
gcccacatca cgggtccccta ctttggtgtg aacaggtatg atcagtacaa gaagcataag	780
ccctggacat tggttgtcat ggtcgtgtcg ccacttacgg tcaacaacac tagtgcggca	840
caaatcaagg tctacgcaa catagctccg acctatgttc acgtggccgg tgaactcccc	900
tcgaaagagg ggattttccc ggttgcatgt gcggacggtt acggaggatt ggtgacgaca	960
gacccgaaga cagctgacct tgcttatggc aaggtgtaca accgcctag gactaactac	1020
cctgggcgct tcaccaacct gttggacgtg gccgaagcgt gtcccacttt cctctgcttt	1080
gacgacggga aaccgtacgt caccacgcgg acggatgaca cccgactttt ggccaagttt	1140
gacctttccc ttgccgcaaa acatatgtcc aacacatacc tgtcagggat tgctcagtac	1200
tacacacagt actctggcac catcaatttg catttcatgt tcacaggttc cactgattca	1260
aaggcccgat acatggtggc ctacatccca cctgggggtg agacaccacc ggacacacct	1320
gaaagggctg cccactgcat tcacgtgaa tgggacactg gactaaactc caaattcact	1380
ttctcaatcc cgtacgtatc cgccgcggat tacgcgtaca cagcgtctga cacggcagaa	1440
acaatcaacg tacagggatg ggtctgcatc taccaaatta cacacgggaa ggctgaaaat	1500

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gacaccttgg tcgtgtcggg tagcgccggc aaagactttg agttgcgct cccgattgac	1560
ccccgccagc agaccaccgc taccggggaa tcagcagacc cggtcaccac caccgtggag	1620
aactacggcg gtgagacaca aatccagaga cgtcaccaca cggacattgg tttcatcatg	1680
gacagatttg tgaagatcca aagcttgagc ccaacacatg tcattgacct catgcagact	1740
caccaacacg gtctggtggg tgccttgctg cgtgcagcca cgtactactt ttctgacctg	1800
gaaattgttg tacggcacga aggcaatctg acctgggtgc ccaacggcgc ccctgaatca	1860
gccctgttga acaccagcaa cccactgcc tacaacaagg caccattcac gagactcgct	1920
ctcccctaca ctgcgccga ccgtgtgctg gcaacagtgt acaacgggac gagtaagtat	1980
gctgtgggtg gttcaggcag aagaggcgac atgggggtctc tcgcggcgcg agtcgtgaaa	2040
cagcttcctg cttcatTTaa ctacgggtgca atcaaggccg acgccatcca cgaacttctc	2100
gtgcgcatga aacgggccga gctctactgc cccagaccgc tgttggcaat agaggtgtct	2160
tcgcaagaca ggcacaagca aaagatcatt gcaccagcaa agcagcttct gaattttgac	2220
ctgcttaagc tagccggaga cgttgagtcc aaccctgggc ctttcttctt ctccgacgtt	2280
aggtcaaact tttccaagct ggtagacaca atcaaccaga tgcaggaaga catgtccaca	2340
aagcacggac ctgactTTaa ccggttggtg tccgcttttg aggagttggc cactggagtg	2400
aaagccatca ggaccggtct tgacgaggcc aagccctggg acaagcttat caagctcctg	2460
agccgcctgt cgtgcatggc cgctgtggca gcacggtcaa aggaccagct ctttgtggcc	2520
atcatgctgg ctgacaccgg tctcgagatt ctggacagca ctttcgtcgt gaagaagatc	2580
tccgactcgc tctccagtct cttccacgtg ccggcccccg tcttcagttt cggagccccg	2640
attctgttag ccgggttggt caaggtcgcc tcgagtttct tccggtccac gcccgaagac	2700
cttgagagag cagagaaaca gctcaaagca cgtgacatca acgacatttt cgccattctc	2760
aagaacggcg agtggctggg caaattgatc cttgccatcc gcgactggat caaggcatgg	2820
atagcctcag aagaaaagtt tgtcaccacg acagacttgg tacctagcat cttgaaaaa	2880
cagcaggacc tcaacgaccc aagcaagtac aaggaagcca aggagtggct cgacaacgcg	2940

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

cgccaagcgt gtttgaagag cgggaacgtc cacattgcc aacctgtgcaa agtggtcgcc	3000
ccggcaccca gcaggtcgag acccgagccc gtggtcgttt gcctccgtgg caagtccggt	3060
cagggcaaga gtttccttgc aaacgtgctc gcacaagcaa tctctaccca tttcactggc	3120
aggaccgatt cagtttggta ctgcccgcct gaccctgacc acttcgacgg ttacaaccaa	3180
cagactgtcg ttgtgatgga cgatttgggc cagaaccccg acggcaaaga cttcaagtac	3240
ttcgcccaaa tggtttcaac aacgggggttc atcccgccca tggcatcgct tgaggataaa	3300
ggcaaaccct tcaacagtaa ggtcatcata gcaaccacca acctgtactc gggcttcacc	3360
ccgaggacta tgggtgtgccc tgatgccctg aaccggaggt ttcactttga catcgacgtg	3420
agcgccaagg acgggtacaa aattaacaac aaattggaca tcatcaaagc acttgaagat	3480
actcacacca acccagtggc aatgtttcag tacgactgtg cctttctcaa cggcatggct	3540
gttgaaatga agagaatgca acaagatatg ttcaagcctc aaccaccctc tcagaacgtg	3600
taccaactgg ttcaagaggt gattgagcgg gtggagctcc acgagaaggt gtcgagccac	3660
ccgattttca aacagatctc aattccttcc caaaaatccg tgttgtactt cctcattgag	3720
aaaggacagc acgaggcagc aattgaattc tttagaggga tgggtgcacga ctccatcaag	3780
gaggagctcc ggccgctcat ccaacaaacc tcatttgtga aacgcgcttt taagcgctg	3840
aaggaaaact ttgagattgt tgccctatgt ctgaccctcc tggccaacat agtgatcatg	3900
atccgcgaaa ctcgcaagag acagaagatg gtggacgatg cagtgagtga gtacattgag	3960
agagcaaaca tcaccaccga cgacaagact cttgatgagg cggaaaagaa ccctctggaa	4020
accagcgggtg ccagcaccgt cggcttcaga gagagacctc tcccaggcca aaaggcgcgt	4080
aatgacgaga actccgagcc cgcccagcct gctgaagagc aaccacaagc tgaaggaccc	4140
tacgctggcc cgatggagag accagttaaa gttaaagtga aagcaaaagc cccggtcggt	4200
aaggaaggac cttacgaggg accggtgaag aagcctgttg ctttgaaagt gaaagctaag	4260
aacttgatcg tctactgagag tggtgcccca ccgaccgact tgcaaaagtt ggtcatgggc	4320
aacaccaagc ccgttgagct catccttgac gggaagacgg tagccatttg ctgtgctact	4380

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

ggagtttttcg gcactgctta cctcgtgcct cgtcatcttt tcgcagaaaa gtacgacaag	4440
atcatgtttgg acggcagagc catgacagat agtgactaca gagtgtttga gtttgagatt	4500
aaagtaaaag gacaggacat gctctcagac gctgcgctca ggggccggcc aatccagtcc	4560
ggcgaccggc tcgcagaacc aatctggcaa cactggcagc ataattaaca actactacat	4620
gcagcaatac cagaactcca tggacacaca gttgggagac aatgccatca gtggaggctc	4680
caacgagggc tccacggaca caacttcaac acacacaacc aacactcaaa acaatgactg	4740
gttctcgaag ctgccagtt cagcttttac cggctctgttc ggtgcactgc tcgccgacaa	4800
gaagacagag gaaacgacac ttcttgagga cgcctcctc accaccgcga acgggcacac	4860
cacctcgacg acccaatcga gtgtgggtgt cacacacggg tactccacag aggaggacca	4920
cgttgctggg cccaacacat cgggcctgga gacgcgagtg gtgcaggcag agagattcta	4980
caaaaagtac ttgtttgact ggacaacgga caaggcattt ggacacctgg aaaagctgga	5040
gctcccgtcc gaccaccacg gtgtcttttg acacttggtg gactcgtacg cctatatgag	5100
aaatggctgg gatgttgagg tgtccgctgt tggcaaccag ttcaacggcg ggtgcctcct	5160
ggtggccatg gtacctgaat ggaaggaatt tgacacacgg gagaaatacc aactcacct	5220
tttccgcac cagtttatta gcccagaac taacatgact gcccacatca cggttccccta	5280
ccttggtgtg aacaggtatg atcagtacaa gaagcataag ccctggacat tggttgtcat	5340
ggtcgtgtcg ccacttacgg tcaacaacac tagtgcgga caaatcaagg tctacgcaa	5400
catagctccg acctatgttc acgtggccgg tgaactcccc tcgaaagagg ggattttccc	5460
ggttgcatgt gcggacggtt acggaggatt ggtgacgaca gacccgaaga cagctgaccc	5520
tgcttatggc aaggtgtaca accgcctag gactaactac cctgggcgct tcaccaacct	5580
gttgacgtg gccgaagcgt gtcccacttt cctctgcttt gacgacggga aaccgtacgt	5640
caccacgcgg acggatgaca cccgactttt ggccaagttt gacctttccc ttgccgcaa	5700
acatatgtcc aacacatacc tgtcagggat tgctcagtac tacacacagt actctggcac	5760
catcaatttg catttcatgt tcacaggttc cactgattca aaggcccgat acatggtggc	5820

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

ctacatccca cctgggggtgg agacaccacc ggacacacct gaaagggctg cccactgcat	5880
tcacgctgaa tgggacactg gactaaactc caaattcact ttctcaatcc cgtacgtatc	5940
cgccgcggat tacgcgtaca cagcgtctga cacggcagaa acaatcaacg tacagggatg	6000
ggtctgcatc taccaaatta cacacgggaa ggctgaaaat gacaccttgg tcgtgtcggg	6060
tagcgccggc aaagactttg agttgcgcct cccgattgac ccccgccagc agaccaccgc	6120
taccggggaa tcagcagacc cggtcaccac caccgtggag aactacggcg gtgagacaca	6180
aatccagaga cgtcaccaca cggacattgg ttctcatcatg gacagatttg tgaagatcca	6240
aagcttgagc ccaacacatg tcattgacct catgcagact caccaacacg gtctgggtggg	6300
tgcccttgctg cgtgcagcca cgtactactt ttctgacctg gaaattgttg tacggcacga	6360
aggcaatctg acctgggtgc ccaacggcgc ccctgaatca gccctgttga acaccagcaa	6420
ccccactgcc tacaacaagg caccattcac gagactcgct ctcccctaca ctgcgccgca	6480
ccgtgtgctg gcaacagtgt acaacgggac gagtaagtat gctgtgggtg gttcaggcag	6540
aagaggcgac atgggggtctc tcgcggcgcg agtcgtgaaa cagcttcctg cttcatttaa	6600
ctacggtgca atcaaggccg acgccatcca cgaacttctc gtgcgcatga aacgggccga	6660
gctctactgc cccagaccgc tggtggcaat agagggtgtct tcgcaagaca ggcacaagca	6720
aaagatcatt gcaccagcaa agcagcttct gaattttgac ctgcttaagc tagccggaga	6780
cgttgagtcc aaccctgggc ctttcttctt ctccgacgtt aggtcaaact tttccaagct	6840
ggtagacaca atcaaccaga tgcaggaaga catgtccaca aagcacggac ctgactttaa	6900
ccggttggtg tccgcttttg aggagtggc cactggagtg aaagccatca ggaccggtct	6960
tgacgaggcc aagccctggt acaagcttat caagctcctg agccgcctgt cgtgcatggc	7020
cgctgtggca gcacggtcaa aggaccagc cttgttgcc atcatgctgg ctgacaccgg	7080
tctcgagatt ctggacagca cttcgtcgt gaagaagatc tccgactcgc tctccagtct	7140
cttcacgtg ccggcccccgc tcttcagttt cggagccccg attctgttag ccgggttggt	7200
caaggtcgcc tcgagtttct tccggtccac gcccgaagac cttgagagag cagagaaaca	7260

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gctcaaagca cgtgacatca acgacatttt cgccattctc aagaacggcg agtggctggt	7320
caaattgatc cttgccatcc gcgactggat caaggcatgg atagcctcag aagaaaagtt	7380
tgtcaccacg acagacttgg tacctagcat ccttgaaaaa cagcaggacc tcaacgaccc	7440
aagcaagtac aaggaagcca aggagtggct cgacaacgcg cgccaagcgt gtttgaagag	7500
cgggaacgtc cacattgcca acctgtgcaa agtggctgcc ccggcaccca gcaggctcgag	7560
acccgagccc gtggctgttt gcctccgtgg caagtccggt cagggaaga gtttccttgc	7620
aaacgtgctc gcacaagcaa tctctaccca tttactggc aggaccgatt cagtttggtgta	7680
ctgcccgcct gaccctgacc acttcgacgg ttacaaccaa cagactgtcg ttgtgatgga	7740
cgatttgggc cagaaccccg acggcaaaga cttcaagtac ttgccccaaa tggtttcaac	7800
aacggggttc atcccgccca tggcatcgct tgaggataaa ggcaaaccct tcaacagtaa	7860
ggtcatcata gcaaccacca acctgtactc gggcttcacc ccgaggacta tgggtgtgccc	7920
tgatgccctg aaccggaggt ttcactttga catcgacgtg agcgccaagg acgggtacaa	7980
aattaacaac aaattggaca tcatcaaagc acttgaagat actcacacca acccagtggc	8040
aatgtttcag tacgactgtg cccttctcaa cggcatggct gttgaaatga agagaatgca	8100
acaagatatg ttcaagcctc aaccaccctc tcagaacgtg taccaactgg ttcaagaggt	8160
gattgagcgg gtggagctcc acgagaaggt gtcgagccac ccgattttca aacagatctc	8220
aattccttcc caaaaatccg tgttgtactt cctcattgag aaaggacagc acgaggcagc	8280
aattgaattc tttagaggga tgggtgcacga ctccatcaag gaggagctcc ggccgctcat	8340
ccaacaaacc tcatttgtga aacgcgcttt taagcgctg aaggaaaact ttgagattgt	8400
tgccctatgt ctgaccctcc tggccaacat agtgatcatg atccgcgaaa ctcgcaagag	8460
acagaagatg gtggacgatg cagtgagtga gtacattgag agagcaaaca tcaccaccga	8520
cgacaagact cttgatgagg cggaaaagaa ccctctggaa accagcgggtg ccagcaccgt	8580
cggcttcaga gagagacctc tcccaggcca aaaggcgcgt aatgacgaga actccgagcc	8640
cgcccagcct gctgaagagc aaccacaagc tgaaggaccc tacgctggcc cgatggagag	8700

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

accagttaaa gttaaagtga aagcaaaagc cccggtcgtt aaggaaggac cttacgaggg	8760
accggtgaag aagcctgttg ctttgaaagt gaaagctaag aacttgatcg tctactgagag	8820
tggtgccccca ccgaccgact tgcaaaagtt ggtcatgggc aacaccaagc ccgttgagct	8880
catccttgac gggaagacgg tagccatttg ctgtgctact ggagttttcg gcactgctta	8940
cctcgtgcct cgtcatcttt tcgcagaaaa gtacgacaag atcatgttgg acggcagagc	9000
catgacagat agtgactaca gagtgtttga gtttgagatt aaagtaaaag gacaggacat	9060
gctctcagac gctgcgctca tggtgctcca ccgtgggaat cgcgtgagag acatcacgaa	9120
acactttcgt gacacagcaa gaatgaagaa aggcaccccc gtcgttggtg tgatcaacaa	9180
cgccgatgtc gggagactga ttttctctgg tgaagccctt acctacaagg acattgtagt	9240
gtgcatggat ggagacacca tgcctgggct ctttgcctac aaagccgcaa ccaaggctgg	9300
ttattgcgga ggagccgtcc tcgctaagga cggggctgac acgttcatcg ttggcaccca	9360
ctccgctgga ggcaatggcg ttggatactg ctcttgcggt tccaggtcca tgcttctcaa	9420
gatgaaggca cacgttgacc ccgaaccaca ccacgagggg ttgattgttg acaccagaga	9480
tgtggaagag cgcgttcacg tgatgcgcaa aaccaagctt gcacccaccg ttgcgtacgg	9540
tgtgttccgt cctgagttcg ggcctgccgc cttgtccaac aaggacccgc gcctgaacga	9600
cgggtgttgct ctcgacgaag tcatcttctc caaacacaag ggagacacaa agatgtctga	9660
ggaagacaaa gcgctgttcc gccgctgtgc tgctgactac gcgtcacgcc tgcacagcgt	9720
gttggggtacg gcaaattgcc cactgagcat ctacgaggca attaaaggcg ttgatggact	9780
cgacgcaatg gaaccagaca ccgcacccgg cctcccctgg gcactccagg ggaagcgccg	9840
tggcgcgctc atcgacttcg agaacggcac tgttggaccc gaagttgagg ctgccttgaa	9900
gctcatggag aaaagagaat acaagtttgc ttgccaaacc ttctgaagg acgagattcg	9960
cccgatggag aaagtacgtg ccggttaagac tcgcattgtc gacgtcctac ctgttgaaca	10020
catcctctac accaggatga tgattggcag attttgtgca caaatgcact caaacaacgg	10080
accccaaatt ggctcggcgg tcggttgtaa ccctgatgtt gattggcaaa gatttggcac	10140

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

acacttcgcc caatacagaa acgtgtggga tgtggactat tcggccttcg atgctaacca 10200
ctgcagtgac gccatgaaca tcatgtttga ggaagtgttt cgcacagaat tcgggttcca 10260
cccaaacgct gagtggatcc tgaagactct cgtgaacacg gaacacgcct atgagaacaa 10320
acgcatcact gttgaaggcg ggatgccatc tggttgttcc gcaacaagca tcatcaacac 10380
aattttgaac aacatctacg tgctctacgc tttgcgtaga cactatgagg gagttgagct 10440
ggacacttac accatgatct cttacggaga cgatatcgtg gtggcaagtg attacgattt 10500
ggactttgag gctctcaagc cccacttcaa atcccttggt caaaccatca ctccagctga 10560
caaaagcgac aaaggttttg ttcttggtca ctccattact gatgtcactt tcctcaaaag 10620
acatttcac atggattatg gaactgggtt ttacaaacct gtgatggcct caaagaccct 10680
tgaggctatc ctctcctttg cagccgtgg gaccatacag gagaagttga tctccgtggc 10740
aggactcgct gttcactctg gaccagacga gtaccggcgt ctcttcgagc cttttcaagg 10800
cctcttcgag attccaagct acagatcact ttacctgcgt tgggtgaacg ccgtgtgcgg 10860
cgacgca 10867

<210> 16
<211> 2109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Proteína de fusión: virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus
bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 16

Gly Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly
1 5 10 15

Asn Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn
20 25 30

Ser Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Glu	Gly	Ser	Thr	Asp	Thr	Thr	Ser	Thr	His	Thr	Thr	Asn	Thr	Gln	Asn	35	40	45
	50					55					60							
Asn	Asp	Trp	Phe	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Ser	Ala	Phe	Thr	Gly	Leu	Phe	65	70	75
															80			
Gly	Ala	Leu	Leu	Ala	Asp	Lys	Lys	Thr	Glu	Glu	Thr	Thr	Leu	Leu	Glu		85	90
															95			
Asp	Arg	Ile	Leu	Thr	Thr	Arg	Asn	Gly	His	Thr	Thr	Ser	Thr	Thr	Gln		100	105
															110			
Ser	Ser	Val	Gly	Val	Thr	His	Gly	Tyr	Ser	Thr	Glu	Glu	Asp	His	Val		115	120
															125			
Ala	Gly	Pro	Asn	Thr	Ser	Gly	Leu	Glu	Thr	Arg	Val	Val	Gln	Ala	Glu		130	135
															140			
Arg	Phe	Tyr	Lys	Lys	Tyr	Leu	Phe	Asp	Trp	Thr	Thr	Asp	Lys	Ala	Phe	145	150	155
															160			
Gly	His	Leu	Glu	Lys	Leu	Glu	Leu	Pro	Ser	Asp	His	His	Gly	Val	Phe		165	170
															175			
Gly	His	Leu	Val	Asp	Ser	Tyr	Ala	Tyr	Met	Arg	Asn	Gly	Trp	Asp	Val		180	185
															190			
Glu	Val	Ser	Ala	Val	Gly	Asn	Gln	Phe	Asn	Gly	Gly	Cys	Leu	Leu	Val		195	200
															205			
Ala	Met	Val	Pro	Glu	Trp	Lys	Glu	Phe	Asp	Thr	Arg	Glu	Lys	Tyr	Gln		210	215
															220			
Leu	Thr	Leu	Phe	Pro	His	Gln	Phe	Ile	Ser	Pro	Arg	Thr	Asn	Met	Thr			

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

225		230		235		240											
Ala	His	Ile	Thr	Val	Pro	Tyr	Leu	Gly	Val	Asn	Arg	Tyr	Asp	Gln	Tyr		
				245					250					255			
Lys	Lys	His	Lys	Pro	Trp	Thr	Leu	Val	Val	Met	Val	Val	Ser	Pro	Leu		
			260					265					270				
Thr	Val	Asn	Asn	Thr	Ser	Ala	Ala	Gln	Ile	Lys	Val	Tyr	Ala	Asn	Ile		
		275					280					285					
Ala	Pro	Thr	Tyr	Val	His	Val	Ala	Gly	Glu	Leu	Pro	Ser	Lys	Glu	Gly		
	290					295					300						
Ile	Phe	Pro	Val	Ala	Cys	Ala	Asp	Gly	Tyr	Gly	Gly	Leu	Val	Thr	Thr		
305					310					315					320		
Asp	Pro	Lys	Thr	Ala	Asp	Pro	Ala	Tyr	Gly	Lys	Val	Tyr	Asn	Pro	Pro		
				325					330					335			
Arg	Thr	Asn	Tyr	Pro	Gly	Arg	Phe	Thr	Asn	Leu	Leu	Asp	Val	Ala	Glu		
		340						345					350				
Ala	Cys	Pro	Thr	Phe	Leu	Cys	Phe	Asp	Asp	Gly	Lys	Pro	Tyr	Val	Thr		
	355						360					365					
Thr	Arg	Thr	Asp	Asp	Thr	Arg	Leu	Leu	Ala	Lys	Phe	Asp	Leu	Ser	Leu		
	370					375					380						
Ala	Ala	Lys	His	Met	Ser	Asn	Thr	Tyr	Leu	Ser	Gly	Ile	Ala	Gln	Tyr		
385					390					395					400		
Tyr	Thr	Gln	Tyr	Ser	Gly	Thr	Ile	Asn	Leu	His	Phe	Met	Phe	Thr	Gly		
				405					410					415			
Ser	Thr	Asp	Ser	Lys	Ala	Arg	Tyr	Met	Val	Ala	Tyr	Ile	Pro	Pro	Gly		

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)
420 425 430

Val Glu Thr Pro Pro Asp Thr Pro Glu Arg Ala Ala His Cys Ile His
435 440 445

Ala Glu Trp Asp Thr Gly Leu Asn Ser Lys Phe Thr Phe Ser Ile Pro
450 455 460

Tyr Val Ser Ala Ala Asp Tyr Ala Tyr Thr Ala Ser Asp Thr Ala Glu
465 470 475 480

Thr Ile Asn Val Gln Gly Trp Val Cys Ile Tyr Gln Ile Thr His Gly
485 490 495

Lys Ala Glu Asn Asp Thr Leu Val Val Ser Val Ser Ala Gly Lys Asp
500 505 510

Phe Glu Leu Arg Leu Pro Ile Asp Pro Arg Gln Gln Thr Thr Ala Thr
515 520 525

Gly Glu Ser Ala Asp Pro Val Thr Thr Thr Val Glu Asn Tyr Gly Gly
530 535 540

Glu Thr Gln Ile Gln Arg Arg His His Thr Asp Ile Gly Phe Ile Met
545 550 555 560

Asp Arg Phe Val Lys Ile Gln Ser Leu Ser Pro Thr His Val Ile Asp
565 570 575

Leu Met Gln Thr His Gln His Gly Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ala
580 585 590

Ala Thr Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val Arg His Glu Gly
595 600 605

Asn Leu Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser Ala Leu Leu Asn

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

610

615

620

Thr Ser Asn Pro Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe Thr Arg Leu Ala
625 630 635 640

Leu Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly
645 650 655

Thr Ser Lys Tyr Ala Val Gly Gly Ser Gly Arg Arg Gly Asp Met Gly
660 665 670

Ser Leu Ala Ala Arg Val Val Lys Gln Leu Pro Ala Ser Phe Asn Tyr
675 680 685

Gly Ala Ile Lys Ala Asp Ala Ile His Glu Leu Leu Val Arg Met Lys
690 695 700

Arg Ala Glu Leu Tyr Cys Pro Arg Pro Leu Leu Ala Ile Glu Val Ser
705 710 715 720

Ser Gln Asp Arg His Lys Gln Lys Ile Ile Ala Pro Ala Lys Gln Leu
725 730 735

Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro
740 745 750

Gly Pro Phe Phe Phe Ser Asp Val Arg Ser Asn Phe Ser Lys Leu Val
755 760 765

Asp Thr Ile Asn Gln Met Gln Glu Asp Met Ser Thr Lys His Gly Pro
770 775 780

Asp Phe Asn Arg Leu Val Ser Ala Phe Glu Glu Leu Ala Thr Gly Val
785 790 795 800

Lys Ala Ile Arg Thr Gly Leu Asp Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Lys Leu

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)
805 810 815

Ile Lys Leu Leu Ser Arg Leu Ser Cys Met Ala Ala Val Ala Ala Arg
820 825 830

Ser Lys Asp Pro Val Leu Val Ala Ile Met Leu Ala Asp Thr Gly Leu
835 840 845

Glu Ile Leu Asp Ser Thr Phe Val Val Lys Lys Ile Ser Asp Ser Leu
850 855 860

Ser Ser Leu Phe His Val Pro Ala Pro Val Phe Ser Phe Gly Ala Pro
865 870 875 880

Ile Leu Leu Ala Gly Leu Val Lys Val Ala Ser Ser Phe Phe Arg Ser
885 890 895

Thr Pro Glu Asp Leu Glu Arg Ala Glu Lys Gln Leu Lys Ala Arg Asp
900 905 910

Ile Asn Asp Ile Phe Ala Ile Leu Lys Asn Gly Glu Trp Leu Val Lys
915 920 925

Leu Ile Leu Ala Ile Arg Asp Trp Ile Lys Ala Trp Ile Ala Ser Glu
930 935 940

Glu Lys Phe Val Thr Thr Thr Asp Leu Val Pro Ser Ile Leu Glu Lys
945 950 955 960

Gln Gln Asp Leu Asn Asp Pro Ser Lys Tyr Lys Glu Ala Lys Glu Trp
965 970 975

Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ala Cys Leu Lys Ser Gly Asn Val His Ile
980 985 990

Ala Asn Leu Cys Lys Val Val Ala Pro Ala Pro Ser Arg Ser Arg Pro

Glu Pro Val Val Val Cys Leu Arg Gly Lys Ser Gly Gln Gly Lys
1010 1015 1020

Ser Phe Leu Ala Asn Val Leu Ala Gln Ala Ile Ser Thr His Phe
1025 1030 1035

Thr Gly Arg Thr Asp Ser Val Trp Tyr Cys Pro Pro Asp Pro Asp
1040 1045 1050

His Phe Asp Gly Tyr Asn Gln Gln Thr Val Val Val Met Asp Asp
1055 1060 1065

Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Lys Asp Phe Lys Tyr Phe Ala Gln
1070 1075 1080

Met Val Ser Thr Thr Gly Phe Ile Pro Pro Met Ala Ser Leu Glu
1085 1090 1095

Asp Lys Gly Lys Pro Phe Asn Ser Lys Val Ile Ile Ala Thr Thr
1100 1105 1110

Asn Leu Tyr Ser Gly Phe Thr Pro Arg Thr Met Val Cys Pro Asp
1115 1120 1125

Ala Leu Asn Arg Arg Phe His Phe Asp Ile Asp Val Ser Ala Lys
1130 1135 1140

Asp Gly Tyr Lys Ile Asn Asn Lys Leu Asp Ile Ile Lys Ala Leu
1145 1150 1155

Glu Asp Thr His Thr Asn Pro Val Ala Met Phe Gln Tyr Asp Cys
1160 1165 1170

Ala Leu Leu Asn Gly Met Ala Val Glu Met Lys Arg Met Gln Gln

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

1175 1180 1185

Asp Met Phe Lys Pro Gln Pro Pro Leu Gln Asn Val Tyr Gln Leu
1190 1195 1200

Val Gln Glu Val Ile Glu Arg Val Glu Leu His Glu Lys Val Ser
1205 1210 1215

Ser His Pro Ile Phe Lys Gln Ile Ser Ile Pro Ser Gln Lys Ser
1220 1225 1230

Val Leu Tyr Phe Leu Ile Glu Lys Gly Gln His Glu Ala Ala Ile
1235 1240 1245

Glu Phe Phe Glu Gly Met Val His Asp Ser Ile Lys Glu Glu Leu
1250 1255 1260

Arg Pro Leu Ile Gln Gln Thr Ser Phe Val Lys Arg Ala Phe Lys
1265 1270 1275

Arg Leu Lys Glu Asn Phe Glu Ile Val Ala Leu Cys Leu Thr Leu
1280 1285 1290

Leu Ala Asn Ile Val Ile Met Ile Arg Glu Thr Arg Lys Arg Gln
1295 1300 1305

Lys Met Val Asp Asp Ala Val Ser Glu Tyr Ile Glu Arg Ala Asn
1310 1315 1320

Ile Thr Thr Asp Asp Lys Thr Leu Asp Glu Ala Glu Lys Asn Pro
1325 1330 1335

Leu Glu Thr Ser Gly Ala Ser Thr Val Gly Phe Arg Glu Arg Pro
1340 1345 1350

Leu Pro Gly Gln Lys Ala Arg Asn Asp Glu Asn Ser Glu Pro Ala

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

1355 1360 1365

Gln Pro Ala Glu Glu Gln Pro Gln Ala Glu Gly Pro Tyr Ala Gly
1370 1375 1380

Pro Met Glu Arg Pro Val Lys Val Lys Val Lys Ala Lys Ala Pro
1385 1390 1395

Val Val Lys Glu Gly Pro Tyr Glu Gly Pro Val Lys Lys Pro Val
1400 1405 1410

Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Leu Ile Val Thr Glu Ser Gly
1415 1420 1425

Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Leu Val Met Gly Asn Thr Lys
1430 1435 1440

Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr Val Ala Ile Cys Cys
1445 1450 1455

Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val Pro Arg His Leu
1460 1465 1470

Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly Arg Ala Met
1475 1480 1485

Thr Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys Val Lys
1490 1495 1500

Gly Gln Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His Arg
1505 1510 1515

Gly Asn Arg Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala
1520 1525 1530

Arg Met Lys Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Ile Asn Asn Ala

1535 1540 1545

Arg Arg Cys Ala Ala Asp Tyr Ala Ser Arg Leu His Ser Val Leu

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

1715 1720 1725

Gly Thr Ala Asn Ala Pro Leu Ser Ile Tyr Glu Ala Ile Lys Gly
1730 1735 1740

Val Asp Gly Leu Asp Ala Met Glu Pro Asp Thr Ala Pro Gly Leu
1745 1750 1755

Pro Trp Ala Leu Gln Gly Lys Arg Arg Gly Ala Leu Ile Asp Phe
1760 1765 1770

Glu Asn Gly Thr Val Gly Pro Glu Val Glu Ala Ala Leu Lys Leu
1775 1780 1785

Met Glu Lys Arg Glu Tyr Lys Phe Ala Cys Gln Thr Phe Leu Lys
1790 1795 1800

Asp Glu Ile Arg Pro Met Glu Lys Val Arg Ala Gly Lys Thr Arg
1805 1810 1815

Ile Val Asp Val Leu Pro Val Glu His Ile Leu Tyr Thr Arg Met
1820 1825 1830

Met Ile Gly Arg Phe Cys Ala Gln Met His Ser Asn Asn Gly Pro
1835 1840 1845

Gln Ile Gly Ser Ala Val Gly Cys Asn Pro Asp Val Asp Trp Gln
1850 1855 1860

Arg Phe Gly Thr His Phe Ala Gln Tyr Arg Asn Val Trp Asp Val
1865 1870 1875

Asp Tyr Ser Ala Phe Asp Ala Asn His Cys Ser Asp Ala Met Asn
1880 1885 1890

Ile Met Phe Glu Glu Val Phe Arg Thr Glu Phe Gly Phe His Pro

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

1895 1900 1905

Asn Ala Glu Trp Ile Leu Lys Thr Leu Val Asn Thr Glu His Ala
1910 1915 1920

Tyr Glu Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Gly Gly Met Pro Ser Gly
1925 1930 1935

Cys Ser Ala Thr Ser Ile Ile Asn Thr Ile Leu Asn Asn Ile Tyr
1940 1945 1950

Val Leu Tyr Ala Leu Arg Arg His Tyr Glu Gly Val Glu Leu Asp
1955 1960 1965

Thr Tyr Thr Met Ile Ser Tyr Gly Asp Asp Ile Val Val Ala Ser
1970 1975 1980

Asp Tyr Asp Leu Asp Phe Glu Ala Leu Lys Pro His Phe Lys Ser
1985 1990 1995

Leu Gly Gln Thr Ile Thr Pro Ala Asp Lys Ser Asp Lys Gly Phe
2000 2005 2010

Val Leu Gly His Ser Ile Thr Asp Val Thr Phe Leu Lys Arg His
2015 2020 2025

Phe His Met Asp Tyr Gly Thr Gly Phe Tyr Lys Pro Val Met Ala
2030 2035 2040

Ser Lys Thr Leu Glu Ala Ile Leu Ser Phe Ala Arg Arg Gly Thr
2045 2050 2055

Ile Gln Glu Lys Leu Ile Ser Val Ala Gly Leu Ala Val His Ser
2060 2065 2070

Gly Pro Asp Glu Tyr Arg Arg Leu Phe Glu Pro Phe Gln Gly Leu

Phe Glu Ile Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Tyr Leu Arg Trp Val Asn
2090 2095 2100

Ala Val Cys Gly Asp Ala
2105

<210> 17
<211> 6327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Nucleótido de fusión: virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus
bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 17
ggggccggcc aatccagtcc ggcgaccggc tcgcagaacc aatctggcaa cactggcagc 60
ataattaaca actactacat gcagcaatac cagaactcca tggacacaca gttgggagac 120
aatgccatca gtggaggctc caacgagggc tccacggaca caacttcaac acacacaacc 180
aacactcaaa acaatgactg gttctcgaag ctgccagtt cagcttttac cggctctgttc 240
ggtgcactgc tcgccgacaa gaagacagag gaaacgacac ttcttgagga ccgcatcctc 300
accacccgca acgggcacac cacctcgacg acccaatcga gtgtgggtgt cacacacggg 360
tactccacag aggaggacca cgttgctggg cccaacacat cgggcctgga gacgcgagtg 420
gtgcaggcag agagattcta caaaaagtac ttgtttgact ggacaacgga caaggcattt 480
ggacacctgg aaaagctgga gctcccgtcc gaccaccacg gtgtctttgg acacttggtg 540
gactcgtacg cctatatgag aaatggctgg gatgttgagg tgtccgctgt tggcaaccag 600
ttcaacggcg ggtgcctcct ggtggccatg gtacctgaat ggaaggaatt tgacacacgg 660
gagaaatacc aactcaccct tttccgcac cagtttatta gcccagaac taacatgact 720
gcccatca cgggtccccta ccttggtgtg aacaggtatg atcagtacaa gaagcataag 780
ccctggacat tggttgtcat ggtcgtgtcg ccacttacgg tcaacaacac tagtgcgga 840

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

caaatacaagg tctacgccaa catagctccg acctatgttc acgtggccgg tgaactcccc	900
tcgaaagagg ggattttccc ggttgcatgt gcggacggtt acggaggatt ggtgacgaca	960
gacccgaaga cagctgaccc tgcttatggc aaggtgtaca accgcctag gactaactac	1020
cctgggcgct tcaccaacct gttggacgtg gccgaagcgt gtcccacttt cctctgcttt	1080
gacgacggga aaccgtacgt caccacgcgg acggatgaca cccgactttt ggccaagttt	1140
gacctttccc ttgccgcaa acatatgtcc aacacatacc tgtcagggat tgctcagtac	1200
tacacacagt actctggcac catcaatttg catttcatgt tcacaggttc cactgattca	1260
aaggcccgat acatggtggc ctacatccca cctgggggtgg agacaccacc ggacacacct	1320
gaaagggctg cccactgcat tcacgtgaa tgggacactg gactaaactc caaattcact	1380
ttctcaatcc cgtacgtatc cgccgcggat tacgcgtaca cagcgtctga cacggcagaa	1440
acaatcaacg tacagggatg ggtctgcatc taccaaatta cacacgggaa ggctgaaaat	1500
gacaccttgg tcgtgtcggg tagcgccggc aaagactttg agttgcgcct cccgattgac	1560
ccccgccagc agaccaccgc taccggggaa tcagcagacc cggtcaccac caccgtggag	1620
aactacggcg gtgagacaca aatccagaga cgtcaccaca cggacattgg ttctcatcatg	1680
gacagatttg tgaagatcca aagcttgagc ccaacacatg tcattgacct catgcagact	1740
caccaacacg gtctggtggg tgccttgctg cgtgcagcca cgtactactt ttctgacctg	1800
gaaattgttg tacggcacga aggcaatctg acctgggtgc ccaacggcgc ccctgaatca	1860
gccctgttga acaccagcaa cccactgcc tacaacaagg caccattcac gagactcgct	1920
ctcccctaca ctgcgccgca ccgtgtgctg gcaacagtgt acaacgggac gagtaagtat	1980
gctgtgggtg gttcaggcag aagaggcgac atgggggtctc tcgcggcgcg agtcgtgaaa	2040
cagcttcctg cttcatttaa ctacggtgca atcaaggccg acgccatcca cgaacttctc	2100
gtgcgcatga aacgggccga gctctactgc ccagaccgc tgttggcaat agagggtgtct	2160
tcgcaagaca ggcaagca aaagatcatt gcaccagcaa agcagcttct gaattttgac	2220
ctgcttaagc tagccggaga cgttgagtcc aaccctgggc ctttcttctt ctccgacgtt	2280

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

aggtcaaact tttccaagct ggtagacaca atcaaccaga tgcaggaaga catgtccaca	2340
aagcacggac ctgactttaa ccggttggtg tccgcttttg aggagtggc cactggagtg	2400
aaagccatca ggaccggtct tgacgaggcc aagccctggt acaagcttat caagctcctg	2460
agccgcctgt cgtgcatggc cgctgtggca gcacgggtcaa aggaccagtg ccttgtggcc	2520
atcatgctgg ctgacaccgg tctcgagatt ctggacagca ccttcgtcgt gaagaagatc	2580
tccgactcgc tctccagtct cttccacgtg ccggcccccgc tcttcagttt cggagccccg	2640
attctgttag ccgggttggt caaggtcgcc tcgagtttct tccggtccac gcccgaagac	2700
cttgagagag cagagaaaca gctcaaagca cgtgacatca acgacatttt cgccattctc	2760
aagaacggcg agtggctggt caaattgatc cttgccatcc gcgactggat caaggcatgg	2820
atagcctcag aagaaaagtt tgtcaccacg acagacttgg tacctagcat ccttgaaaaa	2880
cagcaggacc tcaacgaccc aagcaagtac aaggaagcca aggagtggct cgacaacgcg	2940
cgccaagcgt gtttgaagag cggaacgtc cacattgcca acctgtgcaa agtggctgcc	3000
ccggcaccca gcaggtcgag acccgagccc gtggtcgttt gcctccgtgg caagtccggt	3060
cagggcaaga gtttccttgc aaacgtgctc gcacaagcaa tctctaccca tttactggc	3120
aggaccgatt cagtttggtg ctgcccgcct gaccctgacc acttcgacgg ttacaaccaa	3180
cagactgtcg ttgtgatgga cgatttgggc cagaaccccg acggcaaaga cttcaagtac	3240
ttcgcccaaa tggtttcaac aacggggttc atcccgccca tggcatcgct tgaggataaa	3300
ggcaaaccct tcaacagtaa ggtcatcata gcaaccacca acctgtactc gggcttcacc	3360
ccgaggacta tgggtgtgcc tgatgccctg aaccggaggt ttcactttga catcgacgtg	3420
agcgccaagg acgggtacaa aattaacaac aaattggaca tcatcaaagc acttgaagat	3480
actcacacca acccagtggc aatgtttcag tacgactgtg cctttctcaa cggcatggct	3540
gttgaaatga agagaatgca acaagatatg ttcaagcctc aaccaccctc tcagaacgtg	3600
taccaactgg ttcaagaggt gattgagcgg gtggagctcc acgagaaggt gtcgagccac	3660
ccgattttca aacagatctc aattccttcc caaaaatccg tgttgtactt cctcattgag	3720

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

aaaggacagc acgaggcagc aattgaattc tttgagggca tggcgcacga ctccatcaag	3780
gaggagctcc ggccgctcat ccaacaaacc tcatttgtga aacgcgcttt taagcgctg	3840
aaggaaaact ttgagattgt tgccctatgt ctgaccctcc tggccaacat agtgatcatg	3900
atccgcgaaa ctcgcaagag acagaagatg gtggacgatg cagtgagtga gtacattgag	3960
agagcaaaca tcaccaccga cgacaagact cttgatgagg cggaaaagaa ccctctggaa	4020
accagcgggtg ccagcaccgt cggcttcaga gagagacctc tcccaggcca aaaggcgcgt	4080
aatgacgaga actccgagcc cgcccagcct gctgaagagc aaccacaagc tgaaggaccc	4140
tacgctggcc cgatggagag acagaaacca ctgaaagtga aagcaaaagc cccggctcgtt	4200
aaggaaggac cttacgaggg accggtgaag aagcctgttg ctttgaaagt gaaagctaag	4260
aacttgatcg tctactgagag tggcgtccca ccgaccgact tgcaaaagtt ggtcatgggc	4320
aacaccaagc ccgttgagct catccttgac gggaagacgg tagccatttg ctgtgctact	4380
ggagttttcg gcactgctta cctcgtgcct cgtcatcttt tcgcagaaaa gtacgacaag	4440
atcatgttgg acggcagagc catgacagat agtgactaca gagtgtttga gtttgagatt	4500
aaagtaaaag gacaggacat gctctcagac gctgcgctca tggcgtcca ccgtgggaat	4560
cgcgtgagag acatcacgaa acactttcgt gacacagcaa gaatgaagaa aggcaccccc	4620
gtcgttggtg tgatcaacaa cgccgatgtc gggagactga ttttctctgg tgaagccctt	4680
acctacaagg acattgtagt gtgcatggat ggagacacca tgcctgggct ctttgcctac	4740
aaagccgcaa ccaaggctgg ttattgcgga ggagccgtcc tcgctaagga cggggctgac	4800
acgttcatcg ttggcaccca ctccgctgga ggcaatggcg ttggatactg ctcttgcggt	4860
tccaggtcca tgcttctcaa gatgaaggca cacgttgacc ccgaaccaca ccacgagggg	4920
ttgattgttg acaccagaga tgtggaagag cgcgttcacg tgatgcgcaa aaccaagctt	4980
gcaccaccg ttgcgtacgg tgtgttccgt cctgagttcg ggcctgccgc cttgtccaac	5040
aaggacccgc gcctgaacga cgggtgtgtc ctcgacgaag tcatcttctc caaacacaag	5100
ggagacacaa agatgtctga ggaagacaaa gcgctgttcc gccgctgtgc tgctgactac	5160

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gcgtcacgcc tgcacagcgt gttgggtacg gcaaatgccc cactgagcat ctacgaggca	5220
attaaaggcg ttgatggact cgacgcaatg gaaccagaca ccgcacccgg cctcccctgg	5280
gcactccagg ggaagcgccg tggcgcgctc atcgacttcg agaacggcac tgttggaacc	5340
gaagttgagg ctgccttgaa gctcatggag aaaagagaat acaagtttgc ttgccaaacc	5400
ttcctgaagg acgagattcg cccgatggag aaagtacgtg ccggtgaagac tcgcattgtc	5460
gacgtcctac ctgttgaaca catcctctac accaggatga tgattggcag attttgtgca	5520
caaatgcact caaacaacgg accccaaatt ggctcggcgg tcggttgtaa ccctgatgtt	5580
gattggcaaa gatttggcac acacttcgcc caatacagaa acgtgtggga tgtggactat	5640
tcggccttcg atgctaacca ctgcagtgac gccatgaaca tcatgtttga ggaagtgttt	5700
cgcacagaat tcgggttcca cccaaacgct gagtggatcc tgaagactct cgtgaacacg	5760
gaacacgcct atgagaacaa acgcatcact gttgaaggcg ggatgccatc tggttgttcc	5820
gcaacaagca tcatcaacac aattttgaac aacatctacg tgctctacgc tttgcgtaga	5880
cactatgagg gagttgagct ggacacttac accatgatct cttacggaga cgatatcgtg	5940
gtggcaagtg attacgattt ggactttgag gctctcaagc cccacttcaa atcccttggt	6000
caaaccatca ctccagctga caaaagcgac aaaggttttg ttcttgggtca ctccattact	6060
gatgtcactt tcctcaaaag acacttcac atggattatg gaactgggtt ttacaaacct	6120
gtgatggcct caaagaccct tgaggctatc ctctcctttg cagccgtgg gaccatacag	6180
gagaagttga tctccgtggc aggactcgct gttcactctg gaccagacga gtaccggcgt	6240
ctcttcgagc cttttcaagg cctcttcgag attccaagct acagatcact ttacctgcgt	6300
tgggtgaacg ccgtgtgcgg cgacgca	6327

<210> 18
 <211> 2109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)
 <223> Proteína de fusión: virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus
 bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 18

Gly Ala Gly Gln Ser Ser Pro Ala Thr Gly Ser Gln Asn Gln Ser Gly
 1 5 10 15

Asn Thr Gly Ser Ile Ile Asn Asn Tyr Tyr Met Gln Gln Tyr Gln Asn
 20 25 30

Ser Met Asp Thr Gln Leu Gly Asp Asn Ala Ile Ser Gly Gly Ser Asn
 35 40 45

Glu Gly Ser Thr Asp Thr Thr Ser Thr His Thr Thr Asn Thr Gln Asn
 50 55 60

Asn Asp Trp Phe Ser Lys Leu Ala Ser Ser Ala Phe Thr Gly Leu Phe
 65 70 75 80

Gly Ala Leu Leu Ala Asp Lys Lys Thr Glu Glu Thr Thr Leu Leu Glu
 85 90 95

Asp Arg Ile Leu Thr Thr Arg Asn Gly His Thr Thr Ser Thr Thr Gln
 100 105 110

Ser Ser Val Gly Val Thr His Gly Tyr Ser Thr Glu Glu Asp His Val
 115 120 125

Ala Gly Pro Asn Thr Ser Gly Leu Glu Thr Arg Val Val Gln Ala Glu
 130 135 140

Arg Phe Tyr Lys Lys Tyr Leu Phe Asp Trp Thr Thr Asp Lys Ala Phe
 145 150 155 160

Gly His Leu Glu Lys Leu Glu Leu Pro Ser Asp His His Gly Val Phe
 165 170 175

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

Gly His Leu Val Asp Ser Tyr Ala Tyr Met Arg Asn Gly Trp Asp Val
180 185 190

Glu Val Ser Ala Val Gly Asn Gln Phe Asn Gly Gly Cys Leu Leu Val
195 200 205

Ala Met Val Pro Glu Trp Lys Glu Phe Asp Thr Arg Glu Lys Tyr Gln
210 215 220

Leu Thr Leu Phe Pro His Gln Phe Ile Ser Pro Arg Thr Asn Met Thr
225 230 235 240

Ala His Ile Thr Val Pro Tyr Leu Gly Val Asn Arg Tyr Asp Gln Tyr
245 250 255

Lys Lys His Lys Pro Trp Thr Leu Val Val Met Val Val Ser Pro Leu
260 265 270

Thr Val Asn Asn Thr Ser Ala Ala Gln Ile Lys Val Tyr Ala Asn Ile
275 280 285

Ala Pro Thr Tyr Val His Val Ala Gly Glu Leu Pro Ser Lys Glu Gly
290 295 300

Ile Phe Pro Val Ala Cys Ala Asp Gly Tyr Gly Gly Leu Val Thr Thr
305 310 315 320

Asp Pro Lys Thr Ala Asp Pro Ala Tyr Gly Lys Val Tyr Asn Pro Pro
325 330 335

Arg Thr Asn Tyr Pro Gly Arg Phe Thr Asn Leu Leu Asp Val Ala Glu
340 345 350

Ala Cys Pro Thr Phe Leu Cys Phe Asp Asp Gly Lys Pro Tyr Val Thr
355 360 365

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Thr	Arg	Thr	Asp	Asp	Thr	Arg	Leu	Leu	Ala	Lys	Phe	Asp	Leu	Ser	Leu	370	375	380	
Ala	Ala	Lys	His	Met	Ser	Asn	Thr	Tyr	Leu	Ser	Gly	Ile	Ala	Gln	Tyr	385	390	395	400
Tyr	Thr	Gln	Tyr	Ser	Gly	Thr	Ile	Asn	Leu	His	Phe	Met	Phe	Thr	Gly	405	410	415	
Ser	Thr	Asp	Ser	Lys	Ala	Arg	Tyr	Met	Val	Ala	Tyr	Ile	Pro	Pro	Gly	420	425	430	
Val	Glu	Thr	Pro	Pro	Asp	Thr	Pro	Glu	Arg	Ala	Ala	His	Cys	Ile	His	435	440	445	
Ala	Glu	Trp	Asp	Thr	Gly	Leu	Asn	Ser	Lys	Phe	Thr	Phe	Ser	Ile	Pro	450	455	460	
Tyr	Val	Ser	Ala	Ala	Asp	Tyr	Ala	Tyr	Thr	Ala	Ser	Asp	Thr	Ala	Glu	465	470	475	480
Thr	Ile	Asn	Val	Gln	Gly	Trp	Val	Cys	Ile	Tyr	Gln	Ile	Thr	His	Gly	485	490	495	
Lys	Ala	Glu	Asn	Asp	Thr	Leu	Val	Val	Ser	Val	Ser	Ala	Gly	Lys	Asp	500	505	510	
Phe	Glu	Leu	Arg	Leu	Pro	Ile	Asp	Pro	Arg	Gln	Gln	Thr	Thr	Ala	Thr	515	520	525	
Gly	Glu	Ser	Ala	Asp	Pro	Val	Thr	Thr	Thr	Val	Glu	Asn	Tyr	Gly	Gly	530	535	540	
Glu	Thr	Gln	Ile	Gln	Arg	Arg	His	His	Thr	Asp	Ile	Gly	Phe	Ile	Met	545	550	555	560

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Asp Arg Phe Val Lys Ile Gln Ser Leu Ser Pro Thr His Val Ile Asp
565 570 575

Leu Met Gln Thr His Gln His Gly Leu Val Gly Ala Leu Leu Arg Ala
580 585 590

Ala Thr Tyr Tyr Phe Ser Asp Leu Glu Ile Val Val Arg His Glu Gly
595 600 605

Asn Leu Thr Trp Val Pro Asn Gly Ala Pro Glu Ser Ala Leu Leu Asn
610 615 620

Thr Ser Asn Pro Thr Ala Tyr Asn Lys Ala Pro Phe Thr Arg Leu Ala
625 630 635 640

Leu Pro Tyr Thr Ala Pro His Arg Val Leu Ala Thr Val Tyr Asn Gly
645 650 655

Thr Ser Lys Tyr Ala Val Gly Gly Ser Gly Arg Arg Gly Asp Met Gly
660 665 670

Ser Leu Ala Ala Arg Val Val Lys Gln Leu Pro Ala Ser Phe Asn Tyr
675 680 685

Gly Ala Ile Lys Ala Asp Ala Ile His Glu Leu Leu Val Arg Met Lys
690 695 700

Arg Ala Glu Leu Tyr Cys Pro Arg Pro Leu Leu Ala Ile Glu Val Ser
705 710 715 720

Ser Gln Asp Arg His Lys Gln Lys Ile Ile Ala Pro Ala Lys Gln Leu
725 730 735

Leu Asn Phe Asp Leu Leu Lys Leu Ala Gly Asp Val Glu Ser Asn Pro
740 745 750

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

Gly Pro Phe Phe Phe Ser Asp Val Arg Ser Asn Phe Ser Lys Leu Val
755 760 765

Asp Thr Ile Asn Gln Met Gln Glu Asp Met Ser Thr Lys His Gly Pro
770 775 780

Asp Phe Asn Arg Leu Val Ser Ala Phe Glu Glu Leu Ala Thr Gly Val
785 790 795 800

Lys Ala Ile Arg Thr Gly Leu Asp Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Lys Leu
805 810 815

Ile Lys Leu Leu Ser Arg Leu Ser Cys Met Ala Ala Val Ala Ala Arg
820 825 830

Ser Lys Asp Pro Val Leu Val Ala Ile Met Leu Ala Asp Thr Gly Leu
835 840 845

Glu Ile Leu Asp Ser Thr Phe Val Val Lys Lys Ile Ser Asp Ser Leu
850 855 860

Ser Ser Leu Phe His Val Pro Ala Pro Val Phe Ser Phe Gly Ala Pro
865 870 875 880

Ile Leu Leu Ala Gly Leu Val Lys Val Ala Ser Ser Phe Phe Arg Ser
885 890 895

Thr Pro Glu Asp Leu Glu Arg Ala Glu Lys Gln Leu Lys Ala Arg Asp
900 905 910

Ile Asn Asp Ile Phe Ala Ile Leu Lys Asn Gly Glu Trp Leu Val Lys
915 920 925

Leu Ile Leu Ala Ile Arg Asp Trp Ile Lys Ala Trp Ile Ala Ser Glu
930 935 940

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

Glu Lys Phe Val Thr Thr Thr Asp Leu Val Pro Ser Ile Leu Glu Lys
945 950 955 960

Gln Gln Asp Leu Asn Asp Pro Ser Lys Tyr Lys Glu Ala Lys Glu Trp
965 970 975

Leu Asp Asn Ala Arg Gln Ala Cys Leu Lys Ser Gly Asn Val His Ile
980 985 990

Ala Asn Leu Cys Lys Val Val Ala Pro Ala Pro Ser Arg Ser Arg Pro
995 1000 1005

Glu Pro Val Val Val Cys Leu Arg Gly Lys Ser Gly Gln Gly Lys
1010 1015 1020

Ser Phe Leu Ala Asn Val Leu Ala Gln Ala Ile Ser Thr His Phe
1025 1030 1035

Thr Gly Arg Thr Asp Ser Val Trp Tyr Cys Pro Pro Asp Pro Asp
1040 1045 1050

His Phe Asp Gly Tyr Asn Gln Gln Thr Val Val Val Met Asp Asp
1055 1060 1065

Leu Gly Gln Asn Pro Asp Gly Lys Asp Phe Lys Tyr Phe Ala Gln
1070 1075 1080

Met Val Ser Thr Thr Gly Phe Ile Pro Pro Met Ala Ser Leu Glu
1085 1090 1095

Asp Lys Gly Lys Pro Phe Asn Ser Lys Val Ile Ile Ala Thr Thr
1100 1105 1110

Asn Leu Tyr Ser Gly Phe Thr Pro Arg Thr Met Val Cys Pro Asp
1115 1120 1125

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Ala Leu Asn Arg Arg Phe His Phe Asp Ile Asp Val Ser Ala Lys
1130 1135 1140

Asp Gly Tyr Lys Ile Asn Asn Lys Leu Asp Ile Ile Lys Ala Leu
1145 1150 1155

Glu Asp Thr His Thr Asn Pro Val Ala Met Phe Gln Tyr Asp Cys
1160 1165 1170

Ala Leu Leu Asn Gly Met Ala Val Glu Met Lys Arg Met Gln Gln
1175 1180 1185

Asp Met Phe Lys Pro Gln Pro Pro Leu Gln Asn Val Tyr Gln Leu
1190 1195 1200

Val Gln Glu Val Ile Glu Arg Val Glu Leu His Glu Lys Val Ser
1205 1210 1215

Ser His Pro Ile Phe Lys Gln Ile Ser Ile Pro Ser Gln Lys Ser
1220 1225 1230

Val Leu Tyr Phe Leu Ile Glu Lys Gly Gln His Glu Ala Ala Ile
1235 1240 1245

Glu Phe Phe Glu Gly Met Val His Asp Ser Ile Lys Glu Glu Leu
1250 1255 1260

Arg Pro Leu Ile Gln Gln Thr Ser Phe Val Lys Arg Ala Phe Lys
1265 1270 1275

Arg Leu Lys Glu Asn Phe Glu Ile Val Ala Leu Cys Leu Thr Leu
1280 1285 1290

Leu Ala Asn Ile Val Ile Met Ile Arg Glu Thr Arg Lys Arg Gln
1295 1300 1305

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Lys Met Val Asp Asp Ala Val Ser Glu Tyr Ile Glu Arg Ala Asn	1310	1315	1320
Ile Thr Thr Asp Asp Lys Thr Leu Asp Glu Ala Glu Lys Asn Pro	1325	1330	1335
Leu Glu Thr Ser Gly Ala Ser Thr Val Gly Phe Arg Glu Arg Pro	1340	1345	1350
Leu Pro Gly Gln Lys Ala Arg Asn Asp Glu Asn Ser Glu Pro Ala	1355	1360	1365
Gln Pro Ala Glu Glu Gln Pro Gln Ala Glu Gly Pro Tyr Ala Gly	1370	1375	1380
Pro Met Glu Arg Gln Lys Pro Leu Lys Val Lys Ala Lys Ala Pro	1385	1390	1395
Val Val Lys Glu Gly Pro Tyr Glu Gly Pro Val Lys Lys Pro Val	1400	1405	1410
Ala Leu Lys Val Lys Ala Lys Asn Leu Ile Val Thr Glu Ser Gly	1415	1420	1425
Ala Pro Pro Thr Asp Leu Gln Lys Leu Val Met Gly Asn Thr Lys	1430	1435	1440
Pro Val Glu Leu Ile Leu Asp Gly Lys Thr Val Ala Ile Cys Cys	1445	1450	1455
Ala Thr Gly Val Phe Gly Thr Ala Tyr Leu Val Pro Arg His Leu	1460	1465	1470
Phe Ala Glu Lys Tyr Asp Lys Ile Met Leu Asp Gly Arg Ala Met	1475	1480	1485

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Thr Asp Ser Asp Tyr Arg Val Phe Glu Phe Glu Ile Lys Val Lys
1490 1495 1500

Gly Gln Asp Met Leu Ser Asp Ala Ala Leu Met Val Leu His Arg
1505 1510 1515

Gly Asn Arg Val Arg Asp Ile Thr Lys His Phe Arg Asp Thr Ala
1520 1525 1530

Arg Met Lys Lys Gly Thr Pro Val Val Gly Val Ile Asn Asn Ala
1535 1540 1545

Asp Val Gly Arg Leu Ile Phe Ser Gly Glu Ala Leu Thr Tyr Lys
1550 1555 1560

Asp Ile Val Val Cys Met Asp Gly Asp Thr Met Pro Gly Leu Phe
1565 1570 1575

Ala Tyr Lys Ala Ala Thr Lys Ala Gly Tyr Cys Gly Gly Ala Val
1580 1585 1590

Leu Ala Lys Asp Gly Ala Asp Thr Phe Ile Val Gly Thr His Ser
1595 1600 1605

Ala Gly Gly Asn Gly Val Gly Tyr Cys Ser Cys Val Ser Arg Ser
1610 1615 1620

Met Leu Leu Lys Met Lys Ala His Val Asp Pro Glu Pro His His
1625 1630 1635

Glu Gly Leu Ile Val Asp Thr Arg Asp Val Glu Glu Arg Val His
1640 1645 1650

Val Met Arg Lys Thr Lys Leu Ala Pro Thr Val Ala Tyr Gly Val
1655 1660 1665

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Phe	Arg	Pro	Glu	Phe	Gly	Pro	Ala	Ala	Leu	Ser	Asn	Lys	Asp	Pro
1670						1675					1680			
Arg	Leu	Asn	Asp	Gly	Val	Val	Leu	Asp	Glu	Val	Ile	Phe	Ser	Lys
1685						1690					1695			
His	Lys	Gly	Asp	Thr	Lys	Met	Ser	Glu	Glu	Asp	Lys	Ala	Leu	Phe
1700						1705					1710			
Arg	Arg	Cys	Ala	Ala	Asp	Tyr	Ala	Ser	Arg	Leu	His	Ser	Val	Leu
1715						1720					1725			
Gly	Thr	Ala	Asn	Ala	Pro	Leu	Ser	Ile	Tyr	Glu	Ala	Ile	Lys	Gly
1730						1735					1740			
Val	Asp	Gly	Leu	Asp	Ala	Met	Glu	Pro	Asp	Thr	Ala	Pro	Gly	Leu
1745						1750					1755			
Pro	Trp	Ala	Leu	Gln	Gly	Lys	Arg	Arg	Gly	Ala	Leu	Ile	Asp	Phe
1760						1765					1770			
Glu	Asn	Gly	Thr	Val	Gly	Pro	Glu	Val	Glu	Ala	Ala	Leu	Lys	Leu
1775						1780					1785			
Met	Glu	Lys	Arg	Glu	Tyr	Lys	Phe	Ala	Cys	Gln	Thr	Phe	Leu	Lys
1790						1795					1800			
Asp	Glu	Ile	Arg	Pro	Met	Glu	Lys	Val	Arg	Ala	Gly	Lys	Thr	Arg
1805						1810					1815			
Ile	Val	Asp	Val	Leu	Pro	Val	Glu	His	Ile	Leu	Tyr	Thr	Arg	Met
1820						1825					1830			
Met	Ile	Gly	Arg	Phe	Cys	Ala	Gln	Met	His	Ser	Asn	Asn	Gly	Pro
1835						1840					1845			

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Gln Ile Gly Ser Ala Val Gly Cys Asn Pro Asp Val Asp Trp Gln
1850 1855 1860

Arg Phe Gly Thr His Phe Ala Gln Tyr Arg Asn Val Trp Asp Val
1865 1870 1875

Asp Tyr Ser Ala Phe Asp Ala Asn His Cys Ser Asp Ala Met Asn
1880 1885 1890

Ile Met Phe Glu Glu Val Phe Arg Thr Glu Phe Gly Phe His Pro
1895 1900 1905

Asn Ala Glu Trp Ile Leu Lys Thr Leu Val Asn Thr Glu His Ala
1910 1915 1920

Tyr Glu Asn Lys Arg Ile Thr Val Glu Gly Gly Met Pro Ser Gly
1925 1930 1935

Cys Ser Ala Thr Ser Ile Ile Asn Thr Ile Leu Asn Asn Ile Tyr
1940 1945 1950

Val Leu Tyr Ala Leu Arg Arg His Tyr Glu Gly Val Glu Leu Asp
1955 1960 1965

Thr Tyr Thr Met Ile Ser Tyr Gly Asp Asp Ile Val Val Ala Ser
1970 1975 1980

Asp Tyr Asp Leu Asp Phe Glu Ala Leu Lys Pro His Phe Lys Ser
1985 1990 1995

Leu Gly Gln Thr Ile Thr Pro Ala Asp Lys Ser Asp Lys Gly Phe
2000 2005 2010

Val Leu Gly His Ser Ile Thr Asp Val Thr Phe Leu Lys Arg His
2015 2020 2025

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

Phe His Met Asp Tyr Gly Thr Gly Phe Tyr Lys Pro Val Met Ala
2030 2035 2040

Ser Lys Thr Leu Glu Ala Ile Leu Ser Phe Ala Arg Arg Gly Thr
2045 2050 2055

Ile Gln Glu Lys Leu Ile Ser Val Ala Gly Leu Ala Val His Ser
2060 2065 2070

Gly Pro Asp Glu Tyr Arg Arg Leu Phe Glu Pro Phe Gln Gly Leu
2075 2080 2085

Phe Glu Ile Pro Ser Tyr Arg Ser Leu Tyr Leu Arg Trp Val Asn
2090 2095 2100

Ala Val Cys Gly Asp Ala
2105

<210> 19

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Virus de la fiebre aftosa

<400> 19

Gly Leu Ile Val Asp Thr Arg Asp Val Glu Glu Arg Val His Val Met
1 5 10 15

Arg Lys Thr Lys Leu Ala Pro Thr Val Ala His Gly Val Phe Asn Pro
20 25 30

Glu Phe Gly Pro Ala Ala Leu Ser
35 40

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<210> 20

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Virus de la fiebre aftosa

<400> 20

Gly	Leu	Ile	Val	Asp	Thr	Arg	Asp	Val	Glu	Glu	Arg	Val	His	Val	Met
1				5					10					15	

Arg	Lys	Thr	Lys	Leu	Ala	Pro	Thr	Val	Ala	Tyr	Gly	Val	Phe	Arg	Pro
			20					25					30		

Glu	Phe	Gly	Pro	Ala	Ala	Leu	Ser
		35				40	

<210> 21

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Virus de la fiebre aftosa

<400> 21

Gly	Pro	Tyr	Ala	Gly	Pro	Met	Glu	Arg	Gln	Lys	Pro	Leu	Lys	Val	Arg
1				5					10					15	

Ala	Lys	Ala	Pro	Val	Val	Lys	Glu
				20			

<210> 22

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Virus de la fiebre aftosa

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<400> 22

Gly	Pro	Tyr	Ala	Gly	Pro	Met	Glu	Pro	Val	Lys	Val	Leu	Lys	Val	Arg
1				5					10					15	

Ala	Lys	Ala	Pro	Val	Val	Lys	Glu
							20

<210> 23

<211> 7589

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido de fusión: virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 23

ttgaaagggg gcgctagggt ctcacccta gcatgccaac gacagtcccc gcgttgact	60
ccacactcac gttgtgcgtg cgcggagctc gatggactat cgttcaccca cctacagctg	120
gactcacggc accgtgtggc cacttggtg gattgtgcgg acgaacaccg cttgcgcttc	180
tcgcgtgacc ggtagtagt ctcaccacct tccgcccact tggttgtag cgctgtcttg	240
ggcactcctg ttggggggcg ttgacgctc cgcgagtttc cccgcacggc aactacggtg	300
atggggccgt accgcgcggg ctgatcgctt ggtgtgcttc ggctgtcacc cgaagcctac	360
ctttcacccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc cccccctaa gttctaccgt	420
cgttcccgac gtaaagggat gtaaccacaa gcttactacc gcctttcccg gcgttaaagg	480
gatgtaacca caagacttac cttcacccgg aagtaaaacg gcaacttcac acagttttgc	540
ccgttttcat gagaaatggg acgtctgcgc acgaaacgcg ccgtcgcttg aggaggactt	600
gtacaaacac gatctaagca ggtttcccca actgacacaa accgtgcaat ttgaaactcc	660
gcctgggctt tccaggtcta gaggggtgac gctttgtact gtgtttgact ccacgttcga	720
tccactggcg agtgtagta acaacactgc tgcttcgtag cggagcatga cggccgtggg	780
accccccccc ttggttaacaa ggaccacgg ggccaaaagc cacgtccgaa tggaccgctc	840

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

atgtgtgcaa acccagcaca gtagctttgt tgtgaaactc actttaaagt gacattgata	900
ctggtactca agcactggtg acaggctaag gatgcccttc aggtaccccg aggtaacacg	960
tgacactcgg gatctgagaa ggggaccggg gcttctataa aagcgcccg tttaaaaagc	1020
ttctatgtct gaataggtga cgggaggccg gcacctttct ttttaattaca ctggacttat	1080
gaacacaact gattgtttta tcgctttggt acacgctatc agagagatca gagcattttt	1140
cctaccacga gccacaggaa tgggggcccgg ccaatccagt ccggcaaccg ggtcacagaa	1200
ccaatctggc aacactggaa gcatcattaa caactactac atgcaacagt accagaattc	1260
catggacaca cagcttggtg acaacgctat tagcggagggt tccaacgaag gttccacgga	1320
taccacttcc acacacacaa acaacacca aaacaacgac tggttctcgc gcctggcaag	1380
ttctgcattc agtggctctt ttggtgcact tttggctgac aagaagacag aagagacaac	1440
tctgcttgaa gaccgcattc tcaccaccag gaacggccac acaacatcga cgacacagtc	1500
gagcgttggc gtaacatacg gttacgtgt ggccgaggac gcggtgtctg gaccaatac	1560
ctcgggtcta gagactcgtg ttcaacaggc agaacggttt ttcaagaaac acctgtttga	1620
ctggacaccg aacttggcat ttggacactg ttactacctg gaacttccca ctgaacacaa	1680
aggcgtgtac ggcagtctca tgggctcgtc cgcctacatg agaaatggat gggacataga	1740
ggtgactgct gttggaaacc aattcaacgg tggttgtctc cttgtcgcgc tcgtgccaga	1800
gctgaaggaa ctcgacacgc gacagaagta ccagctgacc ctctttcccc accagttcat	1860
caaccacgc accaacaatga cggcccacat caacgtgccg tacgtgggta tcaacaggta	1920
cgaccagtac gccctccaca agccgtggac gcttgtttgt atggtggtag cccactcac	1980
cgtcaaaaact ggtggttctg aacagatcaa ggtttacatg aatgcagcgc caacctacgt	2040
gcatgtggcg ggagagctgc cctcgaaaga gggaatagtt cccgtcgcgt gtgcggacgg	2100
ttacggcaac atggtgacca cggacccgaa gacggccgat ccagtttacg ggaaagtgtt	2160
caaccccccc aggacaaacc tccctgggcg cttcacgaac ttccttgatg ttgcggaggc	2220
atgtccaact ttcctccgct ttggagaagt accatttgtg aagacggtga actctggtga	2280

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

ccgcttgctg gccaaagttcg acgtgtccct cgctgcaggg cacatgtcca acacctactt	2340
ggctggcctg ggcgagtact acacacagta cagcggcacc atgaacgtcc acttcatgtt	2400
caccgggccc acggatgcta aagcccgata catggtggct tatgtccccc ctggcatgac	2460
accgcccacg gaccctgagc acgccgcaca ctgcattcac tctgagtggg atactggtct	2520
taactctaag tttaaccttt ccatacctta cctctctgct gctgactatg cctacactgc	2580
ttctgacgtg gcggagacca cgagtgtgca gggatgggtg tgtatctatc agatcaccca	2640
cggcaaggct gaggggagacg cactggctgt ttctgtcagc gccggcaaag actttgagtt	2700
tcgcttgctt gttgacgcac gccagcaaac caccaccact ggcgaatcag cagatccagt	2760
cacaaccacg gttgagaact atggaggaga gactcagaca gccagacggc ttcacactga	2820
cgctgccttc attcttgaca ggtttgtgaa actcactgct cccaagaaca tccaaaccct	2880
cgatctcatg cagatcccct cacacacgct gggttgagca ctacttcgtt ctgcgacgta	2940
ctactttctca gacctggagg tcgcgcttgt ccacacaggc ccggtcacct gggtgccccaa	3000
cggcgcgccc aaggatgctc taaacaacca gaccaacca actgcctatc agaagcaacc	3060
catcaccgcg ctggcactcc cctacaccgc ccccatcgt gtgctggcaa cagtgtacaa	3120
cgggaagacg gcgtacgggg aaacgacctc aaggcgcggc gacatggcgg ccctcgaca	3180
aaggttgagc gctcggctgc ccacctcctt caactacggc gccgtgaagg ccgacaccat	3240
cactgagctt ttgatccgca tgaagcgcgc ggagacatat tgccctaggc ctttactagc	3300
ccttgacacc actcaggacc gccgcaaaca ggagatcatt gcacctgaga agcagcttct	3360
gaattttgac ctgcttaagc tagccggaga cgttgagtcc aaccctgggc ctttcttctt	3420
ctccgacgtt aggtcaaact tttccaagct ggtagacaca atcaaccaga tgcaggaaga	3480
catgtccaca aagcacggac ctgactttaa ccggttggtg tccgcttttg aggagttggc	3540
cactggagtg aaagccatca ggaccggtct tgacgaggcc aagccctggt acaagcttat	3600
caagctcctg agccgcctgt cgtgcatggc cgctgtggca gcacggtaa aggaccagt	3660
ccttgtggcc atcatgctgg ctgacaccgg tctcgagatt ctggacagca ctttcgtcgt	3720

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gaagaagatc tccgactcgc tctccagtct cttccacgtg ccggcccccg tcttcagttt	3780
cggagcccccg attctgttag ccgggttggt caaggtcgcc tcgagtttct tccggtccac	3840
gcccgaagac cttgagagag cagagaaaca gctcaaagca cgtgacatca acgacatttt	3900
cgccattctc aagaacggcg agtggctggt caaattgatc cttgccatcc gcgactggat	3960
caaggcatgg atagcctcag aagaaaagtt tgtcaccacg acagacttgg tacctagcat	4020
ccttgaaaaa cagcaggacc tcaacgaccc aagcaagtac aaggaagcca aggagtggct	4080
cgacaacgcg cgccaagcgt gtttgaagag cgggaacgtc cacattgcca acctgtgcaa	4140
agtggtcgcc ccggcaccca gcaggtcgag acccgagccc gtggtcgttt gcctccgtgg	4200
caagtccggt cagggcaaga gtttccttgc aaacgtgctc gcacaagcaa tctctacca	4260
tttactggc aggaccgatt cagtttggtg ctgcccgcct gaccctgacc acttcgacgg	4320
ttacaaccaa cagactgtcg ttgtgatgga cgatttgggc cagaaccccg acggcaaaga	4380
cttcaagtac ttcgccccaa tggtttcaac aacgggggtt atcccgccca tggcatcgct	4440
tgaggataaa ggcaaaccct tcaacagtaa ggtcatcata gcaaccacca acctgtactc	4500
gggcttcacc ccgaggacta tgggtgtgcc tgatgccctg aaccggaggt ttcactttga	4560
catcgacgtg agcgccaagg acgggtacaa aattaacaac aaattggaca tcatcaaagc	4620
acttgaagat actcacacca acccagtggc aatgtttcag tacgactgtg cccttctcaa	4680
cggcatggct gttgaaatga agagaatgca acaagatatg ttcaagcctc aaccaccct	4740
tcagaacgtg taccaactgg ttcaagaggt gattgagcgg gtggagctcc acgagaaggt	4800
gtcgagccac ccgattttca aacagatctc aattccttcc caaaaatccg tgttgtactt	4860
cctcattgag aaaggacagc acgaggcagc aattgaattc tttgagggca tgggtgcacga	4920
ctccatcaag gaggagctcc ggccgctcat ccaacaaacc tcatttgtga aacgcgcttt	4980
taagcgcctg aagggaaaact ttgagattgt tgccctatgt ctgaccctcc tggccaacat	5040
agtgatcatg atccgcgaaa ctcgaagag acagaagatg gtggacgatg cagtgagtga	5100
gtacattgag agagcaaaca tcaccaccga cgacaagact cttgatgagg cggaaaagaa	5160

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

ccctctggaa accagcgggtg ccagcaccgt cggcttcaga gagagacctc tcccaggcca	5220
aaaggcgcgt aatgacgaga actccgagcc cgcccagcct gctgaagagc aaccacaagc	5280
tgaaggaccc tacgctggcc cgatggagag accagttaaa gttaaagtga aagcaaaagc	5340
cccggtcgtt aaggaaggac cttacgaggg accgggtgaag aagcctgttg ctttgaaagt	5400
gaaagctaag aacttgatcg tcaactgagag tgggtgcccc cgcaccgact tgcaaaagt	5460
gggtcatgggc aacaccaagc ccgttgagct catccttgac gggaagacgg tagccatttg	5520
ctgtgctact ggagttttcg gcaactgctta cctcgtgcct cgtcatcttt tcgcagaaaa	5580
gtacgacaag atcatgttgg acggcagagc catgacagat agtgactaca gagtgtttga	5640
gtttgagatt aaagtaaaag gacaggacat gctctcagac gctgcgctca tgggtgctcca	5700
ccgtgggaat cgcgtgagag acatcacgaa acactttcgt gacacagcaa gaatgaagaa	5760
aggcaccccc gtcgttggtg tgatcaacaa cgccgatgtc gggagactga ttttctctgg	5820
tgaagccctt acctacaagg acattgtagt gtgcatggat ggagacacca tgcctgggct	5880
ctttgcctac aaagccgcaa ccaaggctgg ttattgcgga ggagccgtcc tcgctaagga	5940
cggggctgac acgttcatcg ttggcaccca ctccgctgga ggcaatggcg ttggatactg	6000
ctcttgcggt tccaggtcca tgcttctcaa gatgaaggca cacgttgacc ccgaaccaca	6060
ccacgagggg ttgattgttg acaccagaga tgtggaagag cgcgttcacg tgatgcgcaa	6120
aaccaagctt gcacccaccg ttgcgtacgg tgtgttccgt cctgagttcg ggcctgccgc	6180
cttgtccaac aaggaccgc gcctgaacga cgggtgtgtc ctcgacgaag tcattcttctc	6240
caaacacaag ggagacacaa agatgtctga ggaagacaaa gcgctgttcc gccgctgtgc	6300
tgctgactac gcgtcacgcc tgcacagcgt gttgggtacg gcaaatgccc cactgagcat	6360
ctacgaggca attaaaggcg ttgatggact cgacgcaatg gaaccagaca ccgcacccgg	6420
cctcccctgg gcactccagg ggaagcgccg tggcgcgctc atcgacttcg agaacggcac	6480
tgttggaccc gaagttgagg ctgccttgaa gctcatggag aaaagagaat acaagtttgc	6540
ttgccaaacc ttcctgaagg acgagattcg ccgatggag aaagtacgtg ccggtaagac	6600

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

tcgcattgtc gacgtcctac ctgttgaaca catcctctac accaggatga tgattggcag	6660
atattgtgca caaatgcact caaacaacgg accccaaatt ggctcggcgg tcggttgtaa	6720
ccctgatgtt gattggcaaa gatttggcac acacttcgcc caatacagaa acgtgtggga	6780
tgtggactat tcggccttcg atgctaacca ctgcagtga gccatgaaca tcatgtttga	6840
ggaagtgttt cgcacagaat tcgggttcca cccaaacgct gaggatgcc tgaagactct	6900
cgtgaacacg gaacacgcct atgagaacaa acgcatcact gttgaaggcg ggatgccatc	6960
tggttggttc gcaacaagca tcatcaacac aattttgaac aacatctacg tgctctacgc	7020
tttgcgtaga cactatgagg gaggtagct ggacacttac accatgatct cttacggaga	7080
cgatatcgtg gtggcaagtg attacgattt ggactttgag gctctcaagc cccacttcaa	7140
atcccttggt caaacatca ctccagctga caaaagcgac aaaggttttg ttcttggtca	7200
ctccattact gatgtcactt tcctcaaaag acacttcac atggattatg gaactgggtt	7260
ttacaaacct gtgatggcct caaagaccct tgaggctatc ctctcctttg cacgccgtgg	7320
gaccatacag gagaagttga tctccgtggc aggactcgct gttcactctg gaccagacga	7380
gtaccggcgt ctcttcgagc cttttcaagg cctcttcgag attccaagct acagatcact	7440
ttacctgcgt tgggtgaacg ccgtgtgcgg cgacgcataa tccctcagag actacattgg	7500
catactgttt ctgaggcgcg cgacgccgta ggagtgaata gcctgaaagg gcttttccc	7560
cttcctattc caaaaaaaaa aaaaaaaaaa	7589

<210> 24

<211> 7600

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Nucleótido de fusión: virus de la fiebre aftosa (FMDV) y rinovirus bovino de tipo 2 (RVB2)

<400> 24

ttgaaagggg gcgctagggt ctcacccta gcatgccaac gacagtcacc gcgttgact	60
ccacactcac gttgtgcgtg cgcggagctc gatggactat cgttcaccca cctacagctg	120

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gactcacggc accgtgtggc cacttggctg gattgtgctg acgaacaccg cttgcgcttc	180
tcgcgtgacc ggtagtact ctcaccacct tccgccact tggtagtag cgctgtcttg	240
ggcactcctg ttgggggccc ttcgacgctc cgcgagtttc cccgcacggc aactacggtg	300
atggggccgt accgcgcggg ctgatcgctt ggtgtgcttc ggctgtcacc cgaagcctac	360
ctttacccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc cccccctaa gttctaccgt	420
cgttcccgac gtaaagggat gtaaccacaa gcttactacc gcctttcccg gcgttaaagg	480
gatgtaacca caagacttac cttcacccgg aagtaaaacg gcaacttcac acagttttgc	540
ccgttttcat gagaaatggg acgtctgctc acgaaacgcg ccgtcgcttg aggaggactt	600
gtacaaacac gatctaagca ggtttcccca actgacacaa accgtgcaat ttgaaactcc	660
gcctgggctt tccaggtcta gaggggtgac gctttgtact gtgtttgact ccacgttcga	720
tccactggcg agtgtagta acaacactgc tgcttcgtag cggagcatga cggccgtggg	780
ccccccccc ttggtaacaa ggaccacgg ggccaaaagc cacgtccgaa tggaccgctc	840
atgtgtgcaa acccagcaca gtagctttgt tgtgaaactc actttaaaagt gacattgata	900
ctgggtactca agcactgggt acaggctaag gatgcccttc aggtaccccg aggtaacacg	960
tgacactcgg gatctgagaa ggggaccggg gcttctataa aagcgcccg tttaaaagc	1020
ttctatgtct gaataggtga ccggaggccg gcacctttct ttttaattaca ctggacttat	1080
gaacacaact gattgtttta tcgctttggt acacgctatc agagagatca gagcattttt	1140
cctaccacga gccacaggaa tgggggccc ccaatccagt ccggcaaccg ggtcacaaaa	1200
ccaatcaggc aacactggta gtatcatcaa caactactac atgcagcagt accagaactc	1260
catggataca caacttggcg acaacgcat tagcgggtggt tccaacgagg gctccactga	1320
cactacctcc acacacacaa ccaacacaca gaacaatgac tggttttcaa agctggccag	1380
ttctgccttc agcgggtctt tcggcgctct tctcgtgac aaaaagacag aggagactac	1440
cctcctggag gaccgcatcc ttaccacccg caacggacac accacctga caaccagtc	1500
gagtgtgggt gtcacctacg ggtactccac tggatgaagac cacgtctctg gacctaacac	1560

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

atctggcctg gagacgcgag tggtagaggc agagagattc ttcaagaaac acttgtttga	1620
ttggacaact gataaagctt ttggacacct ggaaaaactg gaactcccca ccgaacacaa	1680
gggtgtctac gggcacttgg tggactcttt cgcatacatg agaaatggct gggacgtgga	1740
ggtgaccgcc gttggcaacc agttcaacgg tgggtgtctc ctggtggcca tggtagctga	1800
gtggaaagag tttaccctc gtgagaaata ccagctcacc ctgtttccac accaatattat	1860
caaccccaga accaacatga cagcccacat cacgggtccg taccttggtg tcaataggta	1920
tgaccagtac aaacagcaca aaccctggac actggtcgtg atggtggttt cgccactgac	1980
caccagcagc attggggcct cacagattaa ggtctacgcc aacattgccc caaccttcgt	2040
tcacgtggcc ggcgagctcc catcgaaaga agggatcgtg ccggttgctt gtacagacgg	2100
gtacggtggc ctggtgacaa cagacccgaa aacagctgac cctgtttatg gtatggtgta	2160
caacccgccc agaaccaact accctgggag ctttacaac ttgttggacg tggccgaggc	2220
ttgcccagacc ttcctctgtt ttgacgacgg gaaaccgtac gttgtgacaa ggacggacga	2280
ccaacgcctc ctggccaagt ttgacgtttc ccttgctgca aagcacatgt caaacaccta	2340
cctctcaggg atagcacagt actacacgca gtactctggc actatcaatc tgcatttcat	2400
gttcaactggc tctactgaat caaaggcccg gtacatggtg gcgtacattc cacctggcat	2460
ggacaaccca ccggacacac ctgagaaggc tgcacattgc atccacgccg agtgggacac	2520
cgggctgaac tccaaattta ctttttctat cccgtacgtg tctgctgcag actacgcata	2580
cactgcgtct gacgtggcag aaacaacaaa cgtacagggg tgggtctgca tataccaaat	2640
cactcacggg aaggctgaac aggacactct ggtcgtgtcg gtcagcgccg gcaaggactt	2700
tgaactgcgc ctccaattg accccgcac gcaaaccacc actgccgggg agtcagcaga	2760
ccctgtcacc accaccgttg agaactacgg tggtagagaca caggctcagc gacgtcagca	2820
cactgacgtc ggcttcatca tggacagggt tgcgaaaatc agccccgtga gccccacgca	2880
cgtcattgac ctcatgcaaa cacaccaaca cgcgttggtg ggtgcccttt tgcgtgcagc	2940
cacgtactac ttctccgatc tggagattgt ggtgcgtcat gatggcaact tgacgtgggt	3000

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

gccaatgga gcacctgtag aagccttggc caacacaagc aacccaccg cctaccacaa	3060
gcagccattt acgagacttg cgctccctta caccgcgccg caccgagtgt tggcaacagt	3120
gtataacgga gtaagcaagt actctacaac tggtaatggc agaaggggtg acctggggcc	3180
tcttgccggc cgggtcgccg cacagctccc cagctctttc aattttggtg caattcgggc	3240
cacgaccgtc cacgagcttc tcgtgcgcat gaaacgtgcc gagctctact gtcccaggcc	3300
tctgctggca gtggaagtgt tgtcgcagga cagacacaag caaaagatca ttgcacctgc	3360
aaagcaactt ctgaattttg acctgcttaa gctagccgga gacgttgagt ccaaccctgg	3420
gcccttcttc ttctccgacg ttaggtcaaa cttttccaag ctggtagaca caatcaacca	3480
gatgcaggaa gacatgtcca caaagcacgg acctgacttt aaccggttgg tgtccgcttt	3540
tgaggagtgg gccactggag tgaaagccat caggaccggt cttgacgagg ccaagccctg	3600
gtacaagctt atcaagctcc tgagccgcct gtcgtgcatg gccgctgtgg cagcacggtc	3660
aaaggacca gtccttgtgg ccatcatgct ggctgacacc ggtctcgaga ttctggacag	3720
caccttcgtc gtgaagaaga tctccgactc gctctccagt ctcttcacg tgccggcccc	3780
cgtcttcagt ttcggagccc cgattctgtt agccgggttg gtcaaggctg cctcgagttt	3840
cttccggtcc acgcccgaag accttgagag agcagagaaa cagctcaaag cacgtgacat	3900
caacgacatt ttcgccattc tcaagaacgg cgagtggctg gtcaaattga tccttgccat	3960
ccgcgactgg atcaaggcat ggatagcctc agaagaaaag tttgtcacca cgacagactt	4020
ggtacctagc atccttgaaa aacagcagga cctcaacgac ccaagcaagt acaaggaagc	4080
caaggagtgg ctcgacaacg cgcgccaagc gtgtttgaag agcgggaacg tccacattgc	4140
caacctgtgc aaagtggctg ccccggcacc cagcaggtcg agacccgagc ccgtggctcgt	4200
ttgcctccgt ggcaagtccg gtcagggcaa gagtttcctt gcaaactgac tcgcacaagc	4260
aatctctacc catttcactg gcaggaccga ttcagtttgg tactgcccgc ctgaccctga	4320
ccacttcgac gggttacaacc aacagactgt cgttgtgatg gacgatttgg gccagaacct	4380
cgacggcaaa gacttcaagt acttcgccc aatggtttca acaacggggt tcatcccgcc	4440

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

catggcatcg cttgaggata aaggcaaacc cttcaacagt aaggatcatca tagcaaccac	4500
caacctgtac tcgggcttca ccccgaggac tatggtgtgc cctgatgccc tgaaccggag	4560
gtttcacttt gacatcgacg tgagcgccaa ggacgggtac aaaattaaca acaaattgga	4620
catcatcaaa gcacttgaag atactcacac caaccagtg gcaatgtttc agtacgactg	4680
tgcccttctc aacggcatgg ctgttgaaat gaagagaatg caacaagata tgttcaagcc	4740
tcaaccaccc cttcagaacg tgtaccaact gggttcaagag gtgattgagc gggtggagct	4800
ccacgagaag gtgtcgagcc acccgatttt caaacagatc tcaattcctt cccaaaaatc	4860
cgtgttgtac ttcctcattg agaaaggaca gcacgaggca gcaattgaat tctttgaggg	4920
catggtgcac gactccatca aggaggagct ccggccgctc atccaacaaa cctcatttgt	4980
gaaacgcgct ttttaagcgcc tgaaggaaaa ctttgagatt gttgccctat gtctgaccct	5040
cctggccaac atagtgatca tgatccgca aactcgcaag agacagcaga tgggtggacga	5100
tgcatgtagt gagtacattg agagagcaaa catcaccacc gacgacaaga ctcttgatga	5160
ggcggaaaaag aaccctcttg aaaccagcgg tgccagcacc gtcggcttca gagagagacc	5220
tctcccaggc caaaaggcgc gtaatgacga gaactccgag cccgcccagc ctgctgaaga	5280
gcaaccacaa gctgaaggac cctacgctgg cccgatggag agaccagtta aagttaaagt	5340
gaaagcaaaa gccccggtcg ttaaggaagg accttacgag ggaccggtga agaagcctgt	5400
tgctttgaaa gtgaaagcta agaacttgat cgctactgag agtggtgccc caccgaccga	5460
cttgcaaaaag ttggtcatgg gcaacaccaa gcccgttgag ctcatccttg acgggaagac	5520
ggtagccatt tgctgtgcta ctggagtttt cggcactgct tacctcgtgc ctcgtcatct	5580
tttcgcagaa aagtacgaca agatcatgtt ggacggcaga gccatgacag atagtgacta	5640
cagagtgttt gagtttgaga ttaaagtaaa aggacaggac atgctctcag acgctgcgct	5700
catggtgctc caccgtggga atcgcgtgag agacatcacg aaacactttc gtgacacagc	5760
aagaatgaag aaaggcacc ccgtcgttgg tgtgatcaac aacgccgatg tcgggagact	5820
gattttctct ggtgaagccc ttacctacaa ggacattgta gtgtgcatgg atggagacac	5880

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

catgcctggg ctctttgcct acaaagccgc aaccaaggct ggttattgcg gaggagccgt	5940
cctcgctaag gacggggctg acacgttcat cgttggcacc cactccgctg gaggcaatgg	6000
cgttggatac tgctcttgcg tttccaggtc catgcttctc aagatgaagg cacacgttga	6060
ccccgaacca caccacgagg ggttgattgt tgacaccaga gatgtggaag agcgcgttca	6120
cgtgatgcgc aaaaccaagc ttgcacccac cgttgcgtac ggtgtgttcc gtcctgagtt	6180
cgggcctgcc gccttgtcca acaaggaccc gcgcctgaac gacggtgttg tcctcgacga	6240
agtcattctt tccaaacaca agggagacac aaagatgtct gaggaagaca aagcgctgtt	6300
ccgccgctgt gctgctgact acgcgtcacg cctgcacagc gtgttgggta cggcaaatgc	6360
cccactgagc atctacgagg caattaaagg cgttgatgga ctcgacgcaa tggaaccaga	6420
caccgcaccc ggccctcccct gggcactcca ggggaagcgc cgtggcgcgc tcatcgactt	6480
cgagaacggc actgttggac ccgaagtga ggctgccttg aagctcatgg agaaaagaga	6540
atacaagttt gcttgccaaa ctttctgaa ggacgagatt cgcccgatgg agaaagtacg	6600
tgccggttaag actcgcattg tcgacgtcct acctgttgaa cacatcctct acaccaggat	6660
gatgattggc agattttgtg cacaaatgca ctcaaacaac ggaccccaaa ttggctcggc	6720
ggtcggttgt aaccctgatg ttgattggca aagatttggc acacacttcg cccaatacag	6780
aaacgtgtgg gatgtggact attcggcctt cgatgctaac cactgcagtg acgccatgaa	6840
catcatgttt gaggaagtgt ttgcacaga attcgggttc caccctaacg ctgagtggat	6900
cctgaagact ctctgaaca cggaacacgc ctatgagaac aaacgcatca ctgttgaagg	6960
cgggatgcca tctggttggt ccgcaacaag catcatcaac acaattttga acaacatcta	7020
cgtgctctac gctttgcgta gacactatga gggagttgag ctggacactt acaccatgat	7080
ctcttacgga gacgatatcg tgggtggcaag tgattacgat ttggactttg aggctctcaa	7140
gccccacttc aaatcccttg gtcaaaccat cactccagct gacaaaagcg acaaaggttt	7200
tgttcttggg cactccatta ctgatgtcac tttcctcaaa agacacttcc acatggatta	7260
tggaactggg ttttacaac ctgtgatggc ctcaaagacc cttgaggcta tcctctcctt	7320

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

tgcacgccgt gggaccatac aggagaagtt gatctccgtg gcaggactcg ctgttcactc	7380
tggaccagac gagtaccggc gtctcttcga gccctttcaa ggcctcttcg agattccaag	7440
ctacagatca ctttacctgc gttgggtgaa cgccgtgtgc ggcgacgcat aatccctcag	7500
agactacatt ggcatactgt ttctgaggcg cgcgacgccg taggagtga aagcctgaaa	7560
gggcttttcc cgcttcctat tccaaaaaaa aaaaaaaaaa	7600

<210> 25

<211> 7597

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia del nucleótido de fusión que contiene la cepa 01 Campos del virus de la fiebre aftosa (genoma completo)

<400> 25

ttgaaagggg gcgctagggt ctcacccta gcatgccaac gacagtcccc gcgttgact	60
ccacactcac gttgtgcgtg cgcggagctc gatggactat cgttcaccca cctacagctg	120
gactcacggc accgtgtggc cacttggtg gattgtgcgg acgaacaccg cttgcgcttc	180
tcgcgtgacc ggtagtact ctcaccacct tccgccact tggttgtag cgctgtcttg	240
ggcactcctg ttgggggccc ttgacgctc cgcgagtttc cccgcacggc aactacggtg	300
atggggccgt accgcgcggg ctgatcgctt ggtgtgcttc ggctgtcacc cgaagcctac	360
ctttcacccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc cccccctaa gttctaccgt	420
cgttcccgac gtaaagggat gtaaccacaa gcttactacc gcctttcccg gcgttaaagg	480
gatgtaacca caagacttac cttcacccgg aagtaaacg gcaacttcac acagttttgc	540
ccgttttcat gagaaatggg acgtctgcgc acgaaacgcg ccgtcgcttg aggaggactt	600
gtacaaacac gatctaagca ggtttcccca actgacacaa accgtgcaat ttgaaactcc	660
gcctgggctt tccaggtcta gaggggtgac actttgtact gtgtttgact ccacgttcga	720
tccactggcg agtgtagta acaacactgc tgcttcgtag cggagcatga cggccgtggg	780

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

accccccccc ttggttaacaa ggaccacagg ggccaaaagc cacgtccgaa tggaccgctc	840
atgtgtgcaa acccagcaca gtagctttgt tgtgaaactc actttaaagt gacattgata	900
ctggtactca agcactggtg acaggctaag gatgcccttc aggtaccccg aggtaacacg	960
tgacactcgg gatctgagaa ggggaccggg gcttctataa aagcgcccg tttaaaaagc	1020
ttctatgtct gaataggtga ccggaggccg gcacctttct ttttaattaca ctggacttat	1080
gaacacaact gattgtttta tcgctttggt acacgctatc agagagatca gagcattttt	1140
cctaccacga gccacaggaa tgggggcccgg ccaatccagt ccggcgaccg gctcgcagaa	1200
ccaatctggc aacactggca gcataattaa caactactac atgcagcaat accagaactc	1260
catggacaca cagcttggtg acaacgcaat cagtggaggc tctaacgagg gctccaccga	1320
cacaacctcc acccacacaa ccaacaccca gaacaatgac tggttctcca aacttgcaag	1380
ctctgctttc agcggctctt tcggcgctct tctcgccgac aagaagacag aggagaccac	1440
tctcctcgaa gaccgcatcc tcaccacccg taacggccac accacgtcga caaccagtc	1500
aagcgttgga gtcacatacg ggtacgcaac agctgaggat tttgtgagcg gaccgaacac	1560
ttccggtctc gagaccagag ttgtgcaggc agaacggttt ttcaaaacc acctcttcga	1620
ctgggtcacc agtgactcat tcggacgttg ccacctctg gaactcccga ccgaccacaa	1680
agggtgtctac ggagcctga ccgactcgta tgcatatatg agaaacggct gggatgtcga	1740
ggtcaccgcg gttggcaacc agttcaacgg aggggtgcctg ctggctcga tgggtaccaga	1800
gcttcgttct atccaaaaga gggaactgta ccagctcaca cttttccctc accagttcat	1860
caaccacgc acgaacatga ctgcgcacat cacagtgcc tttgttggcg tcaaccgcta	1920
cgaccagtac aagggttcaca agccttgga ccttggtggt atggtttag cccctctgac	1980
cgtcaacact gaaggtgccc ctgagatcaa ggtgtatgcc aacattgccc caaccaacgt	2040
gcacgtcgcg ggtgagtttc cttccaagga gggaatattc cccgtggcct gtagcgacgg	2100
ctatggtggc ctggtgacca cggaccgaa gacggctgac cccgtttatg ggaaagtgtt	2160
caaccccccc cgcaaccagt tgccggggcg ttttaccac ctccttgatg tggctgaggc	2220

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

atgccccgacg tttctgcact tcgaggggtga cgtaccgtac gtgaccacga aaacagactc	2280
ggacaggggtg cttgctcagt ttgatatgtc tttggcagca aaacacatgt caaacacctt	2340
cctcgcaggt cttgcgcagt actacacaca gtacagtggc accatcaacc tgcacttcat	2400
gttcacagga cccactgacg cgaaggcgcg ttacatgatt gcctacgccc caccaggcat	2460
ggagccgccc aagacacctg aggcggccgc gcactgcatt catgctgaat gggacactgg	2520
gttgaactca aagtttactt tttccatccc ctacctctcg gccgccgatt acgcgtacac	2580
cgcgtctgac gtggccgaga ccacaaatgt gcagggatgg gtctgcttgt ttcaaattac	2640
acatggcaag gccgacggcg acgctctggt cgtactggct agtgctggta aagactttga	2700
gctaaggctg ccggtggacg cccgtgcgga aaccacttct gcgggcgagt cagcggatcc	2760
tgtcaccgcc actgttgaaa actacggtgg cgaaacacag atccagaggc gccaacacac	2820
ggacgtctcg ttcacatcag acagatttgt gaaagtgaca ccgcaaaacc aaattaacat	2880
tttggacctc atgcagattc catcacacac tttggtggga gcgctcctac gcgcgtccac	2940
ttactacttc tctgacttgg agatagcagt aaaacacgag ggagacctca cctgggttcc	3000
aaatggagcg cctgaaaagg cgttggacaa caccaccaac ccaactgctt accacaaggc	3060
accactcacc cggcttgccc tgccctacac cgcgccccac cgcgtgttgg caaccgtgta	3120
caacggtgag tgcaggtaca gcagaaatgc tgtgcccaac gtgagagggtg accttcaggt	3180
gttggctcaa aaggtggcac ggacgctgcc tacctccttc aactacggtg ccatcaaagc	3240
gacccgggtc accgagttgc tttaccggat gaagagggcc gaaacatact gtccaaggcc	3300
cttgctggca atccacccaa ctgaagccag acacaaacag aaaattgtgg caccggtgaa	3360
acagttctga attttgacct tctcaagcta gccggagacg ttgagtccaa ccctgggccc	3420
ttcttcttct cgcacgttag gtcaaacttt tccaagctgg tagacacaat caaccagatg	3480
caggaagaca tgtccacaaa gcacggacct gactttaacc ggttgggtgtc cgcttttgag	3540
gagttggcca ctggagtga agccatcagg accggtcttg acgaggccaa gccctggtac	3600
aagcttatca agctcctgag ccgcctgtcg tgcatggccg ctgtggcagc acggtcaaag	3660

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gacccagtcc ttgtggccat catgctggct gacaccggtc tcgagattct ggacagcacc	3720
ttcgtcgtga agaagatctc cgactcgctc tccagtctct tccacgtgcc ggccccgctc	3780
ttcagtttcg gagccccgat tctgttagcc gggtttgtca aggtcgcctc gagttttcttc	3840
cgggtccacgc ccgaagacct tgagagagca gagaaacagc tcaaagcacg tgacatcaac	3900
gacatttttcg ccatttctcaa gaacggcgag tggctgggtca aattgatcct tgccatccgc	3960
gactggatca aggcattggat agcctcagaa gaaaagtgtg tcaccacgac agacttggtta	4020
cctagcatcc ttgaaaaaca gcaggacctc aacgacccaa gcaagtacaa ggaagccaag	4080
gagtggctcg acaacgcgcg ccaagcgtgt ttgaagagcg ggaacgtcca cattgccaac	4140
ctgtgcaaag tggctgcccc ggcaccacgc aggtcgagac ccgagcccgt ggtcgtttgc	4200
ctccgtggca agtccgggtca gggcaagagt ttccttgcaa acgtgctcgc acaagcaatc	4260
tctaccatt tcactggcag gaccgattca gtttggtact gcccgcctga ccctgaccac	4320
ttcgacggtt acaaccaaca gactgtcgtt gtgatggacg atttgggcca gaaccccgac	4380
ggcaaagact tcaagtactt cgcccaaagt gtttcaacaa cggggttcat cccgcccattg	4440
gcatcgcttg aggataaagg caaaccttc aacagtaagg tcatcatagc aaccaccaac	4500
ctgtactcgg gcttcacccc gaggactatg gtgtgccctg atgccctgaa ccggagggtt	4560
cactttgaca tcgacgtgag cgccaaggac ggggtacaaa ttaacaacaa attggacatc	4620
atcaaagcac ttgaagatac tcacaccaac ccagtggcaa tgtttcagta cgactgtgcc	4680
cttctcaacg gcatggctgt tgaaatgaag agaatgcaac aagatatgtt caagcctcaa	4740
ccaccccttc agaacgtgta ccaactgggt caagagggtga ttgagcgggt ggagctccac	4800
gagaagggtg cgagccaccc gatcttcaaa cagatctcaa ttccttcca aaaatccgtg	4860
ttgtacttcc tcattgagaa aggacagcac gaggcagcaa ttgaattctt tgagggcattg	4920
gtgcacgact ccatcaagga ggagctccgg ccgctcatcc aacaaacctc atttgtgaaa	4980
cgcgctttta agcgcctgaa ggaaaacttt gagattgttg ccctatgtct gaccctcctg	5040
gccaaacatag tgatcatgat ccgcgaaact cgcaagagac agaagatggt ggacgatgca	5100

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gtgagtgagt acattgagag agcaaacatc accaccgacg acaagactct tgatgaggcg	5160
gaaaagaacc ctctggaaac cagcgggtgcc agcaccgtcg gcttcagaga gagacctctc	5220
ccaggccaaa aggcgcgtaa tgacgagaac tccgagcccg cccagcctgc tgaagagcaa	5280
ccacaagctg aaggacccta cgctggcccg atggagagac cagttaaagt taaagtgaaa	5340
gcaaaagccc cggctcgtaa ggaaggacct tacgagggac cggatgaaga gcctgttgct	5400
ttgaaagtga aagctaagaa cttgatcgtc actgagagtg gtgccccacc gaccgacttg	5460
caaaagttgg tcatgggcaa caccaagccc gttgagctca tccttgacgg gaagacggta	5520
gccatttgct gtgctactgg agttttcggc actgcttacc tcgtgcctcg tcatcttttc	5580
gcagaaaagt acgacaagat catgttggac ggacagacca tgacagatag tgactacaga	5640
gtgtttgagt ttgagattaa agtaaaagga caggacatgc tctcagacgc tgcgctcatg	5700
gtgctccacc gtgggaatcg cgtgagagac atcacgaaac actttcgtga cacagcaaga	5760
atgaagaaag gcacccccgt cgttggtgtg atcaacaacg ccgatgtcgg gagactgatt	5820
ttctctggtg aagcccttac ctacaaggac attgtagtgt gcatggatgg agacaccatg	5880
cctgggctct ttgcctacaa agccgcaacc aaggctggtt attgcggagg agccgtcctc	5940
gctaaggacg gggctgacac gttcatcggt ggacccact ccgctggagg caatggcggt	6000
ggatactgct cttgcgtttc cagggtccatg cttctcaaga tgaaggcaca cgttgacccc	6060
gaaccacacc acgagggggt gattgttgac accagagatg tggaagagcg cgttcacgtg	6120
atgcgcaaaa ccaagcttgc acccaccgtt gcgtacggtg tgttccgtcc tgagtccggg	6180
cctgccgcct tgtccaacaa ggacccgcgc ctgaacgacg gtgttgtcct cgacgaagtc	6240
atcttctcca aacacaaggg agacacaaag atgtctgagg aagacaaagc gctgttccgc	6300
cgctgtgctg ctgactacgc gtcacgcctg cacagcgtgt tgggtacggc aaatgcccc	6360
ctgagcatct acgaggcaat taaaggcggt gatggactcg acgcaatgga accagacacc	6420
gcacccggcc tcccctgggc actccagggg aagcgccgtg gcgcgctcat cgacttcgag	6480
aacggcactg ttggacccga agttgaggct gccttgaagc tcatggagaa aagagaatac	6540

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

```

aagtttgctt gccaaacctt cctgaaggac gagattcgcc cgatggagaa agtacgtgcc      6600
ggtaagactc gcattgtcga cgtcctacct gttgaacaca tcctctacac caggatgatg      6660
attggcagat tttgtgcaca aatgcactca aacaacggac cccaaattgg ctcggcggtc      6720
ggttgtaacc ctgatgttga ttggcaaaga tttggcacac acttcgcca atacagaaac      6780
gtgtgggatg tggactattc ggccttcgat gctaaccact gcagtgcgc catgaacatc      6840
atgtttgagg aagtgtttcg cacagaattc gggttccacc caaacgtga gtggatcctg      6900
aagactctcg tgaacacgga acacgcctat gagaacaaac gcatcactgt tgaaggcggg      6960
atgccatctg gttgttccgc aacaagcatc atcaacacaa ttttgaacaa catctacgtg      7020
ctctacgctt tgcgtagaca ctatgaggga gttgagctgg acacttacac catgatctct      7080
tacggagacg atatcgtggt ggcaagtgat tacgatttgg actttgaggc tctcaagccc      7140
cacttcaa at cccttgggtca aaccatcact ccagctgaca aaagcgacaa aggttttgtt      7200
cttggctcact ccattactga tgtcactttc ctcaaaagac acttcacat ggattatgga      7260
actgggtttt acaaacctgt gatggcctca aagacccttg aggctatcct ctcctttgca      7320
cgccgtggga ccatacagga gaagttgatc tccgtggcag gactcgtgt tcactctgga      7380
ccagacgagt accggcgtct cttcgagccc tttcaaggcc tcttcgagat tccaagctac      7440
agatcacttt acctgcgttg ggtgaacgcc gtgtgcggcg acgcataatc cctcagagac      7500
tacattggca tactgtttct gaggcgcgcg acgccgtagg agtgaaaagc ctgaaagggc      7560
ttttcccgct tcctattcca aaaaaaaaaa aaaaaaa      7597

```

<210> 26

<211> 7586

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia del nucleótido de fusión que contiene la cepa C3 Indaial de la fiebre aftosa (genoma completo)

<400> 26

```

ttgaaagggg gcgctagggt ctcacccta gcatgccaac gacagtcccc gcgttgcaact      60

```

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

ccacactcac gttgtgctg cgcgagctc gatggactat cgttcaccca cctacagctg	120
gactcacggc accgtgtggc cacttggctg gattgtgcgg acgaacaccg cttgcgcttc	180
tcgcgtgacc ggtagtact ctcaccacct tccgccact tggttgtag cgctgtcttg	240
ggcactcctg ttgggggccc ttgcagctc cgcgagtttc cccgcacggc aactacggtg	300
atggggccgt accgcgcggg ctgatcgctt ggtgtgcttc ggctgtcacc cgaagcctac	360
ctttcacccc ccccccccc ccccccccc ccccccccc cccccctaa gttctaccgt	420
cgttcccgac gtaaagggat gtaaccacaa gcttactacc gcctttcccg gcgttaaagg	480
gatgtaacca caagacttac cttcacccgg aagtaaaacg gcaacttcac acagttttgc	540
ccgttttcat gagaaatggg acgtctgcgc acgaaacgcg ccgtcgcttg aggaggactt	600
gtacaaacac gatctaagca ggtttcccca actgacacaa accgtgcaat ttgaaactcc	660
gcctgggctt tccaggtcta gagggtgac actttgtact gtgtttgact ccacgttcga	720
tccactggcg agtgtagta acaacactgc tgcttcgtag cggagcatga cggccgtggg	780
ccccccccc ttggtacaa ggaccacgg ggccaaaagc cacgtccgaa tggaccgctc	840
atgtgtgcaa acccagcaca gtagctttgt tgtgaaactc actttaaagt gacattgata	900
ctgggtactca agcactggtg acaggctaag gatgcccttc aggtaccccg aggtaacacg	960
tgacactcgg gatctgagaa ggggaccggg gcttctataa aagcgcccg tttaaaagc	1020
ttctatgtct gaataggtga ccggaggccg gcacctttct ttttaattaca ctggacttat	1080
gaacacaact gattgtttta tcgctttggt acacgctatc agagagatca gagcattttt	1140
cctaccacga gccacaggaa tgggagccgg acaatccagc ccggcgactg gctcgagaa	1200
ccaatctggc aacactggtg gcataatcaa caactactac atgcaacagt accaaaattc	1260
catggacaca cagctgggtg acaatgctat tagtggtggc tccaacgagg gctccacaga	1320
tacaacttcc acccacacaa ccaacactca aaacaacgac tggttttcca aactcgccag	1380
ttctgccttt agcggctttt tcgggtgctt tcttgccgac aagaagaccg aggaaaccac	1440
actacttgaa gaccgcatcc tcaccaccg caacggccac acgacgtcga caactcagtc	1500

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gagcgttggg gtcacatacg ggtacgcaac aactgaggat agcacgtcag ggcccaacac	1560
atccggcctt gagacacgtg ttcaccaggc agaacggttt ttcaagatga cactctttga	1620
atgggttccc tcccagagtt ttggacacat gcacaaggtc gttctgccct cagaaccgaa	1680
aggtgtctat ggggggtctcg tcaagtcata cgcgtacatg cgcaatggct gggacgttga	1740
ggtgactgct gttggaaacc agttcaacgg cggttgtctc ctggtggcgc tcgttcctga	1800
aatgggtgac atcagtgaca gagagaagta ccaactgact ctctaccccc accaattcat	1860
caaccacgc actaacatga cggcacacat caccgtgcct tacgtgggtg tcaacagata	1920
cgaccaatac aaccaacaca agccctggac tcttgtcgtc atggtcgttg ctccacttac	1980
tgtgaacaca tcaggtgccc agcagatcaa ggtgtatgcc aacatagccc caaccaacgt	2040
tcacgttgct ggtgaacttc cctccaagga ggggatcttc cccgttgctg gtgccgacgg	2100
ctatggcaac atggtgacaa ctgacccgaa gacagctgac cctgcctacg ggaaagtcta	2160
caatccaccc aggaccgccc tgccgggccc gttcacaac tacctggatg ttgctgaggc	2220
ttgccccact ctctgacgt tcgagaacgt gccttacgtt tcaacacgga ctgatggaca	2280
aaggctgttg gccaaagttcg acgtgtcatt ggcagcgaaa cacatgtcaa acacttactt	2340
ggctggcttg gcccagtact acacacagta cgctgggaca atcaacctgc acttcatgtt	2400
cactgggcca accgacgcga aagctcggtg catggtggca tacgtgcccc ctggcatgga	2460
agcaccagac aaccagagg aggtgcccc ctgcatacac gcagagtggg acactggttt	2520
gaactctaag ttcacatfff caatcccgtg catctcggcc gctgactacg catacaccgc	2580
gtccagcgag gctgaaacaa caagcgtaca gggatgggtt tgtgtgtacc agatcactca	2640
cggcaaggca gacgctgacg cgctcgtcgt ctccgcttcg gcggggaaag actttgagct	2700
ccggctacct gtggacgcta gacagcaaac tacgaccact ggcgaatctg ccgaccccgt	2760
caccactacc gttgagaact acggaggaga aacacaaact caacgtcgcc accacactga	2820
cgttgccttc gttcttgacc ggtttgtgaa ggtccagggtg tcgggcaacc aacacacact	2880
ggacgttatg caggtacaca aggacagtat tgtgggtgca ctctacgcg cagccacata	2940

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (CO)

ctactttctct gacttggaaa tagcagtgac tcacactggg aagctcacat ggggtgccc	3000
cggcgcccc gtttctgcac ttgacaacac aaccaacccc actgcctacc acaaggggcc	3060
gctgactcgg ctggctctcc catacaccgc accacaccgc gtgctggcca cggcgtacac	3120
cgggtacaacg gcctacacta ccgggtgtacg caggggagac ctagcccact tggcggcggc	3180
gcacgctcgg cacctgccga cgctgttcaa ctttgggtgca gttaaagcag agacaatcac	3240
agagctgctt gtgcgcatga agcgtgctga actctactgc cccagaccgg tccttcggt	3300
ccaaccagcg ggcgataggc acaaacaacc gctcattgcg ccagcgaaac agcttctgaa	3360
ttttgacctg ctttaagctag ccggagacgt tgagtccaac cctgggccc	3420
cgacgttagg tcaaactttt ccaagctggt agacacaatc aaccagatgc aggaagacat	3480
gtccacaaag cacggacctg actttaaccg gttgggtgtcc gcttttgagg agttggccac	3540
tggagtgaag gccatcagga ccggctctga cgaggccaag ccctggtaca agcttatcaa	3600
gctcctgagc cgctgtcgt gcatggccgc tgtggcagca cgggtcaaagg acccagtcct	3660
tgtggccatc atgctggctg acaccggtct cgagattctg gacagcacct tcgtcgtgaa	3720
gaagatctcc gactcgtctt ccagtctctt ccacgtgccg gccccgtct tcagtttcgg	3780
agccccgatt ctgttagccg ggttgggtcaa ggtcgcctcg agtttcttcc ggtccacgcc	3840
cgaagacctt gagagagcag agaaacagct caaagcacgt gacatcaacg acattttcgc	3900
catttctcaag aacggcgagt ggctgggtcaa attgatcctt gccatccgcg actggatcaa	3960
ggcatggata gcctcagaag aaaagtttgt caccacgaca gacttgggtac ctagcatcct	4020
tgaaaaacag caggacctca acgacccaag caagtacaag gaagccaagg agtggctcga	4080
caacgcgcgc caagcgtgtt tgaagagcgg gaacgtccac attgccaacc tgtgcaaagt	4140
ggtcgccccg gcacccagca ggtcgagacc cgagcccgtg gtcgtttgcc tccgtggcaa	4200
gtccgggtcag ggcaagagtt tccttgcaaa cgtgctcgca caagcaatct ctaccattt	4260
cactggcagg accgattcag tttggtactg cccgcctgac cctgaccact tcgacggtta	4320
caaccaacag actgtcgttg tgatggacga tttgggccag aaccccgacg gcaaagactt	4380

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

caagtacttc gcccaaattgg tttcaacaac ggggttcatc ccgcccattgg catcgcttga	4440
ggataaaggc aaacccttca acagtaaggt catcatagca accaccaacc tgtactcggg	4500
cttcaccccg aggactatgg tgtgccctga tgccctgaac cggagggtttc actttgacat	4560
cgacgtgagc gccaaaggacg ggtacaaaat taacaacaaa ttggacatca tcaaagcact	4620
tgaagatact cacaccaacc cagtggcaat gtttcagtac gactgtgccc ttctcaacgg	4680
catggctgtt gaaatgaaga gaatgcaaca agatatgttc aagcctcaac cacccttca	4740
gaacgtgtac caactgggtc aagagggtgat tgagcgggtg gagctccacg agaagggtgc	4800
gagccacccg attttcaaac agatctcaat tccttcccaa aaatccgtgt tgtacttcct	4860
cattgagaaa ggacagcacg aggacgcaat tgaattcttt gagggcatgg tgcacgactc	4920
catcaaggag gagctccggc cgctcatcca acaaacctca tttgtgaaac gcgcttttaa	4980
gcgcctgaag gaaaactttg agattgttgc cctatgtctg accctcctgg ccaacatagt	5040
gatcatgatc cgcgaaactc gcaagagaca gaagatgggtg gacgatgcag tgagtgahta	5100
cattgagaga gcaaaccatca ccaccgacga caagactctt gatgaggcgg aaaagaaccc	5160
tctggaaacc agcgggtgcca gcaccgtcgg cttcagagag agacctctcc caggccaaaa	5220
ggcgcgtaat gacgagaact ccgagcccgcc ccagcctgct gaagagcaac cacaagctga	5280
aggaccctac gctggccccga tggagagacc agttaaagtt aaagtgaag caaaagcccc	5340
ggtcgttaag gaaggacctt acgagggacc ggtgaagaag cctgttgctt tgaaagtga	5400
agctaagaac ttgatcgtca ctgagagtgg tgccccaccg accgacttgc aaaagttggt	5460
catgggcaac accaagcccc ttgagctcat ccttgacggg aagacggtag ccatttgctg	5520
tgctactgga gttttcggca ctgcttacct cgtgcctcgt catcttttcg cagaaaagta	5580
cgacaagatc atgttggacg gcagagccat gacagatagt gactacagag tgtttgagtt	5640
tgagattaaa gtaaaaggac aggacatgct ctacagcgt gcgctcatgg tgctccaccg	5700
tgggaatcgc gtgagagaca tcacgaaaca ctttcgtgac acagcaagaa tgaagaaagg	5760
cacccccgtc gttgggtgtga tcaacaacgc cgatgtcggg agactgattt tctctggtga	5820

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

agcccttacc tacaaggaca ttgtagtgtg catggatgga gacaccatgc ctgggctctt	5880
tgcctacaaa gccgcaacca aggctggtta ttgcggagga gccgtcctcg ctaaggacgg	5940
ggctgacacg ttcacgttg gcacccactc cgctggaggc aatggcggtg gatactgctc	6000
ttgcgtttcc aggtccatgc ttctcaagat gaaggcacac gttgaccccg aaccacacca	6060
cgaggggttg attgttgaca ccagagatgt ggaagagcgc gttcacgtga tgcgcaaac	6120
caagcttgca cccaccgttg cgtacggtgt gttccgtcct gagttcgggc ctgccgcctt	6180
gtccaacaag gacccgcgcc tgaacgacgg tgttgtcctc gacgaagtca tcttctccaa	6240
acacaaggga gacacaaaga tgtctgagga agacaaagcg ctgttccgcc gctgtgctgc	6300
tgactacgcg tcacgcctgc acagcgtgtt gggtacggca aatgccccac tgagcatcta	6360
cgaggcaatt aaaggcggtg atggactcga cgcaatggaa ccagacaccg caccggcct	6420
cccctgggca ctccagggga agcgccgtgg cgcgctcatc gacttcgaga acggcactgt	6480
tggacccgaa gttgaggctg cttgaagct catggagaaa agagaatata agtttgcttg	6540
ccaaaccttc ctgaaggacg agattcgccc gatggagaaa gtacgtgccg gtaagactcg	6600
cattgtcgac gtcctacctg ttgaacacat cctctacacc aggatgatga ttggcagatt	6660
ttgtgcacaa atgcactcaa acaacggacc ccaaattggc tcggcggtcg gttgtaaccc	6720
tgatgttgat tggcaaagat ttggcacaca cttcgcccaa tacagaaacg tgtgggatgt	6780
ggactattcg gccttcgatg ctaaccactg cagtgcgcc atgaacatca tgtttgagga	6840
agtgtttcgc acagaattcg ggttccaccc aaacgctgag tggatcctga agactctcgt	6900
gaacacggaa cacgcctatg agaacaaacg catcactgtt gaaggcggga tgccatctgg	6960
ttgttccgca acaagcatca tcaacacaat tttgaacaac atctacgtgc tctacgcttt	7020
gcgtagacac tatgaggag ttgagctgga cacttacacc atgatctctt acggagacga	7080
tatcgtggtg gcaagtgatt acgatttgga ctttgaggct ctcaagcccc acttcaaadc	7140
ccttggtcaa accatcactc cagctgacaa aagcgacaaa ggttttgttc ttggtcactc	7200
cattactgat gtcactttcc tcaaaagaca cttccacatg gattatggaa ctgggtttta	7260

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

caaacctgtg atggcctcaa agacccttga ggctatcctc tcctttgcac gccgtgggac	7320
catacaggag aagttgatct ccgtggcagg actcgctgtt cactctggac cagacgagta	7380
ccggcgtctc ttcgagccct ttcaaggcct cttcgagatt ccaagctaca gatcacttta	7440
cctgcgttgg gtgaacgccg tgtgcggcga cgcataatcc ctgagagact acattggcat	7500
actgtttctg aggcgcgcga cgccgtagga gtgaaaagcc tgaaagggtt tttcccgtt	7560
cctattccaa aaaaaaaaaa aaaaaa	7586

<210> 27

<211> 2076

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia del nucleótido de fusión que contiene la cápside y la
secuencia parcial de 2A de la cepa C3 Indaial de la fiebre aftosa

<400> 27

ggggccggcc aatccagccc agctactggc tcgcagaacc aatctggtaa cacaggtagc	60
ataatcaaca actactacat gcaacagtac caaaactcca tggacacaca gcttggtgac	120
aatgccatca gtggaggctc taacgagggc tccacggaca caacttcaac tcacacaacc	180
aacacccaaa acaatgactg gttttcaaga ctgcgcggtt cggccttctc cggtttgttt	240
ggggccttgc ttgccgacaa gaagacggag gagacgacac tccttgagga ccgcattctc	300
accactcgca atgggcacac cacctccacg acccagtcca gcgtaggcgt tacatacggg	360
tactccacaa cagaggacca cgttgctgga cccaacacat caggtttgga gacacgagtg	420
gtacaggcag agagattcta caaaaagttt ttgtttgatt ggacaacgga caagcctttt	480
ggacacctgc acaaactgga gttgccacc gaccaccacg gtgttttcgg acacttggtg	540
gactcatagc cctacatgag gaacggttgg gacgttgagg tgtctgctgt tggcaaccag	600
ttcaacggcg gatgcctcct agtggccatg gtacccgaat ggaaagagtt tgaaacgcgg	660
gagaagtacc agctcacgct tttcccgcac cagttcatta gcccagaac caacatgacc	720

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

gcccacatca cggttcctta ccttggtgtg aatagatatg atcagtacaa aaaacacaaa	780
ccctggacac tggttgtcat ggtcgtgtcc ccgctcacgg tcaacgccac gagcgcgga	840
cagatcaagg tctatgcaa catcgctccg acctacgttc atgtggccgg cgagctcccc	900
tcgaaagagg ggatctttcc tgtcgcgtgc gcggacgggt acggaggact ggtgacaacg	960
gacccgaaaa cagctgaccc cgcctacggc aaggtgtaca atccgccccg gactaactac	1020
cccgggcgtt tctaactt gttggacgtg gctgaggcat gtcccacctt tctgtgtttt	1080
gacgacggga aaccgtacgt taccacacag acaggtgagt ctgctcttct ggccaagttc	1140
gacctttccc ttgccgcgaa gcacatgtct aacacatact tggcaggaat tgcccagtac	1200
tacacacagt actcaggcac catcaatttg catttcatgt tcacaggttc aactgattca	1260
aaagcccgtt acatggtggc ttacatcccg cctgggggtg aaacaccacc ggacacacct	1320
gagagggcag cccactgcat ccatgctgag tgggacacag ggctgaattc caaattcaca	1380
ttctcaatcc cgtacgtgtc tgccgcggat tacgcctaca cggcgtctga tgaggcagag	1440
acaacaaacg tacagggatg ggtctgcgtt taccagatca cacacgggaa ggctgacaac	1500
gacactctgg tcgtgtcggg tagcgccggc aaggacttcg agttgcgcct cccattgac	1560
ccccgaccgc agaccaccgc tactggggaa tcagcagacc ctgtcaccac cactgtagag	1620
aactacggcg gtgagacaca agttcagaga cgccaccaca ccgacgttgg cttcatcatg	1680
gacagatttg tgaaaataaa cagcccaaaa tccacccatg ttattgacct catgcaaacc	1740
caccaacacg gtctagtggg tgcgtgtctg cgtgcggcga cctactactt ctcagatctg	1800
gaaattgttg tgcggcatga cggcaaccta acttgggtgc ccaatggtgc tcccgtgtca	1860
gccttgtcca acaccagcaa cccaccgcc tacaacaagg caccgttcac gagacttgcc	1920
ctcccctaca ccgcgccaca ccgcgtgttg gcgactgtgt acaacgggac gagcaagtac	1980
actgtgagtg ggtcaagcag acgaggcgac ttgggttccc tcgcggcacg agtcgtgaag	2040
gcatttcctg cttctttcaa ctacggtgca atcaag	2076

W02016115456-TAB-591 (Sequence Listing) - Spanish Translation (C0)

<211>	23	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Cebador	
<400>	28	
	gacaaagggtt ttgttcttgg tca	23
<210>	29	
<211>	18	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Cebador	
<400>	29	
	tgcgagtcct gccacgga	18
<210>	30	
<211>	20	
<212>	ADN	
<213>	Secuencia artificial	
<220>		
<223>	Sonda	
<400>	30	
	tcctttgcac gccgtgggac	20



- (51) **International Patent Classification:**
A61K 39/135 (2006.01) *A61K 39/12* (2006.01)
- (21) **International Application Number:**
PCT/US2016/013587
- (22) **International Filing Date:**
15 January 2016 (15.01.2016)
- (25) **Filing Language:** English
- (26) **Publication Language:** English
- (30) **Priority Data:**
62/104,314 16 January 2015 (16.01.2015) US
- (71) **Applicants:** **ZOETIS SERVICES LLC** [US/US]; 100 Campus Drive, Florham Park, NJ 07932 (US). **US-DA-ARS PLUM ISLAND ANIMAL DISEASE CENTER** [US/US]; P.O. Box 848, Greenport, NY 11944 (US).
- (72) **Inventors:** **DOMINOWSKI, Paul, Joseph**; c/o Zoetis Services LLC, 333 Portage Street, Kalamazoo, MI 49007 (US). **HARDMAN, John, Morgan**; c/o Zoetis Services LLC, 333 Portage Street, Kalamazoo, MI 49007 (US). **JACKSON, James, Alan**; c/o Zoetis Services LLC, 333 Portage Street, Kalamazoo, MI 49007 (US). **GAY, Cyril, Gerard**; c/o USDA-ARS Plum Island Animal Disease Center, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944 (US). **RODRIGUEZ, Luis, Leandro**; c/o USDA-ARS Plum Island Animal Disease Center, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944 (US). **KRUG, Peter, William**; c/o USDA-ARS Plum Island Animal Disease Center, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944 (US). **RIEDER, Aida, Elizabeth**; c/o USDA-ARS Plum Island Animal Disease Center, P.O. Box 848, Greenport, NY 11944 (US).
- (74) **Agents:** **VASILYEV, Vyacheslav** et al.; c/o Zoetis Services LLC, 100 Campus Drive, Florham Park, NJ 07932 (US).
- (81) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the identity of the inventor (Rule 4.17(i))
- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

[Continued on next page]

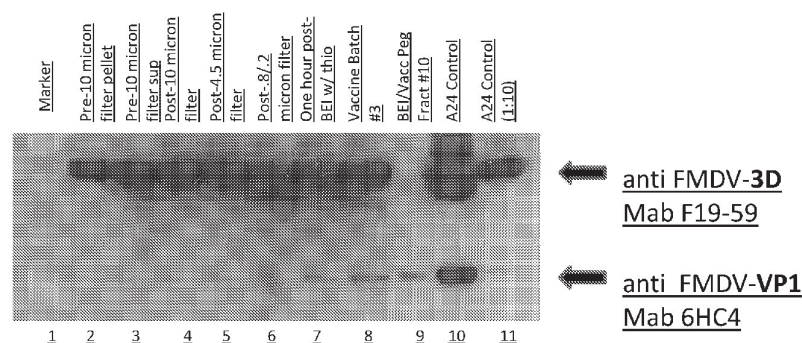
(54) **Title:** FOOT-AND-MOUTH DISEASE VACCINE

FIG. 1

(57) **Abstract:** Compositions for prevention of Foot and Mouth Disease (FM D) are provided, comprising an antigen component in the amount equivalent to 0.5-20 μ g FM D virus and an adjuvant component comprising oil, an immunostimulatory oligonucleotide, and a polycationic carrier. Methods of using the composition, as well as the methods of reducing FM D persistence are also provided.



Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

VASILYEV, Vyacheslav
c/o Zoetis Services LLC
100 Campus Drive
Florham Park, NJ 07932
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 16 June 2017 (16.06.2017)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference ZP000077A	
International application No. PCT/US2016/013587	International filing date (day/month/year) 15 January 2016 (15.01.2016)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address USDA-ARS PLUM ISLAND ANIMAL DISEASE CENTER P.O. Box 848 Greenport, NY 11944 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF AGRICULTURE 1400 Independence Avenue SW Washington, DC 20250 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☒ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Porohovski Youri e-mail pct.team4@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 04
Facsimile No. +41 22 338 89 95	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2016/013587

International filing date (day/month/year)
15.01.2016

Priority date (day/month/year)
16.01.2015

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K39/135 A61K39/12

Applicant
ZOETIS SERVICES LLC

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Heder, Andreas

Telephone No. +49 89 2399-0



Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed.
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☒ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-29</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-29</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 CAO YIMEI: "Adjuvants for foot-and-mouth disease virus vaccines: recent progress",
EXPERT REVIEW OF VACCINES, EXPERT REVIEWS LTD, GB, vol. 13, no. 11, 1
November 2014 (2014-11-01), pages 1377-1385, XP009189681, ISSN: 1744-8395, DOI:
10.1586/14760584.2014.963562
- D2 DATABASE WPI Week 201369 Thomson Scientific, London, GB; AN 2013-Q50572
XP002756880,
& CN 103 083 663 A (JIANGSU AGRIC SCI INST) 8 May 2013 (2013-05-08)
- D3 RU 1 615 918 C (VSEROSSIJSKIJ NII ZASHCHITY ZH [SU]) 9 July 1995 (1995-07-09)
- D4 WO 00/41720 A1 (CSL LTD [AU]; WALKER JOHN [AU]) 20 July 2000 (2000-07-20)
- D7 BUCAFUSCO DANILO ET AL: "Foot-and-mouth disease vaccination induces cross-
reactive IFN-[gamma] responses in cattle that are dependent on the integrity of the 140S
particles.", VIROLOGY FEB 2015, vol. 476, PUBLISHED ONLINE 10 December 2014
(2014-12-10), pages 11-18, XP002756881, ISSN: 1096-0341

Disclosure of the application

- 1 The application relates to FMDV (foot and mouth disease virus) whole virus
vaccine adjuvanted with mineral oil / Tween 80 / Span 80 / DEAE dextran /
CpG oligo (see Tab. 1).

Re: medical use

- 2 Claims 22-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be
covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can
be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does
not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical
treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or

compositions for use in a first or further medical treatment. Patentability, in particular novelty and inventive step, of said claims has been assessed on the basis of a purpose-limited product claim taking into account the alleged effects of the substance or composition.

Re: novelty

- 3 None of the presently available prior art documents disclose the specific combination of antigen and adjuvant according to claim 1. The claim is therefore novel. Since all remaining claims refer back to claim 1, all claims of the present claim set are novel.

Re: inventive step

- 4 The present claims do not involve an inventive step.
- 5 Claim 1 relates to an immunogenic composition comprising 0.5 - 10 µg FMD virus per dose, and an adjuvant containing oil, an immuostimulatory oligonucleotide, and a polycationic carrier (e.g. DEAE dextran) or aluminium. D1 can be taken as closest prior art. It discloses FMDV inactivated whole virus vaccine and adjuvants used in such vaccines, including mineral oil, unmethylated CpG oligo, AIOH, and others. The formal difference lies in the FMDV dose mentioned in claim 1, and in the specific combination of compounds in the adjuvant. The objective technical problem was thus: the provision of an FMDV vaccine with a specific dosage, and comprising a specific adjuvant.
- 6 Motivation to solve the problem is provided in D1 (p.1381, right col.) identifying the development of effective, safe adjuvants for FMDV as an important future goal. The compounds recited in claim 1 are all present in D1. Combining them, and testing for the effective dose was a matter of routine. Additional compounds mentioned in the dependent claims, and in the description, were also known to be useful in adjuvants for FMDV: DEAE

dextran is mentioned in D4 (p.2), Span 80 is disclosed in D2 and D3 (Examples 4 and 5, and Tabs. 6 and 7), and Tween 80 is used in D2. The feature of FMDV being Cruzeiro strain is disclosed in D7.

- 7 Consequently, the subject-matter of claim 1 is an arbitrary selection from several equally obvious alternatives solutions for the technical problem. There is no unexpected technical effect.
- 8 Furthermore, the specific combination of features in the vaccine tested in the Examples (mineral oil / Tween 80 / Span 80 / DEAE dextran / CpG oligo (see Tab. 1)), is not reflected by any of the claims. Therefore, even if the Examples would demonstrate an unexpected effect, the claims would still relate to subject-matter which does not provide said effect.
- 9 For essentially the same reasons, all present claims lack an inventive step.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference ZP000077A	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2016/013587	International filing date (<i>day/month/year</i>) 15 January 2016 (15-01-2016)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 16 January 2015 (16-01-2015)
Applicant ZOETIS SERVICES LLC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1

- ☒ as suggested by the applicant
- ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
- ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2016/013587

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed:
- ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- ☒ on paper or in the form of an image file.
- b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13~~ter~~.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
- c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
- ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13~~ter~~.1(a)).
- ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13~~ter~~.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/013587

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/135 A61K39/12
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CAO YIMEI: "Adjuvants for foot-and-mouth disease virus vaccines: recent progress", EXPERT REVIEW OF VACCINES, EXPERT REVIEWS LTD, GB, vol. 13, no. 11, 1 November 2014 (2014-11-01), pages 1377-1385, XP009189681, ISSN: 1744-8395, DOI: 10.1586/14760584.2014.963562 page 1381, right-hand column ----- -/--	1-29



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 April 2016

Date of mailing of the international search report

13/05/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heder, Andreas

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2016/013587

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 201369 Thomson Scientific, London, GB; AN 2013-Q50572 XP002756880, & CN 103 083 663 A (JIANGSU AGRIC SCI INST) 8 May 2013 (2013-05-08) abstract -----	1-29
Y	RU 1 615 918 C (VSEROSSIJSKIJ NII ZASHCHITY ZH [SU]) 9 July 1995 (1995-07-09) examples 4, 5; tables 6, 7 -----	1-29
Y	WO 00/41720 A1 (CSL LTD [AU]; WALKER JOHN [AU]) 20 July 2000 (2000-07-20) page 2 -----	1-29
Y	WO 2004/084940 A1 (CYTOS BIOTECHNOLOGY AG [CH]; BACHMANN MARTIN F [CH]; CORNELIUS ANDREAS) 7 October 2004 (2004-10-07) page 4 - page 6; claim 32 -----	1-29
Y	WO 2014/077825 A1 (UNITED BIOMEDICAL INC [US]) 22 May 2014 (2014-05-22) page 19 -----	1-29
Y	BUCAFUSCO DANILO ET AL: "Foot-and-mouth disease vaccination induces cross-reactive IFN-[gamma] responses in cattle that are dependent on the integrity of the 140S particles.", VIROLOGY FEB 2015, vol. 476, 10 December 2014 (2014-12-10), pages 11-18, XP002756881, ISSN: 1096-0341 abstract; page 14, right-hand column -----	1-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/013587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 103083663	A	08-05-2013	NONE
RU 1615918	C	09-07-1995	NONE
WO 0041720	A1	20-07-2000	AT 410183 T 15-10-2008
		AU 758133 B2 13-03-2003	
		AU 2526300 A 01-08-2000	
		CA 2359111 A1 20-07-2000	
		CA 2660344 A1 20-07-2000	
		DK 1140165 T3 16-02-2009	
		EP 1140165 A1 10-10-2001	
		EP 1946773 A2 23-07-2008	
		ES 2317708 T3 16-04-2009	
		JP 4949555 B2 13-06-2012	
		JP 2002534480 A 15-10-2002	
		JP 2012072157 A 12-04-2012	
		NZ 512011 A 20-12-2002	
		PT 1140165 E 13-01-2009	
		TW 533079 B 21-05-2003	
		US 2012251566 A1 04-10-2012	
		WO 0041720 A1 20-07-2000	
		ZA 200105543 A 22-01-2003	
WO 2004084940	A1	07-10-2004	AU 2004223736 A1 07-10-2004
			AU 2004224761 A1 07-10-2004
			AU 2004224762 A1 07-10-2004
			BR PI0408623 A 07-03-2006
			CA 2517675 A1 07-10-2004
			CA 2517839 A1 07-10-2004
			CA 2519165 A1 07-10-2004
			CN 1764719 A 26-04-2006
			CN 101675993 A 24-03-2010
			EP 1605972 A2 21-12-2005
			EP 1605973 A1 21-12-2005
			EP 1606398 A1 21-12-2005
			JP 5022028 B2 12-09-2012
			JP 2006523189 A 12-10-2006
			KR 20050115913 A 08-12-2005
			MX PA05009289 A 18-10-2005
			NZ 542323 A 31-07-2008
			RU 2351362 C2 10-04-2009
			US 2006251677 A1 09-11-2006
			US 2010098722 A1 22-04-2010
			WO 2004084939 A2 07-10-2004
			WO 2004084940 A1 07-10-2004
			WO 2004085635 A1 07-10-2004
			ZA 200506541 A 27-12-2006
			ZA 200507063 A 28-03-2007
			ZA 200507562 A 29-11-2006
WO 2014077825	A1	22-05-2014	AU 2012394394 A1 04-06-2015
			CA 2890678 A1 22-05-2014
			CN 104244973 A 24-12-2014
			EP 2919808 A1 23-09-2015
			JP 2016501850 A 21-01-2016
			TW 201420114 A 01-06-2014
			US 2015306203 A1 29-10-2015
			WO 2014077825 A1 22-05-2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/013587

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date