

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 838**

51 Int. Cl.:

C12N 7/00 (2006.01)

C12N 15/86 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2014 PCT/EP2014/078929**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015 WO15092058**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2014 E 14827219 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3083947**

54 Título: **Variante del virus del PRRS, clon de ADNc del virus del PRRS europeo y usos del mismo**

30 Prioridad:

20.12.2013 EP 13199177
03.07.2014 EP 14175691

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.11.2019

73 Titular/es:

BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein, DE

72 Inventor/es:

GALLEI, ANDREAS;
KELLER, CHRISTOPH;
SCHACHT, ERIK y
HERREL, MARIEKE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 729 838 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Variante del virus del PRRS, clon de ADNc del virus del PRRS europeo y usos del mismo

5 Antecedentes de la invención

Campo técnico

La presente invención pertenece al campo de la salud animal.

10 En una primera consideración, La divulgación se refiere a una nueva variante del virus del PRRS. La divulgación también se refiere al uso de dicho virus del PRRS para estudiar el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS), una enfermedad vírica que afecta a los cerdos y al desarrollo de vacunas, agentes terapéuticos y de diagnóstico para la profilaxis, el tratamiento y el diagnóstico del PRRS.

15 En una segunda consideración, la invención se refiere a una secuencia de ácido nucleico que comprende el genoma de un clon infeccioso del virus del PRRS genotipo I (EU). La invención también se refiere al uso de la secuencia de ácido nucleico del clon infeccioso del virus del PRRS genotipo I para producir virus vivos atenuados útiles para prevenir o tratar el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en cerdos y en el desarrollo de vacunas, agentes terapéuticos y de diagnóstico para la profilaxis, el tratamiento y el diagnóstico del PRRS.

20 Combinando dichas dos consideraciones, se proporcionan además nuevos virus del PRRS con propiedades mejoradas en una tercera consideración de la divulgación.

25 Antecedentes

El *virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino* (PRRSV) es un miembro de la familia de virus *Arteriviridae* y pertenece, junto con los *Coronaviridae*, al orden de virus de los *Nidovirales*. El PRRSV es un virus envuelto con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo de aproximadamente 15 kilobases que comprende nueve marcos abiertos de lectura (ORF), a saber, ORF1a, ORF1ab, ORF2a, ORF 2ab y los ORF 3 a ORF7. Los ORF 1a y 1ab codifican grandes poliproteínas que se procesan en proteínas no estructurales víricas (nsp) por auto y trans escisiones de proteasas víricas nsp1, nsp2 y nsp4 (Snijder y Meulenberg, 1998). El ORF4 codifica una glucoproteína menor (GP4) que está, junto a una glucoproteína principal (GP5) y otras dos glucoproteínas menores (GP2a y GP3), que se encuentran en la envoltura vírica, en donde todas dichas glucoproteínas son importantes para la producción de virus infecciosos.

El PRRSV se considera uno de los agentes infecciosos económicamente más importantes en cerdos que provocan incapacidad reproductiva a largo plazo en cerdas y enfermedades respiratorias en cerdos en crecimiento. A menudo, la infección por PRRSV se complica por infecciones bacterianas secundarias atribuidas a la naturaleza inmunosupresora del virus. Asimismo, la viremia por PRRSV dura semanas y el virus aún puede detectarse en los órganos linfoides durante varios meses, lo que demuestra las dificultades o la incapacidad de la respuesta inmunitaria del hospedador para eliminar el virus (Allende et al., 2000).

Hay dos genotipos virales de PRRSV que causan síntomas clínicos similares que divergen en aproximadamente un 40 % a nivel de secuencia de nucleótidos, el genotipo I (UE) y el genotipo II (US). La cepa prototipo de Norteamérica (US) es VR-2332, mientras que la cepa prototipo europea (EU) es el virus de Lelystad.

Sin embargo, en una primera consideración, debido a que las cepas del virus del PRRS tienen una elevada diversidad biológica y evolucionan rápidamente en granjas individuales (Badaoui et al. BMC Veterinary Research 2013, 9:58), se necesitan nuevos aislados de PRRSV para una mejor comprensión del PRRS, para reproducir dicha enfermedad en sus diferentes formas, para pruebas comparativas y como plataforma para el desarrollo de nuevas vacunas, medicamentos y diagnósticos para la profilaxis, el tratamiento y el diagnóstico del PRRS.

En una segunda consideración, un número creciente de clones de ADNc infecciosos del virus del PRRS se están poniendo a disposición de la comunidad científica, la mayoría de los cuales se basan en el tipo de virus de los Estados Unidos. Para el tipo EU, sin embargo, solo están disponibles algunos clones. Por lo tanto, existe una gran necesidad de nuevos clones infecciosos de ADNc del virus del PRRS europeo (genotipo I), para una mejor comprensión del PRRS, para pruebas comparativas, como plataforma para el desarrollo de nuevas vacunas, medicamentos y diagnósticos para la profilaxis, tratamiento y diagnóstico de PRRS, en donde el uso del clon de ADNc da como resultado un alto rendimiento de producción de virus. Por lo tanto, por conveniencia experimental en la investigación de vacunas para el PRRS, podría ser necesario un clon infeccioso de ADNc que permita la producción de virus del PRRS genotipo I en altas cantidades.

65

Descripción de la invención

La solución a los problemas técnicos anteriores se consigue mediante la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.

5 Por lo tanto, La invención en sus diferentes aspectos y realizaciones se implementa de acuerdo con las reivindicaciones.

1. Primera consideración de la presente divulgación

10 De acuerdo con una primera consideración que se detalla en esta sección, La divulgación se basa en el aislamiento de un nuevo virus del PRRS que es sorprendentemente capaz de inducir signos clínicos graves en jabalíes. Un análisis más detallado de esta variante del virus del PRRS reveló una eliminación significativa dentro del gen ORF4 de dicho virus.

15 En un aspecto, la divulgación se refiere, por lo tanto, a un virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS), en donde dicho virus se selecciona entre el grupo que consiste en los puntos siguientes (a), (b), (c), (d), (e) y (f):

20 (a) un virus del PRRS que comprende una proteína ORF4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12;

25 (b) un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos en la región ubicada entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre;

30 (c) un virus del PRRS genotipo II, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con un virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre;

35 (d) un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad;

40 (e) un virus del PRRS de genotipo II, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332;

(f) una combinación de cualquiera de (a), (b), (c), (d) y (e);

45 y, en un aspecto adicional, la divulgación se refiere, respectivamente, a un virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) seleccionado entre el grupo que consiste en los puntos siguientes A), B), C), D), E) y F):

A) un virus del PRRS cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 1-12;

50 B) un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos en la región ubicada entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre;

55 C) un virus del PRRS genotipo II cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con un virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre;

60 D) un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad;

65 E) un virus del PRRS genotipo II cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332;

F) una combinación de cualquiera de A), B), C), D) y E).

5 Preferentemente, dicho virus del PRRS, que también se denomina en lo sucesivo "virus del PRRS de la presente divulgación", es un virus del PRRS aislado.

10 Dentro del contexto de la invención, en particular, se entiende que la frase "restos de aminoácidos en la región" es equivalente a la frase "restos de aminoácidos ubicados en la región" y, respectivamente, se entiende particularmente que la expresión "restos de aminoácidos entre posiciones de aminoácidos" es intercambiable con la expresión "restos de aminoácidos localizados en la región entre las posiciones de aminoácidos".

15 Se entiende además que los términos "genotipo I" y "genotipo II" son equivalentes a los términos "genotipo 1" y "genotipo 2" o a los términos "tipo 1" y "tipo 2", como se usa frecuentemente en la bibliografía en el contexto del PRRSV.

20 De acuerdo con el primer aspecto ((a)), el virus del PRRS de la presente divulgación es, por lo tanto, un virus del PRRS que comprende una proteína ORF4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12, en donde dicha proteína ORF4 comprende preferentemente una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 13-24, y en donde dicha proteína ORF4 en una realización ejemplar no limitante comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31.

25 Respectivamente, de acuerdo con el primer aspecto ((A)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12, en donde dicha proteína ORF4 comprende preferentemente una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en la SEQ ID NO: 13-24, y en donde dicha proteína ORF4 en una realización ejemplar no limitante comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 31.

30 De acuerdo con el segundo aspecto ((b)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS, en particular un virus del PRRS genotipo I, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre, en donde dichas dos primeras β -láminas N-terminales predichas son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 25 y la SEQ ID NO: 26 o son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30 y en donde, en una realización no limitativa ejemplar, dicha proteína ORF4 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32.

35 Respectivamente, de acuerdo con el segundo aspecto ((B)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS, en particular un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre, en donde dichas dos primeras β -láminas N-terminales predichas son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 25 y la SEQ ID NO: 26 o son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 29 y SEQ ID NO: 30 y en donde, en una realización no limitativa ejemplar, dicha proteína ORF4 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32.

40 Como se describe en el presente documento, a efectos de comparación, el virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre es preferentemente el prototipo del virus de Lelystad genotipo I. El genoma del virus de Lelystad está codificado por la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 41.

45 De acuerdo con el tercer aspecto ((c)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS genotipo II, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con un virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre, en donde las dos primeras β -láminas N-terminales predichas son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 27 y la SEQ ID NO: 28, y en donde dicha proteína ORF4 en un ejemplo ejemplar no limitativo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

50 Respectivamente, de acuerdo con el tercer aspecto ((C)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS genotipo II cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con un virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre, en donde las dos primeras β -láminas N-terminales predichas son preferentemente las dos secuencias de aminoácidos expuestas en la SEQ ID NO: 27 y la SEQ ID NO: 28, y en donde dicha proteína ORF4 en un ejemplo ejemplar no limitativo comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33.

Como se ha mencionado en el presente documento, a efectos de comparación, el virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre es preferentemente el prototipo de virus VR2332 genotipo II. El genoma del virus VR2332 está codificado por la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 42.

5 En el contexto de la invención, una eliminación de restos de aminoácidos es preferentemente una eliminación de restos de aminoácidos consecutivos. Por lo tanto, por ejemplo, una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos, como se describe en el presente documento, es preferentemente una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos consecutivos y, respectivamente, una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos, como se describe en el presente documento, es preferentemente una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos consecutivos. De acuerdo con el cuarto aspecto ((d)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos o preferentemente una eliminación de 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 restos de aminoácidos, entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad y en donde en una realización ejemplar no limitativa una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 11 restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71 es una proteína ORF4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.

20 Respectivamente, de acuerdo con el cuarto aspecto ((D)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS, preferentemente un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos o preferentemente una eliminación de 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 restos de aminoácidos, entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad y en donde en una realización ejemplar no limitativa una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 11 restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71 es una proteína ORF4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 34.

30 Como se describe en el presente documento, la numeración de las posiciones de aminoácidos relacionadas con el virus de Lelystad se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 de longitud completa del virus de Lelystad. Por lo tanto, la numeración de las posiciones de los aminoácidos como se menciona en este contexto es con referencia a la proteína ORF4 de la proteína de Lelystad que tiene 183 restos de aminoácidos, incluyendo un resto de metionina en la posición del aminoácido 1 (N-terminal).

35 Por lo tanto, la frase "en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad", como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere a la secuencia de la proteína ORF4 como se expone en la SEQ ID NO: 43.

40 De acuerdo con el quinto aspecto ((e)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS genotipo II, que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos o preferentemente una eliminación de 8, 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos, entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332 y en donde en una realización ejemplar no limitativa, una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 7 restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67 es una proteína ORF4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.

45 Respectivamente, de acuerdo con el quinto aspecto ((E)), el virus del PRRS de la presente divulgación es un virus del PRRS genotipo II cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 5, 6, 7 o más restos de aminoácidos o preferentemente una eliminación de 8, 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos, entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332 y en donde en una realización ejemplar no limitativa, una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 7 restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67 es una proteína ORF4 que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 35.

55 Como se describe en el presente documento, la numeración de las posiciones de aminoácidos relacionadas con el virus del PRRS VR2332 se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 de longitud completa del virus del PRRS VR2332. Por lo tanto, la numeración de las posiciones de los aminoácidos como se menciona en este contexto es con referencia a la proteína ORF4 del virus VR2332 que tiene 178 restos de aminoácidos, incluyendo un resto de metionina en la posición del aminoácido 1 (N-terminal).

60 Por lo tanto, la frase "en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332 que tiene 178 restos de aminoácidos", como se usa en el contexto de la presente divulgación, se refiere a la secuencia de la proteína ORF4 como se expone en la SEQ ID NO: 44.

65

De acuerdo con el sexto aspecto ((f)), el virus del PRRS de la presente divulgación es una combinación de cualquiera de los aspectos (a), (b), (c), (d) y (e), como se describe en el presente documento, preferentemente una combinación de cualquiera de los aspectos (a), (b) y (d) o una combinación de cualquiera de los aspectos (a), (c) y (e). En este contexto, se entiende en particular que la frase "combinación de cualquiera de (a), (b), (c), (d) y (e)" y "combinación de cualquiera de los aspectos (a), (b), (c), (d) y (e)", respectivamente, significa un virus del PRRS que tiene una combinación de las características de cualquier virus del PRRS de (a), (b), (c), (d) y (e), como se describe en el presente documento, en donde una combinación de las características de cualquiera de los virus del PRRS de los aspectos (a), (b) y/o (c) o una combinación de las características de cualquiera de los virus del PRRS de los aspectos (a), (c) y (e) se prefiere particularmente.

Respectivamente, de acuerdo con el sexto aspecto ((F)), el virus del PRRS de la presente divulgación es una combinación de cualquiera de los aspectos (A), (B), (C), (D) y (E), como se describe en el presente documento, preferentemente una combinación de cualquiera de los aspectos (A), (B) y (D) o una combinación de cualquiera de los aspectos (A), (C) y (E). En este contexto, se entiende en particular que la frase "combinación de cualquiera de (A), (B), (C), (D) y (E)" y "combinación de cualquiera de los aspectos (A), (B), (C), (D) y (E)", respectivamente, significa un virus del PRRS que tiene una combinación de las características de cualquier virus del PRRS de (A), (B), (C), (D) y (E), como se describe en el presente documento, en donde una combinación de las características de cualquiera de los virus del PRRS de los aspectos (A), (B) y/o (D) o una combinación de las características de cualquiera de los virus del PRRS de los aspectos (A), (C) y (E) se prefiere particularmente.

El virus del PRRS de la presente divulgación comprende preferentemente

- una proteína ORF4 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos un 84,5 %, preferentemente al menos un 90 %, más preferentemente al menos un 95 %, aún más preferentemente al menos un 97 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 o
- una proteína ORF4 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 83,5 %, preferentemente al menos un 90 %, más preferentemente al menos un 95 %, aún más preferentemente al menos un 97 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 37, en donde dicho virus del PRRS es preferentemente un virus del PRRS genotipo I,

y en donde dicho virus del PRRS es en particular un virus del PRRS genotipo I.

Como se usa en el presente documento, en particular, se entiende que la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36" es equivalente a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 a lo largo de la longitud de la SEQ ID NO: 36" o a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 36 en toda la longitud de la SEQ ID NO: 36", respectivamente.

Además, como se usa en el presente documento, se entiende particularmente que la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 37" es equivalente a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 37 a lo largo de la longitud de la SEQ ID NO: 37" o a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 37 en toda la longitud de la SEQ ID NO: 37", respectivamente.

La identidad de secuencia en el contexto de la primera consideración de la divulgación se entiende como basada en un alineamiento progresivo (Feng, D. F. y Doolittle, R. F. (1987). Progressive sequence alignment as a prerequisite to correct phylogenetic trees. J. Mol. Evol., 25(4):351-360). Este método se basa en la combinación de secuencias en alineamientos, que a su vez puede combinarse con otras secuencias o alineamientos para formar alineamientos más grandes. El procedimiento se repite hasta que todas las secuencias de entrada se hayan unido en un solo alineamiento múltiple. Para los fines de la presente invención, el porcentaje de identidad de secuencia se determina con el software CLC MAIN WORKBENCH 4.1.1 (CLC BIO).

En una realización ejemplar y no limitativa, el virus del PRRS de la presente divulgación es un PRRS genotipo I cuyo genoma comprende una molécula de ARN codificada por una molécula de ácido nucleico que tiene al menos un 84,5 %, preferentemente al menos un 90 %, más preferentemente al menos un 95 %, aún más preferentemente al menos un 97 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 38.

Como se usa en el presente documento, se entiende en particular que la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 38" es equivalente a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 38 a lo largo de la longitud de la SEQ ID NO: 38" o a la expresión "identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 38 en toda la longitud de la SEQ ID NO: 38", respectivamente.

De acuerdo con otro aspecto preferido, el virus del PRRS de la presente divulgación es capaz de inducir síntomas reproductivos en cerdas gestantes y/o síntomas respiratorios en lechones.

5 De acuerdo con otro aspecto preferido, el virus del PRRS de la presente divulgación es capaz de inducir síntomas respiratorios en jabalíes.

Por lo tanto, el virus del PRRS de la presente divulgación es preferentemente un virus del PRRS infeccioso.

10 La expresión "virus del PRRS infeccioso, de acuerdo con la invención, se entiende particularmente como un virus del PRRS que infecta a cerdos, causando la enfermedad asociada, el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS).

15 Dicha infección de cerdos por el virus del PRRS de la presente divulgación en particular incluye la unión del virus a una célula hospedadora, la entrada del virus en la célula, el desmontaje del virión, la replicación y la transcripción del genoma vírico, la expresión de proteínas víricas y el ensamblaje y la liberación de nuevas partículas víricas infecciosas.

20 En otro aspecto, la divulgación se refiere además a un virus del PRRS, preferentemente el virus del PRRS de la presente divulgación, genéticamente modificado para contener en su interior ARN exógeno, en donde el ARN exógeno se inserta en el gen ORF4 de dicho virus y en el que el ARN exógeno se inserta preferentemente

- a) en la región del gen ORF4 de dicho virus que codifica la secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12 o 13-24;
- b) en la región del gen ORF4 de dicho virus que codifica la región ubicada entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre;
- 25 c) en la región del gen ORF4 de dicho virus que codifica la región ubicada entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas, en comparación con la proteína ORF4 de un virus del PRRS genotipo II de tipo silvestre;
- d) en la región del gen ORF4 de dicho virus que codifica la región ubicada entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad; o
- 30 e) en la región del gen ORF4 de dicho virus que codifica la región ubicada entre las posiciones de aminoácidos 50 a 67, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus del PRRS VR2332.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "ARN exógeno" o "secuencia de ácido nucleico exógena" se refiere, en particular, a una secuencia de ácido nucleico que se introdujo en el genoma de un virus del PRRS a partir de una fuente externa, tal como a partir de una secuencia recombinante. Los ejemplos de dicha fuente externa comprenden secuencias procedentes del PRRSV así como secuencias no procedentes del PRRSV. Más particularmente, la introducción de la secuencia de ácido nucleico exógena da como resultado un genoma o un gen, respectivamente, que tiene una porción de origen no natural. Como se usa en el presente documento, la expresión

40 "ARN exógeno" se refiere por tanto en particular a una secuencia de nucleótidos, que no se encuentra naturalmente en el genoma del virus del PRRS. Dicha parte no natural o secuencia no encontrada naturalmente, respectivamente, también puede ser el resultado de la inserción de una secuencia de nucleótidos natural en otra secuencia de nucleótidos natural.

45 El ARN exógeno, como se describe en el presente documento, en particular, codifica un producto de expresión seleccionado entre el grupo que consiste en un epítipo de interés, un modulador de la respuesta biológica, un factor de crecimiento, una secuencia de reconocimiento y una proteína de fusión y en donde dicho epítipo de interés es preferentemente un epítipo de interés de un antígeno o un patógeno o toxina veterinario.

50 En una realización preferida de la divulgación, dicho epítipo de interés es un péptido codificado por el gen ORF5 del virus del PRRS, en donde dicho péptido codificado por el gen ORF5 del virus del PRRS en particular comprende o consiste en al menos 4 restos de aminoácidos consecutivos de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 39 o más particularmente, dicho péptido codificado por el gen ORF5 del virus del PRRS comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39.

55 En otra realización preferida de la divulgación, dicho epítipo de interés es el ectodominio de la proteína ORF4 (GP4) de una cepa de virus del PRRS diferente, en donde dicho ectodominio de GP4 de una cepa de virus de PRRS diferente en particular comprende o consiste en al menos 4 restos de aminoácidos consecutivos de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 40 o más particularmente, dicho ectodominio de GP4 de una cepa de virus de PRRS diferente

60 comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 40.

La divulgación posibilita además que el virus del PRRS modificado genéticamente contenga en el mismo ARN exógeno, como se describe en el presente documento, para su uso como un medicamento.

La presente divulgación también proporciona el virus del PRRS descrito en el presente documento para su uso como un virus de exposición, en particular si dicho virus del PRRS induce inherentemente un efecto de vacunación cuando se administra a un animal.

5 La presente divulgación proporciona además el uso del virus del PRRS de la presente divulgación como un virus de exposición, en particular si dicho virus del PRRS no induce un efecto de vacunación cuando se administra a un animal.

El término "animal", como se menciona en el presente documento, se refiere en particular a suidos, más particular a un cerdo, preferentemente un cerdo doméstico.

10 Preferentemente, el virus del PRRS se va a administrar o se administra, respectivamente, por la vía intranasal, intramuscular, oral o intrauterina a un animal.

15 Asimismo, la presente divulgación proporciona el uso del virus del PRRS descrito en el presente documento como un marcador de detección, preferentemente para la diferenciación entre animales infectados y vacunados (DIVA).

20 De acuerdo con aspecto adicional, la divulgación también se refiere a una molécula de ADN que codifica el virus del PRRS descrito en el presente documento, en donde dicha molécula de ADN es preferentemente una molécula de ADN aislada y/o en donde dicha molécula de ADN comprende preferentemente una molécula de ácido nucleico que tiene al menos un 84,5 %, preferentemente al menos un 90 %, más preferentemente al menos un 95 %, aún más preferentemente al menos un 97 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 38.

25 La presente divulgación proporciona además una construcción de ADN que comprende la molécula de ADN descrita en el presente documento. en donde dicha construcción de ADN es en particular un vector de ADN, tal como un plásmido. Los expertos en la materia reconocerán los vectores de ADN o los plásmidos en los que se puede insertar la molécula de ADN de la presente divulgación. La construcción de ADN, como se describe en el presente documento, es preferentemente una construcción de ADN aislada. Como se usa en el presente documento, la expresión "que comprende la molécula de ADN" se entiende en particular como equivalente a la expresión "que comprende la secuencia de la molécula de ADN".

30 Además, la presente divulgación proporciona un transcrito de ARN de la construcción de ADN descrita en el presente documento, en donde dicho transcrito de ARN es preferentemente un transcrito de ARN aislado.

35 La presente divulgación también proporciona una célula transfectada con la construcción de ADN descrita en el presente documento, en donde dicha célula es preferentemente una célula aislada.

40 Además, la presente divulgación proporciona una célula transfectada con el transcrito de ARN mencionado en el presente documento, en donde dicha célula es preferentemente una célula aislada.

45 El término "células" o "célula", como se menciona en el presente documento, se refiere preferentemente a células de mamífero, en particular a células porcinas o de simio, tal como células MA-104 o células MARC-145 o células Vero, más preferentemente se entiende que el término "células" o "célula" se refiere a las células hospedadoras del virus del PRRS, a saber, a macrófagos porcinos. Por lo tanto, una célula, como se menciona en el presente documento, se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en células porcinas, células de simio, células MA-104, células MARC-145, células Vero y macrófagos porcinos.

50 En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un método para producir el virus del PRRS descrito en el presente documento, en donde el método comprende la etapa de transfectar una célula con la construcción de ADN descrita en el presente documento y opcionalmente recolectar el virus de la célula y/o el medio.

55 En otro aspecto, la divulgación proporciona un método para producir el virus del PRRS descrito en el presente documento, en donde el método comprende la etapa de transfectar una célula hospedadora con el transcrito de ARN descrito en el presente documento y opcionalmente recoger el virus de la célula y/o el medio.

60 La producción de las moléculas de ácido nucleico/ADN descritas en el presente documento, está dentro de la experiencia en la técnica y puede llevarse a cabo de acuerdo con las técnicas recombinantes descritas, entre otros sitios, en Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel, et al., 2003, Current Protocols In Molecular Biology, Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, NY; Innis et al. (eds), 1995, PCR Strategies, Academic Press, Inc., San Diego; y Erlich (ed), 1994, PCR Technology, Oxford University Press, Nueva York.

2. Segunda consideración de la presente invención

De acuerdo con una segunda consideración, que se detalla en esta sección, la invención proporciona, en un aspecto, una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en células.

5 La molécula de ácido nucleico de la presente invención es preferentemente una molécula de ADN. Preferentemente, dicha molécula de ácido nucleico es una molécula de ácido nucleico aislada.

En el contexto de la presente invención, se entiende en particular que la expresión "secuencia de nucleótidos de poliadenina" es equivalente a la expresión "secuencia de ácido poliadenílico" o "cola de poli (A)", respectivamente. La expresión "nucleótidos de adenina", como se describe en el presente documento, en particular, se entiende que es equivalente a la expresión "desoxiadenilatos".

15 La frase "secuencia de nucleótidos que flanquea el extremo 5' de" como se describe en el presente documento es en particular equivalente a la frase "secuencia de nucleótidos unida covalentemente con el extremo 5' de" o, respectivamente, con la frase "secuencia de nucleótidos, en donde su nucleótido terminal 3' está unido covalentemente con el nucleótido terminal 5' de" y en donde se entiende particularmente que dichos dos nucleótidos terminales están unidos covalentemente entre el grupo fosfato unido al carbono 5' de la pentosa y el átomo de carbono 3' de la pentosa adyacente.

20 La frase "secuencia de nucleótidos que flanquea el extremo 3' de" como se describe en el presente documento es en particular equivalente a la frase "secuencia de nucleótidos unida covalentemente con el extremo 3' de" o, respectivamente, a la frase "secuencia de nucleótidos, en donde su nucleótido terminal 5' está unido covalentemente con el nucleótido terminal 3' de" y en donde se entiende particularmente que dichos dos nucleótidos terminales están unidos covalentemente entre el átomo de carbono 3' de la pentosa y el grupo fosfato unido al carbono 5' de la pentosa adyacente.

Además, se entiende particularmente que la frase "que tiene una identidad de secuencia del 100 % con la secuencia de ácido nucleico de", como se usa en el presente documento, es equivalente a que la frase "que es idéntica a la secuencia de ácido nucleico de" o "que consiste en la secuencia de ácido nucleico de", respectivamente.

30 La molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 99,6 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48 o en donde dicha molécula de ácido nucleico comprende o consiste en una copia de ARN de una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 99,6 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.

35 El término "células" o "célula", como se menciona en el presente documento, se refiere preferentemente a células de mamífero, en particular a células porcinas o de simio, tal como células MA-104 o células MARC-145 o células Vero, más preferentemente se entiende que el término "células" o "célula" se refiere a las células hospedadoras del virus del PRRS, a saber, a macrófagos porcinos. Por lo tanto, una célula, como se menciona en el presente documento, se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en células porcinas, células de simio, células MA-104, células MARC-145, células Vero y macrófagos porcinos.

40 La expresión "virus vivo" de acuerdo con la invención se entiende particularmente como un virus del PRRS que tiene la capacidad de infectar a un sujeto adecuado (en contraposición con un virus inactivado (neutralizado)) y/o cuya infectividad es similar o idéntica a un virus nativo. En particular, un virus vivo puede infectar sus células hospedadoras nativas.

45 Dicha infección de células hospedadoras por el virus del PRRS producido por la molécula de ácido nucleico de la presente invención en particular incluye la unión del virus a una célula hospedadora. la entrada del virus en la célula, el desmontaje del virión, la replicación y la transcripción del genoma vírico, la expresión de proteínas víricas y el ensamblaje y la liberación de nuevas partículas víricas infecciosas. Dicha infección de las células hospedadoras por el virus del PRRS producido por la molécula de ácido nucleico de la presente invención incluye además preferentemente la transcripción de la secuencia de ADNc, en particular en células BHK, para producir una molécula de ARN funcional, transfección de células cultivadas, preferentemente células porcinas, células de simio, células MA-104, células MARC-145, células Vero y macrófagos porcinos, con dicha molécula de ARN, generación de viriones vivos por replicación vírica en dichas células cultivadas, aislamiento de dichos viriones e infección de células hospedadoras.

50 En particular, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica preferentemente un virus del PRRS genotipo I atenuado o, respectivamente, la molécula de ácido nucleico de la presente invención es capaz de producir virus vivos atenuados cuando se transfecta en células.

55 Más en particular, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica un virus del PRRS genotipo I que no es capaz de inducir un síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) grave en cerdos o, respectivamente, la molécula de ácido nucleico de la presente invención es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en

células, en donde dicho virus vivo no es capaz de inducir un síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) grave similar al virus de tipo silvestre en cerdos como el causado por virus del PRRS de campo virulentos.

5 En una realización particular, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica un virus del PRRS genotipo I que puede alcanzar títulos de al menos 5×10^5 a 1×10^6 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 24 horas posteriores a la infección de células MA104, en donde dichas células MA104 se infectan preferentemente con dicho virus con una MOI (multiplicidad de infección) de 0,001 a 0,1.

10 En particular, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica un virus del PRRS genotipo I que puede alcanzar títulos de 5×10^6 a 1×10^7 o más dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 48 horas posteriores a la infección de células MA104, en donde dichas células MA104 se infectan preferentemente con dicho virus con una MOI (multiplicidad de infección) de 0,001 a 0,1.

15 Por lo tanto, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica preferentemente un virus del PRRS genotipo I que es capaz de

- alcanzar títulos de al menos 5×10^5 a 1×10^6 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 24 horas y/o
- 20 - alcanzar títulos de al menos 5×10^6 a 1×10^7 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 48 horas después de la infección de células MA104

a una MOI (multiplicidad de infección) de 0,001 a 0,1,

25 en particular a una MOI de 0,001 o 0,01 o 0,1.

En el contexto del virus del PRRS como se describe en el presente documento, se entiende que el término "genotipo I" es equivalente a los términos "genotipo 1" o "tipo 1" o "europeo (EU)" como se usa con frecuencia en las referencias en el contexto del PRRSV.

30 En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 99,6 %, aún más preferentemente al menos un 99,8 % o un 99,9 % y particularmente preferentemente al menos un 99,95 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID NO: 48.

35 Se entiende que la identidad de secuencia en el contexto de la segunda consideración de la invención está basada en la similitud determinada por pares entre secuencias de nucleótidos. La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se logra preferentemente usando un algoritmo matemático, en particular, el conocido algoritmo de Smith-Waterman (Smith y Waterman, M. S. (1981) J Mol Biol, 147(1):195-197). Para los fines de la presente invención, el porcentaje de identidad de secuencia de una secuencia de nucleótidos se determina utilizando el algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman utilizando una penalización por apertura de huecos de 25 y una penalización por extensión de huecos de 5. El algoritmo de búsqueda de homología de Smith-Waterman se enseña en Smith y Waterman (1981) Adv. Appl. Math 2:482-489. Dicha determinación de la identidad de secuencia se puede realizar usando, por ejemplo, el acelerador de hardware DeCypher de TimeLogic versión G o la identidad de la secuencia se determina con el software CLC MAIN WORKBENCH 4.1.1 (CLC BIO).

40 Como se usa en el presente documento, se entiende en particular que la expresión "que tiene al menos X% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: Y" (o, como alternativa, la expresión "que tiene al menos X% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico expuesta en la SEQ ID NO: Y") es equivalente a la expresión "que tiene al menos X% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: Y sobre la longitud de la SEQ ID NO: Y" o la expresión "que tiene al menos un X% de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: Y en toda la longitud de la SEQ ID NO: Y", respectivamente. En este contexto, "X" es cualquier número del 95 al 100, en particular, cualquier número entero seleccionado de 95 a 99, de tal manera que "X% de identidad de secuencia" representa cualquiera de las identidades de porcentaje de secuencia mencionadas en el presente documento. Respectivamente, "Y" en este contexto es cualquier entero seleccionado de 1 a 6, de tal manera que "SEQ ID NO: Y" representa cualquiera de las SEQ ID NO mencionadas en el presente documento.

60 En una realización particular preferida, la molécula de ácido nucleico de la presente invención comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.

65 En otra realización preferida, la molécula de ácido nucleico de la presente invención codifica un virus del PRRS genotipo I que no es capaz de inducir síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) cerdos o, respectivamente, la molécula de ácido nucleico de la presente invención es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en células, en donde dicho virus infeccioso no es capaz de inducir el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en cerdos.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "no es capaz de inducir el síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS)" en particular, se refiere a una reducción de los signos clínicos de PRRS o de signos asociados con la infección por PRRSV, respectivamente, tales como lesiones pulmonares en lechones, fallo reproductivo en cerdas gestantes y/o viremia prolongada por PRRSV, cuando se compara con un virus del PRRS de tipo silvestre. En un aspecto, el virus del PRRS genotipo I que no es capaz de inducir PRRS en cerdos es, por lo tanto, un virus que muestra uno o más signos clínicos reducidos cuando se administra a cerdos, en comparación con un virus del PRRS de tipo silvestre administrado a cerdos. El término "virus del PRRS de tipo silvestre", como se menciona en el presente documento, en particular se refiere a un virus del PRRS genotipo I de tipo silvestre.

10 La presente invención proporciona además una construcción de ADN que comprende la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención, en donde dicha construcción de ADN es en particular un vector de ADN, tal como un plásmido. Los expertos en la materia reconocerán los vectores de ADN o los plásmidos en los que se puede insertar la molécula de nucleótidos de la presente divulgación. La construcción de ADN, como se describe en el presente documento, es preferentemente una construcción de ADN aislada. Como se usa en el presente documento, la expresión "que comprende la molécula de ácido nucleico" o "que comprende una molécula de ADN", respectivamente, en particular, se entiende que es equivalente a la expresión "que comprende la secuencia de la molécula de ácido nucleico" o "que comprende la secuencia de una molécula de ADN", respectivamente.

15 Además, la presente invención proporciona un transcrito de ARN de la construcción de ADN descrita en el presente documento, en donde dicho transcrito de ARN es preferentemente un transcrito de ARN aislado.

20 La presente invención también proporciona una célula transfectada con la construcción de ADN descrita en el presente documento, en donde dicha célula es preferentemente una célula aislada.

25 Por lo tanto, la presente invención también proporciona el virus del PRRS genotipo I producido por la célula mencionada anteriormente, en donde dicho virus del PRRS genotipo I es preferentemente un virus del PRRS genotipo I aislado.

30 Además, la presente invención proporciona una célula transfectada con el transcrito de ARN mencionado en el presente documento, en donde dicha célula es preferentemente una célula aislada.

35 Por lo tanto, la presente invención también proporciona el virus del PRRS genotipo I producido por la célula mencionada anteriormente, en donde dicho virus del PRRS genotipo I es preferentemente un virus del PRRS genotipo I aislado.

40 La presente invención proporciona además un virus del PRRS genotipo I cuyo genoma comprende la molécula de ácido nucleico de la presente invención o cuyo genoma comprende una molécula de ARN codificada por una molécula de ácido nucleico de la presente invención. en donde dicho virus del PRRS genotipo I es preferentemente un virus del PRRS genotipo I aislado.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para producir un virus del PRRS genotipo I, comprendiendo dicho método transfectar una célula con la construcción de ADN descrita en el presente documento. Además, la presente invención proporciona un método para producir un virus del PRRS genotipo I, comprendiendo dicho método transfectar a una célula con el transcrito de ARN mencionado en el presente documento.

50 En otro aspecto más, la presente invención proporciona una composición, comprendiendo dicha composición la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención suspendida en una cantidad adecuada de un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 La producción de las moléculas de ácido nucleico descritas en el presente documento está dentro de la experiencia en la técnica y se puede llevar a cabo de acuerdo con las técnicas recombinantes descritas. entre otros sitios, en Sambrook et al., 2001, Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY; Ausubel, et al., 2003, Current Protocols In Molecular Biology, Greene Publishing Associates y Wiley Interscience, NY; Innis et al. (eds), 1995, PCR Strategies, Academic Press, Inc., San Diego; y Erlich (ed), 1994, PCR Technology, Oxford University Press, Nueva York.

60 La divulgación se refiere además al uso de la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o de la construcción de ADN descrita en el presente documento para producir un virus del PRRS genotipo I atenuado, en donde se introducen una o más mutaciones en la molécula de ácido nucleico o en la construcción de ADN.

65 La divulgación también proporciona un método para producir un virus del PRRS genotipo I atenuado que comprende la etapa de introducir una o más mutaciones en la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la invención o en la construcción de ADN descrita en el presente documento.

La expresión "virus del PRRS atenuado", como se describe en el presente documento, se refiere particularmente a un virus del PRRS que se atenúa *in vitro* y/o *in vivo*, más particularmente en líneas celulares susceptibles y/o el hospedador.

5 El término "hospedador", como se usa en el presente documento, se refiere en particular a animales que pueden infectarse por el virus del PRRS, en particular porcinos, más particularmente cerdos, tales como cerdos domésticos.

10 Como se ha mencionado en el presente documento, "atenuado" se refiere particularmente a una virulencia reducida de un patógeno, en particular de un virus del PRRS de tipo silvestre, en donde "virulencia" se entiende como el grado de patogenicidad y en donde "patogenicidad" se refiere a la capacidad del patógeno para inducir signos clínicos en el hospedador o la descendencia del hospedador, como la incapacidad reproductiva.

15 La expresión "virus de PRRS de tipo silvestre" o "PRRSV de tipo silvestre", respectivamente, como se usa en el presente documento, se refiere, en particular, a un virus del PRRS patógeno infeccioso, que es particularmente capaz de causar PRRS en cerdos. En una realización particularmente preferida, la expresión "virus del PRRS de tipo silvestre" se refiere a un virus del PRRS cuyo genoma comprende una secuencia de ARN o consiste en un polinucleótido de ARN, en donde dicha secuencia de ARN o polinucleótido de ARN es una copia en ARN de la SEQ ID NO: 41 (correspondiente al genoma completo del virus de Lelystad).

20 Preferentemente, las una o más mutaciones, como se describen en el presente documento, comprenden o consisten en una o más mutaciones puntuales y/o una o más eliminaciones genómicas y/o una o más inserciones.

25 La divulgación proporciona además el uso del virus del PRRS genotipo I atenuado descrito en el presente documento para la preparación de un medicamento, en particular de una vacuna o composición de vacuna, para prevenir en un animal los signos clínicos de una infección por PRRSV, tal como mediante la reducción de los signos clínicos de una infección por PRRSV, por ejemplo, reduciendo la duración de la viremia por PRRSV.

30 El término "prevenir" o "reducir", respectivamente, como se usa en el presente documento, significa, pero sin limitación, un proceso que incluye la administración de un antígeno del PRRSV, a saber, del virus del PRRS genotipo I atenuado descrito en el presente documento, a un animal, en donde dicho antígeno del PRRSV, cuando se administra a dicho animal, provoca o es capaz de provocar una respuesta inmune en dicho animal contra el PRRSV. En conjunto, dicho tratamiento da como resultado la reducción de los signos clínicos del PRRS o de signos asociados con la infección por PRRSV, respectivamente. De manera más específica, el término "prevenir", como se usa en el presente documento, significa generalmente un proceso de profilaxis en el que se expone a un animal a la composición inmunogénica de la presente invención antes de la inducción o del inicio del proceso de la enfermedad (PRRS).

35 En el presente documento, "reducir los signos clínicos de una infección por PRRSV" significa, pero sin limitación, reducir el número de sujetos infectados en un grupo, reducir o eliminar el número de sujetos que muestran signos clínicos de infección o reducir la gravedad de cualquier signo clínico que esté presente en los sujetos, en comparación con la infección por el virus del PRRS de tipo silvestre. Por ejemplo, puede referirse a cualquier reducción de la carga de patógenos, desprendimiento de patógenos, reducción en la transmisión de patógenos o reducción de cualquier signo clínico típico de infección por PRRSV, en particular del fracaso reproductivo y/o la inducción de lesiones pulmonares. Preferentemente, estos signos clínicos se reducen en sujetos que reciben el virus del PRRS del genotipo I atenuado de la presente invención en al menos un 10 % en comparación con sujetos que no reciben la composición y pueden infectarse. Más preferentemente, se reducen los signos clínicos en sujetos que reciben la composición de la presente invención en al menos un 20 %, preferentemente, en al menos un 30 %, más preferentemente, en al menos un 40 %, aún más preferentemente, en al menos un 50 %, aún más preferentemente, en al menos un 60 %, aún más preferentemente, en al menos un 70 %, aún más preferentemente, en al menos un 80 %, aún más preferentemente, en al menos un 90 % y lo más preferentemente en un 100 %.

50 El término "sujeto", como se menciona en el presente documento, se refiere en particular a un animal.

El término "animal", como se menciona en el presente documento, se refiere en particular a suidos, más particular a un cerdo, preferentemente un cerdo doméstico.

55 La expresión "reducir la duración de la viremia por PRRSV" significa, pero sin limitación, la reducción de la duración del virus del PRRS que entra en el torrente sanguíneo de un animal en al menos un día en comparación con los sujetos que no reciben la composición y se infectan con un PRRSV de tipo silvestre.

60 El término "viremia" se refiere a la presencia de PRRSV en la sangre de animales infectados como se refleja, por ejemplo, en la detección de copias de ARN de PRRSV en suero sanguíneo.

65 Asimismo, la divulgación se refiere a una composición de vacuna que comprende el virus del PRRS genotipo I atenuado descrito en el presente documento suspendido en una cantidad adecuada de un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los uno o más portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, como se mencionan en el presente documento, se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en disolventes, medios de dispersión, adyuvantes, agentes estabilizantes, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y agentes retardantes de la adsorción.

5 En un aspecto preferido, la composición inmunogénica comprende una cantidad de 10^1 a 10^7 partículas víricas del virus del PRRS genotipo I atenuado descrito en el presente documento por dosis, preferentemente de 10^3 a 10^6 partículas por dosis, más preferentemente de 10^4 a 10^6 partículas por dosis.

10 En otro aspecto preferido, la composición inmunogénica comprende una cantidad del virus del PRRS de acuerdo con la invención que es equivalente a un título de virus de al menos aproximadamente 10^3 DICT₅₀/ml por dosis, preferentemente entre 10^3 a 10^5 DICT₅₀/ml por dosis.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "composición de vacuna" en particular se refiere a una composición que provocará una respuesta inmunitaria protectora en un animal que ha sido expuesto a la composición. Una respuesta inmunitaria puede incluir la inducción de anticuerpos y/o la inducción de una respuesta de linfocitos T.

20 Normalmente, una "respuesta inmunitaria" incluye, pero sin limitación, uno o más de los siguientes efectos: la producción o activación de anticuerpos, linfocitos B, linfocitos T colaboradores, linfocitos T supresores y/o linfocitos T citotóxicos, dirigida específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferentemente, el hospedador presentará una respuesta inmunológica terapéutica o protectora (de memoria), de forma que se potenciará la resistencia frente a una nueva infección y/o se reducirá la gravedad clínica de la enfermedad. Dicha protección se demostrará mediante una reducción en el número o la gravedad o la falta de uno o más de los signos clínicos asociados con la infección del patógeno, en el retraso de aparición de viremia, en una persistencia vírica reducida, en una reducción de la carga viral total y/o en una reducción de la excreción vírica.

25 Por lo tanto, una "respuesta inmunitaria" en particular significa, pero sin limitación, el desarrollo en un subconjunto de una respuesta inmune celular y/o mediada por anticuerpos a la composición o vacuna de interés.

30 Además, la divulgación se refiere a la composición de vacuna para su uso en un método para prevenir que un animal tenga signos clínicos de una infección por PRRSV, tal como mediante la reducción de los signos clínicos de una infección por PRRSV, por ejemplo, reduciendo la duración de la viremia por PRRSV.

35 Además, la divulgación proporciona un método para prevenir en un animal los signos clínicos de una infección por PRRSV, tal como mediante la reducción de los signos clínicos de una infección por PRRSV, por ejemplo, reduciendo la duración de la viremia por PRRSV, en donde dicho método comprende la etapa de administrar la vacuna de la invención a un animal que lo necesita.

Las siguientes cláusulas también se describen en el presente documento en la divulgación:

40 1. Una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en células, en donde dicha molécula comprende

45 - una primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 45,

- una segunda secuencia de ácido nucleico que flanquea el extremo 5' de la primera secuencia de ácido nucleico y que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 46,

50 - una tercera secuencia de ácido nucleico que flanquea el extremo 3' de la primera secuencia de ácido nucleico y que tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 47 y

55 una secuencia de nucleótidos de poliadenina que flanquea al extremo 3' de la tercera secuencia de ácido nucleico.

2. La molécula de ácido nucleico de la cláusula 1, en donde

60 - dicha primera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 96 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 98 %, aún más preferentemente al menos un 99 % y en particular preferentemente un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 45; y/o

65 - dicha segunda secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 96 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 98 %, aún más preferentemente al menos un 99 % y en particular

- preferentemente un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 46; y/o
- 5 - dicha tercera secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 96 %, preferentemente al menos un 97 %, más preferentemente al menos un 98 %, aún más preferentemente al menos un 99 % y en particular preferentemente un 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 47; y/o
- 10 - dicha secuencia de nucleótidos de poliadenina está formada por n nucleótidos de adenina, en donde n es cualquier número entero entre 1 y 51 y en donde n es preferentemente 12, 13 o 14.
- 15 3. La construcción de ácido nucleico de la cláusula 1 o 2, en donde dicho virus está atenuado y/o en donde dicho virus es capaz de inducir una respuesta inmunitaria protectora contra los signos respiratorios y/o reproductivos de enfermedad tras la infección por el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) en cerdos.
- 20 4. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 3, en donde dicho virus es capaz de alcanzar títulos de al menos 5×10^5 a 1×10^6 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 24 horas después de la infección de células MA104, preferentemente a una MOI (multiplicidad de infección) de 0,001 a 0,1.
- 25 5. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 4, en donde dicho virus es capaz de alcanzar títulos de al menos 5×10^6 a 1×10^7 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 48 horas después de la infección de células MA104, preferentemente a una MOI (multiplicidad de infección) de 0,001 a 0,1.
- 30 6. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 5, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 91 % o 92 %, preferentemente, al menos un 93 % o 94 %, más preferentemente, al menos un 95 % o 96 %, aún más preferentemente al menos un 98 % o 99 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.
- 35 7. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 6, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 99,1 % o 99,2 %, preferentemente, al menos un 99,3 % o 99,4 %, más preferentemente, al menos un 99,5 % o 99,6 %, aún más preferentemente al menos un 99,8 % o 99,9 % y en particular preferentemente al menos un 99,95 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.
- 40 8. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 7, en donde dicha molécula comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.
- 45 9. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 8, en donde dicho virus no es capaz de inducir un síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) grave en cerdos como el causado por virus del PRRS de campo virulentos.
- 50 10. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 9, en donde dicha molécula es una molécula de ADN.
- 55 11. Una construcción de ADN que comprende una molécula de ADN de acuerdo con la cláusula 10.
12. Un transcrito de ARN de la construcción de ARN de la cláusula 11.
13. Una célula transfectada con la construcción de ADN de la cláusula 11.
14. Una célula transfectada con el transcrito de ARN de la cláusula 12.
15. Un virus del PRRS genotipo I producido por la célula de la cláusula 13.
16. Un virus del PRRS genotipo I producido por la célula de la cláusula 14.
- 60 17. Un virus del PRRS genotipo I cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 9 o cuyo genoma comprende una molécula de ARN codificada por una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 10.
- 65 18. Un método para producir un virus del PRRS genotipo I que comprende transfectar una célula con la construcción de ADN de la cláusula 11.

19. Un método para producir un virus del PRRS genotipo I que comprende transfectar una célula hospedadora con el transcrito de ARN de la cláusula 12.

20. Una composición que comprende una molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 10 suspendida en una cantidad adecuada de un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

21. Uso de la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 10 o de la construcción de ADN de la cláusula 11 para producir un virus del PRRS genotipo I atenuado, en donde se introducen una o más mutaciones en la molécula de ácido nucleico o en la construcción de ADN.

22. Método para producir un virus del PRRS genotipo I atenuado que comprende la etapa de introducir una o más mutaciones en la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las cláusulas 1 a 10 o en la construcción de ADN de la cláusula 11.

23. Un virus del PRRS genotipo I atenuado cuyo genoma comprende una molécula de ARN codificada por una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las cláusulas 1 a 10, pero en donde dicha primera secuencia de ácido nucleico tiene al menos un 95 % de identidad de secuencia con la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 45 contiene una o más mutaciones que incapacitan al virus del PRRS codificado para suprimir la producción y secreción de interferón de tipo I por una célula infectada por dicho virus.

24. Uso del virus del PRRS genotipo I atenuado de cualquiera de las cláusulas 21 a 23 para la preparación de un medicamento para prevenir que un animal presente signos clínicos de una infección por PRRSV.

25. Una composición de vacuna que comprende el virus del PRRS genotipo I atenuado de una cualquiera de las cláusulas 21 a 23 suspendida en una cantidad adecuada de un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

26. La composición de vacuna de la cláusula 25 para su uso en un método para prevenir que un animal sufra signos clínicos de una infección por PRRSV.

27. Método para prevenir que un animal tenga signos clínicos de una infección por PRRSV que comprende la etapa de administrar la composición de vacuna de la cláusula 26 a un animal que lo necesite.

3. Tercera consideración de la presente divulgación

De acuerdo con una tercera consideración, que se detalla en esta sección, la divulgación se basa en el hallazgo de que la primera consideración de la presente divulgación se puede combinar con la segunda consideración de la presente divulgación. Por lo tanto, la tercera consideración de la presente divulgación se refiere a una combinación de (1) los aspectos y realizaciones de la primera consideración de la presente divulgación y (2) los aspectos y realizaciones de la segunda consideración de la presente divulgación. Por lo tanto, se entiende que todas las características y definiciones posibles, en particular, las características y definiciones relacionadas con un virus del PRRS genotipo I, de la primera consideración de la presente divulgación se pueden combinar arbitrariamente con todas las características y definiciones de la segunda consideración de la presente divulgación.

En un aspecto, la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la segunda consideración de la presente divulgación codifica de este modo el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) de acuerdo con la primera consideración de la presente divulgación.

En otro aspecto, respectivamente, el virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino (PRRS) de acuerdo con la primera consideración de la presente divulgación está codificado por lo tanto por la molécula de ácido nucleico de acuerdo con la segunda consideración de la presente divulgación.

La divulgación se refiere, adicionalmente, a un virus del PRRS genotipo I, en particular el virus del PRRS mencionado, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en las células, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 91 % o 92 %, preferentemente, al menos un 93 % o 94 %, más preferentemente, al menos un 95 % o 96 %, aún más preferentemente al menos un 98 % o 99 % y en particular preferentemente al menos un 99 % o 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48, pero en donde dicha secuencia de ácido nucleico contiene una mutación que da como resultado la producción de dicho virus que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 9, 10, 11 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad.

La divulgación también se refiere a un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en las células, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 91 % o

92 %, preferentemente, al menos un 93 % o 94 %, más preferentemente, al menos un 95 % o 96 %, aún más preferentemente al menos un 98 % o 99 % y en particular preferentemente al menos un 99 % o 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48, pero en donde dicha secuencia de ácido nucleico contiene una mutación que da como resultado la producción de dicho virus que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 11, 12, 13, 14, 15, 16 o 17 o más restos de aminoácidos entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad.

La divulgación contempla además un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en las células, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 91 % o 92 %, preferentemente, al menos un 93 % o 94 %, más preferentemente, al menos un 95 % o 96 %, aún más preferentemente al menos un 98 % o 99 % y en particular preferentemente al menos un 99 % o 100 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48, pero en donde dicha secuencia de ácido nucleico contiene una mutación que da como resultado la producción de dicho virus que comprende una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 13 restos de aminoácido entre las posiciones de aminoácido 56 a 70 o entre las posiciones de aminoácidos 57 a 69, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad.

La mutación, como se cita en el presente documento, es preferentemente una eliminación.

Preferentemente, el virus del PRRS de la divulgación se modifica genéticamente para que contenga en su interior ARN exógeno, en donde el ARN exógeno se inserta en el gen de orf4 de dicho virus y en donde el ARN exógeno se inserta en particular en la región del gen orf4 de dicho virus que codifica la región ubicada entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad.

En otro aspecto de la divulgación, el ARN exógeno se inserta en el gen orf4 del virus y reemplaza la secuencia de nucleótidos que codifica los restos de aminoácidos eliminados en el contexto de la invención.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, el ARN exógeno codifica un producto de expresión seleccionado entre el grupo que consiste en un epítipo de interés, un modulador de la respuesta biológica, un factor de crecimiento, una secuencia de reconocimiento, una proteína de fusión, en donde el epítipo de interés es preferentemente un epítipo de interés de un antígeno o un patógeno o toxina veterinario.

En particular, el epítipo de interés es un péptido codificado por el gen orf5 del virus del PRRS o es una secuencia de aminoácidos codificada por el gen orf5 del virus del PRRS, en donde dicha secuencia de péptidos o aminoácidos codificada por el gen orf5 del virus del PRRS comprende o consiste preferentemente en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 39 o la SEQ ID NO: 50 o preferentemente comprende o consiste en al menos 4 restos de aminoácidos consecutivos de la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 39 o la SEQ ID NO: 50 o preferentemente comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 51 o la SEQ ID NO: 52.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, el ARN exógeno codifica una secuencia de aminoácidos seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 53-55.

En un aspecto preferido de la divulgación, la divulgación proporciona, como un ejemplo no limitante, un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de ácido nucleico seleccionada entre el grupo que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 56-59. El virus del PRRS, como se menciona en el presente documento, es preferentemente un virus aislado y/o un virus de origen no natural.

La divulgación se refiere, adicionalmente, a un virus del PRRS genotipo I, en donde dicho virus comprende una proteína ORF4 que tiene un resto de prolina en la posición del aminoácido 56 y/o que tiene un resto de glutamina en la posición del aminoácido 66, en donde la numeración de las posiciones de aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad y en donde la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad es la secuencia expuesta en la SEQ ID NO: 43.

La divulgación también se refiere a un virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene un resto de prolina en la posición de aminoácido 56 y/o que tiene un resto de glutamina en la posición de aminoácido 66, en donde la numeración de las posiciones de los aminoácidos se refiere a la secuencia de aminoácidos de la proteína ORF4 del virus de Lelystad y en donde el genoma de dicho virus está codificado preferentemente por una molécula de ácido nucleico, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 91 % o 92 %, preferentemente, al menos un 93 % o 94 %, más preferentemente, al menos un 95 % o 96 %, aún más preferentemente al menos un 98 % o 99 % y en particular preferentemente al menos un 99 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 45 o la SEQ ID NO: 48.

Dicho virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene un resto de prolina en la posición de aminoácidos 56, es en un aspecto no limitante ejemplar un virus del PRRS, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 58.

5 En otro aspecto no limitante ejemplar de la divulgación, dicho virus del PRRS genotipo I, cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica una proteína ORF4 que tiene un resto de glutamina en la posición de aminoácidos 66, es un virus del PRRS, cuyo genoma está codificado por una molécula de ácido nucleico que comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 57.

10 El virus del PRRS de la divulgación es preferentemente para su uso como un medicamento o para uso en la profilaxis o tratamiento del síndrome respiratorio y reproductor porcino, en particular en cerdos y en donde opcionalmente dicho virus se va a administrar o se administra, respectivamente, por la vía intranasal, intramuscular, oral o intrauterina a un animal, en particular a un cerdo.

15 Un medicamento como se cita a lo largo de la presente divulgación es preferentemente una vacuna.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, el virus del PRRS de la invención se usa preferentemente como un marcador de detección, preferentemente para la diferenciación entre animales infectados y vacunados (DIVA).

20 En otro aspecto adicional más, la divulgación se refiere a una molécula de ADN que codifica el virus del PRRS de la invención y en donde dicha molécula de ADN comprende preferentemente una molécula de ácido nucleico que tiene una secuencia seleccionada entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 56-58.

25 En un aspecto adicional más, la divulgación se refiere a una construcción de ADN preferentemente aislada que comprende dicha molécula de ADN y a un transcrito de ARN preferentemente aislado de la misma.

De acuerdo con otro aspecto más, la divulgación también se refiere a una célula preferentemente aislada transfectada con dicha construcción de ADN o dicho transcrito de ARN.

30 La divulgación se refiere además a un método para producir el virus del PRRS de la invención, en donde dicho método comprende la etapa de transfectar una célula con dicha construcción de ADN o comprende la etapa de transfectar una célula hospedadora con dicho transcrito de ARN.

35 En conclusión, el conocimiento de tener la posibilidad de insertar una eliminación en la medida de acuerdo con la presente divulgación en la secuencia codificante del ectodominio de GP4 de un virus del PRRS, tal como un PRRSV genotipo I, proporciona ahora una serie de usos beneficiosos:

40 - El virus basado en este conocimiento puede usarse como aislado de exposición para infección parenteral, oral, intranasal, intrauterina y para infección por esperma en especies positivas a PRRSV y no previamente expuestas al PRRSV y/o sensibles al PRRSV.

45 - La divulgación proporciona marcadores de eliminación para la diferenciación serológica o para la diferenciación de secuencia (concepto DIVA), de cada cepa de PRRSV concebible, para cepas de PRRSV del genotipo II, independientemente de si las eliminaciones ya están presentes en el sitio respectivo o no.

50 - Además, se proporcionan marcadores de eliminación para la diferenciación serológica, también en conexión o en combinación con otros epítomos. Por ejemplo, pueden distinguirse serológicamente los virus del PRRS sin eliminación de los virus del PRRS con una eliminación completa o parcial de estos epítomos (por ejemplo, aa60-aa71 de GP4 de Lelystad: AAQEKISFGKS, como se incluye en la SEQ ID NO: 43) mediante el uso de anticuerpos dirigidos contra este epítomo. Por ejemplo, pueden diferenciarse entre sí dos virus del PRRS que tienen una eliminación en esta región/dominio, junto con otros epítomos.

55 La divulgación proporciona además una región/un dominio de inserción para la introducción de ARN exógeno en lugar del ARN vírico en la posición, donde se localiza la eliminación de acuerdo con la invención (ectodominio de GP4).

La inserción se puede realizar para diversos fines y para cada cepa de PRRSV concebible, también para las cepas de PRRSV del genotipo II que ya tienen una pequeña eliminación en esta región.

60 La inserción de la secuencia exógena puede producirse, por ejemplo, en la cepa de PRRSV genotipo I BI EU descrita en el presente documento y reemplaza a la secuencia que codifica el ectodominio de GP4 de dicha cepa con la secuencia de aminoácidos (aa) de aa54-aa70 (QSHRASTAQGTPLRRS (SEQ ID NO: 40)) o con derivados acortados o mutados de la misma.

65 Además, para la mejora de la respuesta inmunitaria, también es posible insertar uno o más epítomos para linfocitos T o B secuenciales

5 a) de otras regiones genéticas/genómicas del PRRSV, por ejemplo, de (i) la región que codifica la glucoproteína 5 (aa) de la cepa BI EU del PRRSV genotipo I descrita en el presente documento, por ejemplo, secuencias que codifican los aminoácidos (aa) aa36-aa52 (SSHLQLIYNLTICELNG (SEQ ID NO: 39)) o derivados acortados o mutagenizados de los mismos, también con enlazadores adecuados, por ejemplo, con el motivo de aa GSS; por consiguiente, también de otros aislados de PRRSV, por ejemplo, del aislado prototípico Lelystad de PRRSV genotipo I o, por consiguiente, de otros genotipos de PRRSV, tal como, por ejemplo, a partir del aislado prototípico VR2332 de PRRSV genotipo II;

10 b) de otros patógenos, por ejemplo, de otro patógeno porcino, para establecer una o mejorar la respuesta inmunitaria contra dichos patógenos;

15 c) de epítomos de linfocitos T o B específicos no procedentes de PRRSV como marcador positivo genético o serológico, también en combinación con a);

d) de potenciadores inmunitarios diferentes de a), por ejemplo, citocinas, tal como, por ejemplo, interleucinas, también en combinación con b).

20 Para la mejora de la respuesta inmunitaria, también es posible insertar uno o más epítomos de linfocitos T o B secuenciales para reducir la patogenicidad del virus.

Ejemplos

Ejemplo 1

a) Aislamiento del PRRSV

25 El PRRSV se aisló de muestras de sangre (bS-720789) que dieron positivo previamente en una PCR de detección de PRRSV de tipo EU. El aislamiento del virus se realizó en células MA104. Después de la propagación del PRRSV de tipo EU aislado en células MA104, se preparó una solución madre de virus para la secuenciación genómica completa mediante ultracentrifugación en un amortiguador de sacarosa, seguido de tratamiento con RNasa y DNasa. Por último, el ARN vírico se extrajo de la solución madre de virus y se remitió para secuenciación genómica completa (plataforma Roche 454). La secuencia del genoma obtenida (14.854 nucleótidos) se comparó con la secuencia del genoma de referencia de tipo EU de la cepa Lelystad, revelando una eliminación de 33 nucleótidos en ORF4.

b) Infección

La infección de jabalíes con el virus de a) produce signos clínicos graves de PRRS.

Ejemplo 2

a) Generación y caracterización de un nuevo clon de ADNc infeccioso de PRRSV de tipo EU

45 Este ejemplo describe la generación y caracterización de un nuevo clon de ADNc infeccioso de PRRSV de tipo EU que se denomina "BI EU" en lo sucesivo. BI EU está basado en, pero no es idéntico a, una cepa de PRRSV de tipo EU atenuada y es 89 % idéntico a nivel de nucleótidos a la cepa prototipo EU de Lelystad o un 87 % idéntico al inserto de ADNc de PRRSV del clon de ADNc LoN94-13 infeccioso del PRRSV de tipo EU (documento WO 2013017568 A1), respectivamente. La secuencia de ADNc de BI EU se proporciona en la SEQ ID NO: 48.

50 El virus vivo se recuperó del clon de ADNc de BI EU después de transfectar transcritos rematados sintéticos en células BHK21 y la posterior transferencia del sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas a células MA104 susceptibles al PRRSV. Pudo detectarse un fuerte efecto citopático (CPE) dentro de los 3 a 4 días posteriores a la transferencia del sobrenadante de cultivo celular de células BHK21 transfectadas a células MA104 (figura 1A). Después de teñir las células con el anticuerpo monoclonal específico para la proteína de la cápside de PRRSV SDOW17 (Rural Technologies), pudo detectarse una fuerte señal en las células MA104 con CPE positivo (figura 1 B) pero no en las células que recibieron sobrenadantes de células BHK21 transfectadas de forma simulada (no mostrado).

60 Para probar el crecimiento del virus derivado de ADNc de BI EU, se infectaron células MA104 con el virus recombinante usando una multiplicidad de infección (MOI) de 0,001, 0,01 o 0,1, respectivamente. Los sobrenadantes de las células infectadas se recogieron a las 0, 24, 48, 72 y 96 horas después de la infección y los títulos de virus se determinaron mediante diluciones de virus en serie en placas de 96 pocillos que contienen células MA104. La curva de crecimiento resultante para el virus recuperado de BI EU se muestra en la figura 2.

65 Independiente de la MOI utilizada para la infección de células MA104, el virus BI EU alcanzó títulos de 5×10^5 a 1×10^6 dosis infecciosa de cultivo tisular 50 (DICT₅₀) por mililitro (ml) dentro de las 24 horas posteriores a la infección. Los

títulos alcanzaron un máximo aproximadamente a las 48 horas después de la infección con 1×10^6 a 1×10^7 DICT₅₀/ml, demostrando una replicación altamente eficaz del virus BI EU en células MA104.

5 Este hallazgo permite utilizar BI EU como plataforma para investigar vacunas contra el PRRSV, por ejemplo, como una de las muchas aplicaciones, para investigar la interacción del PRRSV con las respuestas inmunitarias del hospedador a la infección vírica.

b) Uso del nuevo clon de ADNc infeccioso de PRRSV de tipo EU en la investigación de vacunas contra el PRRS

10 La respuesta inmunitaria específica a la infección por PRRSV se caracteriza por una inducción retardada de anticuerpos neutralizantes (Lopez y Osorio, 2004) y una breve respuesta inmunitaria mediada por células (Xiao et al., 2004). Es comúnmente aceptado que estos efectos pueden ser atribuidos en parte, junto con la presentación de epítotos señuelo (Ostrowski et al., 2002; Ansari et al., 2006) y el blindaje con glucano de las proteínas de la envoltura vírica (Ansari et al., 2006), a la inhibición vírica del sistema inmunitario innato del hospedador. Se ha demostrado que
15 la infección por PRRSV no induce, o solo de manera débil o retardada, la producción de interferón de tipo I (IFN), (interferón α e interferón β ; (Miller et al., 2004)) o IFN de tipo II, (interferón γ ; (Meier et al., 2003)) en líneas celulares susceptibles (macrófagos alveolares pulmonares de cerdo, células de riñón de mono MARC-145) y/o cerdos (Buddaert et al., 1998).

20 Los IFN desempeñan un papel importante en el establecimiento de una respuesta inmunitaria adaptativa eficaz contra las infecciones víricas, por lo que muchos virus han desarrollado estrategias para contrarrestar la activación del sistema inmunitario innato del hospedador (Haller y Weber, 2009). Con el interés de identificar los antagonistas del IFN previstos del PRRSV, análisis de exploración exhaustivos basados en líneas celulares que expresan de manera estable genes de interés o en células transfectadas con plásmidos que expresan proteínas han identificado varias
25 proteínas de PRRSV no estructurales (nsp) que incluyen nsp1 (véase más adelante), nsp2 (Beura et al., 2010; Li et al., 2010), nsp4 (Beura et al., 2010) y nsp11 (Beura et al., 2010; Shi et al., 2011a) como implicadas en el bloqueo de la inducción del IFN de tipo I.

30 nsp1 se encuentra en el extremo N-terminal de la poliproteína 1a procedente del ORF1a del PRRSV y se procesa en dos subunidades funcionales, nsp1 α y nsp1 β , cada una de las cuales contiene un dominio de cisteína proteasa similar a papaína (PCP) esencial para la autoliberación de la poliproteína vírica (den Boon et al., 1995; Chen et al., 2010). nsp1 α contiene un dominio de dedo de cinc N-terminal y el dominio de proteasa PCP α , mientras que nsp1 β contiene PCP β . Para ambas subunidades de nsp1, nsp1 α y nsp1 β , se ha resuelto la estructura cristalina tridimensional (Sun et al., 2009; Xue et al., 2010). De acuerdo con estos análisis, nsp1 β consiste en un dominio N-terminal (NTD), un dominio
35 enlazador (LKD), el dominio PCP (PCP beta) y una extensión C-terminal (CTE); (Xue et al., 2010). La división C-terminal mediada por nsp1 β de nsp1 a partir de nsp2 se produce en el sitio WYG/AGR para las cepas de PRRSV US (Kroese et al., 2008) o se predice en el sitio WYG/AAG para cepas de PRRSV EU (Chen et al., 2010), mientras que la escisión de nsp1 α /nsp1 β se produce en el sitio ECAM/AxVYD para las cepas de PRRSV US o se pronostica en el sitio EEAH/SxVYR para las cepas de PRRSV EU (Chen et al., 2010).

40 Varios estudios demostraron hasta el detalle mecánico que nsp1 y/o sus subunidades derivadas de la autoescisión nsp1 α y/o nsp1 β del PRRSV inhiben la producción de IFN de tipo I al interferir con la transcripción de IFN (Song et al., 2010; Kim et al., 2010; Chen et al., 2010; Beura et al., 2010). Además, se ha demostrado que nsp1 β interfiere con la respuesta celular al interferón (señalización de interferón); (Chen et al., 2010). Además, se demostró que la infección
45 por PRRSV inhibe la producción de IFN- α y/o IFN- β en células infectadas con PRRSV *in vitro* (Kim et al., 2010; Beura et al., 2010), se determinó la localización subcelular de (subunidades de) nsp1 (Song et al., 2010; Chen et al., 2010) y se confirmaron los aspectos mecánicos de la inhibición de IFN de tipo I que se obtuvieron otros a partir de experimentos de expresión de proteína única en células infectadas con PRRSV (Shi et al., 2010). Por último, un estudio de mutagénesis de nsp1 basado en la expresión de la proteína nsp1 investigó los efectos sobre la inhibición vírica del
50 IFN (Shi et al., 2011b).

55 Se han generado cepas anteriormente viables del PRRSV (EU) (como se describe en el documento WO 2013017570 A1) que contenían mutaciones (eliminaciones) en el gen nsp1 β que inducían la producción de IFN de tipo I (IFN- β) en células susceptibles (MARC145) y que son sensibles al IFN de tipo I (IFN- β).

60 Para comprobar si pueden generarse dichos virus mutantes inductores de IFN y también otros diferentes basándose en el nuevo clon infeccioso BI EU, se diseñó un conjunto de virus que albergaban eliminaciones en el gen nsp1 β . De forma más precisa, estas eliminaciones se ubicaron en el dominio N-terminal (NTD) de nsp1 β , que se ha demostrado que es necesario para la homodimerización de la proteína (Xue et al., 2010). La figura 3 muestra una alineación de la secuencia de aminoácidos de nsp1 β de varias cepas de PRRSV de tipo US y EU. Se indican los aminoácidos que se predice que formarán hebras (azul) o hélices alfa (rojo).

65 Se generaron diez mutantes de eliminación de nsp1 β basándose en el clon de ADNc infeccioso BI EU. Las eliminaciones incluyeron aminoácidos que se predijo que no estaban implicados en la formación de hebras beta o hélices alfa y que estaban (parcialmente) conservados en todas las cepas de PRRSV de tipo EU analizadas en el alineamiento (fragmento en rojo en la figura 3).

Las eliminaciones introducidas en el gen nsp1 β se visualizan en el alineamiento de la secuencia de aminoácidos que se muestra en la figura 4. Los mutantes por eliminación de nsp1 β de BI EU se denominan BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLEVL, BI EU-nsp1 β -delLE, BI EU-nsp1 β -delDD, BI EU-nsp1 β -delSDDS, BI EU-nsp1 β -delHH, BI EU-nsp1 β -delGRSR, BI EU-nsp1 β -delRSR y BI EU-nsp1 β -delSDGRSR, respectivamente.

Para probar la viabilidad de los mutantes de eliminación de nsp1 β , se transfectaron transcritos sintéticos de ADNc de BI EU que portaban la eliminación respectiva en células BHK21. Después de la transferencia del sobrenadante de cultivo celular de células transfectadas a células MA104 susceptibles al PRRSV, fueron detectables los efectos citopáticos (CPE) y la tinción de inmunofluorescencia específica para la nucleocápside que indica la viabilidad del mutante de PRRSV para nueve de los diez mutantes de eliminación de nsp1 β generados (no mostrado). Estos hallazgos demostraron que, con la excepción de BI EU-nsp1 β -delLEVL, todos los mutantes de eliminación de nsp1 β eran viables. Para analizar más a fondo si los mutantes de eliminación de nsp1 β podrían crecer a títulos elevados en células MA104 competentes para IFN, se efectuaron curvas de crecimiento esencialmente como se ha descrito anteriormente para el virus BI EU. En resumen, se infectaron células MA104 con uno de los nueve mutantes de eliminación de nsp1 β o el virus BI EU como control. Los sobrenadantes de cultivo celular se recogieron a las 0, 24, 48, 72 y 93 horas después de la infección y se titularon en células MA104 en placas de 96 pocillos. Los títulos víricos se calcularon basándose en los pocillos positivos a CPE. La figura 5 muestra el resultado de dos experimentos independientes y demuestra que los mutantes de eliminación de nsp1 β de BI EU pueden cultivarse en células MA104 de un modo tan eficaz como el virus BI EU precursor. Se observaron títulos máximos de 5×10^6 a 1×10^7 DICT₅₀/ml 48 horas después de la infección.

A continuación se analizó si las eliminaciones introducidas en el gen nsp1 β de hecho suprimirían la actividad antagonista de IFN de la proteína nsp1 β . Por lo tanto, se midieron los niveles de IFN- β en muestras de 100 μ l recogidas a las 0, 24, 48, 72 y 93 horas posteriores a la infección a lo largo del experimento de curva de crecimiento descrito anteriormente utilizando un ELISA comercial específico para IFN- β humano (Invitrogen). De acuerdo con el fabricante, este ELISA también se puede aplicar para la detección de IFN- β de primates no humanos y funcionó bien para muestras de células MA104 que son células renales epiteliales de mono verde (véase la figura 6). Para la cuantificación de los resultados obtenidos, se incluyó una curva de calibración utilizando un control positivo del fabricante del ELISA.

En la figura 6 se muestran los niveles de IFN- β medidos en los sobrenadantes de células MA104 infectadas con uno de los nueve mutantes de eliminación de nsp1 β viables o con el virus BI EU precursor y obtenidos de dos experimentos independientes.

Como se esperaba, BI EU precursor bloqueó eficazmente la secreción de IFN- β durante el transcurso de la infección, lo que se atribuye a los antagonistas de IFN víricos funcionales. Ninguna o solo pequeñas cantidades de IFN- β fueron detectables en el sobrenadante del cultivo celular a las 0, 24 y 48 horas después de la infección con los diversos mutantes por eliminación de nsp1 β de BI EU. Sin embargo, en puntos de tiempo posteriores, algunos mutantes no pudieron inhibir la expresión de IFN- β en células MA104 infectadas, lo que indica un defecto en la actividad antagonista del IFN de nsp1 β . De forma interesante, este defecto varió significativamente entre los nueve mutantes de eliminación de nsp1 β de BI EU analizados. Aunque la mayoría de los mutantes indujeron niveles de IFN- β por debajo de 50 unidades internacionales (UI) por 100 μ l de sobrenadante de cultivo celular, el mutante BI EU-nsp1 β -delALEV fue completamente incapaz de antagonizar la expresión de IFN- β en células MA104 infectadas. Las cantidades de IFN- β medidas a las 72 y 93 horas posteriores a la infección incluso superaron el límite de la prueba ELISA que se establece en ~ 200 UI por cada 100 μ l. Este resultado demostró claramente que la actividad antagonista de IFN de la proteína nsp1 β se puede suprimir al eliminar los aminoácidos A₃₀LEV₃₃ en el clon de ADNc infeccioso de BI EU.

En conjunto, se generó un nuevo clon de ADNc infeccioso de PRRSV de tipo EU que puede crecer de manera eficiente a títulos de 1×10^7 DICT₅₀/ml en células de riñón de mono verde MA104. Basándose en este clon, se generaron nueve mutantes de BI EU-nsp1 β viables que albergaban eliminaciones en el NTD de nsp1 β que se ha demostrado que es necesario para la homodimerización de la proteína (Xue et al., 2010). Todos estos mutantes se podrían cultivar a títulos elevados en células MA104. Los mutantes BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLE, BI EU-nsp1 β -delSDDS, BI EU-nsp1 β -delGRSR, BI EU-nsp1 β -delRSR y BI EU-nsp1 β -delSDGRSR indujeron la secreción de IFN- β en los puntos de tiempo de infección tardíos, lo que contrasta estrictamente con el virus BI EU precursor. De estos siete mutantes, los cuatro mutantes BI EU-nsp1 β -delALEV, BI EU-nsp1 β -delEV, BI EU-nsp1 β -delLE y BI EU-nsp1 β -delSDDS representan una nueva clase de mutantes que no se ha descrito anteriormente en el documento WO 2013017570 A1. En particular, la infección con el mutante BI EU-nsp1 β -delALEV indujo cantidades extremadamente altas de IFN- β en las células MA104, lo que lleva a la conclusión de que este virus está gravemente impedido para bloquear la inducción del IFN de tipo I.

Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el desarrollo de la vacuna contra el PRRSV, ya que se puede suponer que la respuesta inmune del hospedador natural contra el PRRSV se puede mejorar significativamente mediante la introducción de eliminaciones, por ejemplo, eliminando los aminoácidos A₃₀LEV₃₃ en la proteína nsp1 β de las cepas de PRRSV genotipo I.

Los mutantes de eliminación de nsp1 β descritos en el mismo, ya se encuentren solos o en combinación con otras mutaciones atenuantes, representan candidatos prometedores para vacunas de PRRSV vivo atenuado.

Ejemplo de referencia 3

5

a) Introducción de una eliminación dentro de la proteína ORF4 del clon de ADNc infeccioso de PRRSV de tipo EU BI EU

Se comprobó si una eliminación, como se describe de acuerdo con la primera consideración de la presente invención, podría introducirse en el gen ORF4 de cualquier cepa del virus del PRRS sin afectar negativamente a la replicación vírica. Por lo tanto, se introdujo una eliminación en la región genómica que codifica el ectodominio de la proteína ORF4 entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71 del clon de ADNc infeccioso del PRRSV de tipo EU BI EU (que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 48). La eliminación dentro de la proteína ORF4 de BI EU incluyó los aminoácidos 57-69 (codificados por la SEQ ID NO: 49).

15

Para probar la viabilidad del mutante de eliminación de ORF4, se transfectó un transcrito sintético de ADNc de BI EU que porta la eliminación en células BHK21. Después de transferir los sobrenadantes de cultivos de células transfectadas a células MA104 susceptibles al PRRSV, fue detectable un efecto citopático (CPE) a los 3 a 4 días después de la transferencia de los sobrenadantes de cultivo de células BHK21 transfectadas a células MA104. Después de teñir las células con el anticuerpo monoclonal específico para la proteína de la cápside de PRRSV SDOW17 (Rural Technologies), pudo detectarse una fuerte señal en las células MA104 con CPE positivo, pero no en las células que recibieron sobrenadantes de células BHK21 transfectadas de forma simulada (no mostrado). Estos hallazgos demostraron que el mutante de eliminación BI EU-ORF4 era viable. El virus mutante recuperado se denomina BI EU-GP5-36-46-ctr (compárese el ejemplo b) en lo sucesivo.

20

Para analizar más a fondo si BI EU-GP5-36-46-ctr podría crecer a títulos elevados en células MA104, se llevaron a cabo cinéticas de crecimiento. Por lo tanto, se infectaron células MA104 con el virus recuperado y con el virus BI EU precursor como control usando una multiplicidad de infección (MOI) de 0,01. Los sobrenadantes de las células infectadas se recogieron a las 0, 24, 48, 72 y 96 horas después de la infección y los títulos de virus se determinaron mediante diluciones de virus en serie en placas de 96 pocillos que contienen células MA104. La figura 7 muestra el resultado de tres experimentos independientes y demuestra que BI EU-GP5-36-46-ctr puede cultivarse en células MA104 con la misma eficacia que el virus BI EU precursor. Se observaron títulos máximos de -1×10^7 DICT₅₀/ml para ambos virus a las 48 horas después de la infección.

25

En conjunto, la eliminación de los aminoácidos 57-69 dentro de la proteína ORF4 no influye negativamente en el crecimiento de BI EU, lo que indica que las variaciones de secuencia dentro de esta región son bien toleradas por el PRRSV *in vitro*. En conclusión a partir de estos resultados, la región ubicada entre las posiciones de aminoácidos 50 a 71 de la proteína ORF4 de BI EU también podría usarse como sitio de inserción para secuencias exógenas.

30

b) Uso del sitio de eliminación de la proteína ORF4 para insertar ARN exógeno: Inserción de la secuencia neutralizante del epítipo de proteína ORF5 de PRRSV en el gen de ORF4 del clon de ADNc de BI EU

Este ejemplo describe la inserción de un ARN exógeno en la región ubicada entre las posiciones de aminoácido 50 a 71 de la proteína ORF4 de BI EU. El ARN exógeno en este ejemplo codifica el epítipo neutralizante ubicado dentro de la proteína ORF5 del virus del PRRS (Ostrowski, M. et al.) Y consiste en los aminoácidos 1-11 de la SEQ ID NO: 39. Esta secuencia (SEQ ID NO: 51) se eligió para insertarla en el ectodominio de la proteína ORF4 con el fin de aumentar la accesibilidad del epítipo neutralizante de ORF5 en una posible vacuna candidata que permita mejores respuestas inmunitarias en animales vacunados.

35

Para generar el virus recombinante, se introdujo la secuencia exógena en el sitio de eliminación de ORF4 descrito en el ejemplo a) y se reemplazaron los aminoácidos 57-69 de la proteína ORF4 de BI EU por los aminoácidos 1-11 de la SEQ ID NO: 39 (que representan los aminoácidos 36-46 dentro de la proteína ORF5 de las cepas de PRRSV de tipo 2) flanqueadas por un enlazador G-G. La inserción dio como resultado una secuencia final de Gly₅₇-Ser-Ser-His-Leu-Gln-Leu-Ile-Tyr-Asn-Leu-Thr-Gly₆₉ (SEQ ID NO: 53) dentro de la proteína ORF4 de BI EU. El virus recombinante que porta la inserción se denomina BI EU-GP5-36-46 (que comprende la secuencia de la SEQ ID NO: 56) en lo sucesivo.

40

Para probar si BI EU-GP5-36-46 podría recuperarse, se transfectó un transcrito sintético del ADNc de BI EU que porta la mutación en células BHK21. El virus recombinante podría recuperarse por el mismo método descrito anteriormente. Se observó un efecto citopático (CPE) dentro de los 3 a 4 días posteriores a la transferencia de sobrenadantes de cultivos celulares de células BHK21 transfectadas a células MA104 susceptibles al PRRSV. Además, la tinción específica de la proteína de la cápside del PRRSV fue detectable en células MA104 positivas para CPE pero no en células que recibieron sobrenadantes de células BHK21 transfectadas de forma simulada (no mostrado).

45

Se realizaron cinéticas de crecimiento para probar si el virus recombinante podía crecer a títulos altos. Por lo tanto, se infectaron células MA104 con BI EU-GP5-36-46 y con el virus BI EU precursor como control usando una MOI de 0,01. Los sobrenadantes de las células infectadas se recogieron a las 0, 24, 48, 72 y 96 horas después de la infección y los

50

55

títulos de virus se determinaron mediante diluciones de virus en serie en placas de 96 pocillos que contienen células MA104. El resultado de tres experimentos independientes se muestra en la figura 7. A las 48 horas después de la infección, el virus mutante BI EU-GP5-36-46 alcanzó el mismo título máximo de $\sim 1 \times 10^7$ DICT₅₀/ml que el virus BI EU precursor, demostrando que la secuencia insertada dentro de la proteína ORF4 no influye negativamente en el crecimiento de título elevado del virus.

Los experimentos adicionales en células MA104 revelaron que la secuencia de ARN exógena se mantuvo de manera estable a lo largo de múltiples pases. Los análisis de secuencia demostraron la estabilidad del inserto en todos los pases analizados. Es interesante que una sola mutación de nucleótidos de adenina a timina, que da como resultado un intercambio de aminoácidos de His a Pro en la posición 56, cadena arriba del sitio de inserción fuese detectable tras el pase 1 en experimentos independientes. Por lo tanto, esta mutación adicional se insertó en BI EU-GP5-36-46 mediante genética inversa. Para generar este virus recombinante, se introdujo una secuencia exógena en el sitio de eliminación de ORF4 descrito en el ejemplo a) y se reemplazaron los aminoácidos 56-69 de la proteína ORF4 de BI EU por los aminoácidos 1-11 de la SEQ ID NO: 39 (que representan los aminoácidos 36-46 dentro de la proteína ORF5 de las cepas de PRRSV de tipo 2) flanqueadas en N-terminal por la secuencia de aminoácidos PRG y en flanqueadas en C-terminal por un enlazador de G. La inserción dio como resultado una secuencia final de Pro₅₆-Gly-Ser-Ser-His-Leu-Gln-Leu-Ile-Tyr-Asn-Leu-Thr-Gly₆₉ (SEQ ID NO: 55) dentro de la proteína ORF4 de BI EU. El virus recombinante resultante se denomina BI EU-GP5-36-46-AtoC (que comprende la secuencia de SEQ ID NO: 58) en lo sucesivo. La cinética de crecimiento representada en la figura 7 demostró que BI EU-GP5-36-46-AtoC podría crecer a títulos similares a los de BI EU-GP5-36-46 y BI EU de tipo silvestre, respectivamente.

Para probar si las secuencias derivadas de ORF5 en la región codificante del ectodominio de ORF4 en BI EU-GP5-36-46-AtoC harían que el virus mutante sea más sensible a la neutralización en suero, se realizaron pruebas de neutralización sérica (SNT). Se postuló que la mayor accesibilidad del epítipo neutralizante derivado de ORF5 insertado ubicado en el ectodominio de la proteína ORF4 daría como resultado una mayor sensibilidad del virus recombinante a la acción de los anticuerpos neutralizantes en comparación con el virus BI EU precursor.

Para los SNT, los sueros tomados de seis cerdas a los 48 días posteriores a la vacunación con el virus BI EU de tipo silvestre se diluyeron en serie y se mezclaron con BI EU-GP5-36-46-AtoC o con BI EU de tipo silvestre.

Después de la incubación durante una hora a 37 °C y 5 % de CO₂, se añadieron células MA104 a las muestras. Los títulos séricos se determinaron cuatro días después basándose en el CPE inducido por un virus no neutralizado. Los sueros tomados de los mismos animales antes de la vacunación sirvieron como controles negativos (no mostrados). En la figura 8 se muestran los valores medios y las desviaciones estándar de dos experimentos independientes.

Se pudo demostrar que BI EU-GP5-36-46-AtoC fue consistentemente más sensible a la neutralización *in vitro* en comparación con el virus BI EU de tipo silvestre, a pesar de las variaciones observables entre los seis animales analizados. Los títulos séricos medidos para BI EU-GP5-36-46-AtoC fueron de 3 a 15 veces más altos que los títulos determinados para el virus BI EU precursor (figura 8). Los datos obtenidos de un experimento diferente sugirieron además que los títulos séricos para BI EU-GP5-36-46-AtoC podrían aumentar aún más si se mutara el sitio de N-glucosilación (aminoácido N₉ de la SEQ ID NO: 39) presente en la secuencia derivada de ORF5 de Asn₉ a Gln₉ (SEQ ID NO: 50 y 52) ya que la N-glucosilación protege naturalmente el epítipo neutralizante de ORF5 ((Ansari et al., 2006) y datos no mostrados). En resumen, los hallazgos representados en la figura 8 indican claramente que el epítipo neutralizante derivado de ORF5 insertado en el ectodominio de la proteína ORF4 es altamente accesible en el virus recombinante BI EU-GP5-36-46-AtoC, lo que hace que este último sea un candidato de vacuna prometedor. La mayor sensibilidad demostrada a los sueros que contienen anticuerpos neutralizantes específicos de PRRSV debería permitir una eliminación más rápida y una mayor seguridad del virus de la vacuna.

Asimismo, se puede esperar que los anticuerpos neutralizantes específicos de PRRSV se induzcan a niveles más altos y en momentos más tempranos en lechones o cerdas que fueron vacunados con BI EU-GP5-36-46-AtoC en comparación con los animales que fueron vacunados con el virus BI EU precursor. La inducción temprana de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación debería dar como resultado un aclaramiento más rápido y, por lo tanto, una menor eliminación del virus de la vacuna (mayor seguridad) y una respuesta inmunitaria más eficiente después de una infección natural con PRRSV (mayor eficacia).

El virus recombinante BI EU-GP5-36-46-AtoC, por lo tanto, representa un candidato prometedor para una vacuna viva atenuada de PRRSV con mayor seguridad y eficacia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: A. El virus infeccioso recuperado del clon de ADNc de BI EU indujo un fuerte CPE en células MA104, como se muestra mediante microscopía de campo brillante. B. Tinción de inmunofluorescencia (IF) específica para la proteína de la cápside de PRRSV de células MA104 infectadas con BI EU.

Figura 2: Crecimiento del virus recuperado del clon de ADNc infeccioso BI EU en células MA104.

Figura 3: Alineamiento de la secuencia de aminoácidos del dominio N-terminal (NTD) de nsp1 β de varias cepas de PRRSV US (tipo II, superior) y EU (tipo I, inferior). La secuencia de aminoácidos NTD de BI EU se proporciona en la parte inferior. Los aminoácidos R22, PR24, E32, SFP y H52 se indican sobre el alineamiento y se ha demostrado que son cruciales para la homodimerización de nsp1 β (Xue et al., 2010). Las regiones diana para la mutagénesis de nsp1 β están enmarcadas en rojo. El motivo SDGRSR corresponde a la región descrita en el documento WO 2013017570 A1 que utiliza el clon de ADNc de PRRSV EU LoN94-13.

Figura 4: Alineamiento de la secuencia de aminoácidos de los mutantes de eliminación de nsp1 β de BI EU.

Figura 5: Crecimiento de mutantes de eliminación de nsp1 β de BI EU en células MA104 competentes para IFN.

Figura 6: Los niveles de IFN- β medidos en diferentes puntos de tiempo en el sobrenadante de cultivo celular de células MA104 infectadas con los mutantes de eliminación de nsp1 β de BI EU o con el virus BI EU precursor.

Figura 7: Cinética de crecimiento de los virus recombinantes BI EU que portan eliminaciones o inserciones dentro de la proteína ORF4. Figura 8: Pruebas de neutralización sérica para el virus recombinante BI EU-GP5-36-46-AtoC y el virus BI EU precursor.

En el listado de secuencias:

Las SEQ ID NO: 1-24 corresponden a secuencias del ectodominio de la proteína ORF4 de PRRSV con una eliminación;

la SEQ ID NO: 25 y la SEQ ID NO: 26 corresponden a secuencias de las dos primeras β -láminas N-terminales predichas de la proteína ORF4 de PRRSV (genotipo I);

la SEQ ID NO: 27 y la SEQ ID NO: 28 corresponden a secuencias de las dos primeras β -láminas N-terminales predichas de la proteína ORF4 de PRRSV (genotipo II);

la SEQ ID NO: 29 y la SEQ ID NO: 30 corresponden a secuencias de las dos primeras β -láminas N-terminales predichas de la proteína ORF4 de PRRSV (genotipo I);

la SEQ ID NO: 31 corresponde a secuencias de las dos primeras β -láminas N-terminales predichas de la proteína ORF4 de PRRSV (genotipo II);

la SEQ ID NO: 32 corresponde a una secuencia (parcial) de una proteína ORF4 de PRRSV (genotipo I) que tiene una eliminación de 11 restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas;

la SEQ ID NO: 33 corresponde a una secuencia (parcial) de una proteína ORF4 de PRRSV (genotipo II) que tiene una eliminación de 7 restos de aminoácidos en la región entre las dos primeras β -láminas N-terminales predichas;

la SEQ ID NO: 34 corresponde a la secuencia del ectodominio de una proteína ORF4 de PRRSV (genotipo I) que tiene una eliminación de 11 restos de aminoácidos;

la SEQ ID NO: 35 corresponde a la secuencia del ectodominio de una proteína ORF4 de PRRSV (genotipo II) que tiene una eliminación de 7 restos de aminoácidos;

la SEQ ID NO: 36 corresponde a la secuencia de una proteína ORF4 de PRRSV (genotipo I) que tiene una eliminación de 11 restos de aminoácidos (e incluye la secuencia de la SEQ ID NO: 34, respectivamente);

la SEQ ID NO: 37 corresponde a una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de SEQ ID NO: 36;

la SEQ ID NO: 38 corresponde a una secuencia de nucleótidos que codifica PRRSV de genotipo I cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la secuencia de SEQ ID NO: 36;

la SEQ ID NO: 39 corresponde a la secuencia de un péptido codificado por el gen ORF5 del virus del PRRS;

la SEQ ID NO: 40 corresponde a la secuencia de un péptido codificado por el gen ORF5 del virus del PRRS;

la SEQ ID NO: 41 corresponde al genoma completo del virus de Lelystad;

la SEQ ID NO: 42 corresponde al genoma completo del virus VR2332;

la SEQ ID NO: 43 corresponde a la secuencia de la proteína ORF4 del virus de Lelystad;

la SEQ ID NO: 44 corresponde a la secuencia de la proteína ORF4 del virus VR2332;

la SEQ ID NO: 45 corresponde a una primera secuencia de ácido nucleico como se describe en el presente documento;

5 la SEQ ID NO: 46 corresponde a una segunda secuencia de ácido nucleico como se describe en el presente documento, que flanquea el extremo 5' de la primera secuencia de ácido nucleico;

la SEQ ID NO: 47 corresponde a una tercera secuencia de ácido nucleico como se describe en el presente documento, que flanquea el extremo 3' de la primera secuencia de ácido nucleico;

10 la SEQ ID NO: 48 corresponde al inserto de ADNc vírico completo de BI EU;

la SEQ ID NO: 49 corresponde a la secuencia de la SEQ ID NO: 48 con una eliminación, codificando de este modo una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 13aa (aa 57-69);

15 la SEQ ID NO: 50 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 39 con la sustitución N->Q en la posición 9;

la SEQ ID NO: 51 corresponde a la secuencia de aa 1-11 de SEQ ID NO: 39;

20 la SEQ ID NO: 52 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 51 con la sustitución N->Q en la posición 9;

la SEQ ID NO: 53 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 51 con un enlazador Gly-Gly;

25 la SEQ ID NO: 54 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 52 con un enlazador Gly-Gly;

la SEQ ID NO: 55 corresponde a la secuencia de la SEQ ID NO: 53 con un resto de prolina N-terminal;

30 la SEQ ID NO: 56 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 49 con un inserto, codificando así la secuencia de SEQ ID NO: 53;

la SEQ ID NO: 57 corresponde a la secuencia de SEQ ID NO: 49 con un inserto, codificando así la secuencia de SEQ ID NO: 54;

35 la SEQ ID NO: 58 corresponde a la secuencia de la SEQ ID NO: 48 con una eliminación, codificando de este modo una proteína ORF4 que tiene una eliminación de 14aa (aa 56-69), en donde se incluye un inserto que codifica la secuencia de SEQ ID NO: 55.

Lista de referencias

40 Allende, R., Laegreid, W.W., Kutish, G.F., Galeota, J.A., Wills, R.W., Osorio, F.A., 2000. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus: description of persistence in individual pigs upon experimental infection. *J. Virol.* 74, 10834-10837.

45 Ansari, I.H., Kwon, B., Osorio, F.A., Pattnaik, A.K., 2006. Influence of N-linked glycosylation of porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 on virus infectivity, antigenicity, and ability to induce neutralizing antibodies. *J. Virol.* 80, 3994-4004.

50 Beura, L.K., Sarkar, S.N., Kwon, B., Subramaniam, S., Jones, C., Pattnaik, A.K., Osorio, F.A., 2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein 1beta modulates host innate immune response by antagonizing IRF3 activation. *J. Virol.* 84, 1574-1584.

Buddaert, W., Van, R.K., Pensaert, M., 1998. *In vivo* and *in vitro* interferon (IFN) studies with the porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV). *Adv. Exp. Med. Biol.* 440, 461-467.

55 Chen, Z., Lawson, S., Sun, Z., Zhou, X., Guan, X., Christopher-Hennings, J., Nelson, E.A., Fang, Y., 2010. Identification of two auto-cleavage products of nonstructural protein 1 (nsp1) in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infected cells: nsp1 function as interferon antagonist. *Virology* 398, 87-97.

60 den Boon, J.A., Faaberg, K.S., Meulenberg, J.J., Wassenaar, A.L., Plagemann, P.G., Gorbalenya, A.E., Snijder, E.J., 1995. Processing and evolution of the N-terminal region of the arterivirus replicase ORF1a protein: identification of two papainlike cysteine proteases. *J. Virol.* 69, 4500-4505.

65 Haller, O., Weber, F., 2009. The interferon response circuit in antiviral host defense. *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* 71,73-86.

Kim, O., Sun, Y., Lai, F.W., Song, C., Yoo, D., 2010. Modulation of type I interferon induction by porcine reproductive and respiratory syndrome virus and degradation of CREB-binding protein by non-structural protein 1 in MARC-145 and HeLa cells. *Virology* 402, 315-326.

5 Kroese, M.V., Zevenhoven-Dobbe, J.C., Bos-de Ruijter, J.N., Peeters, B.P., Meulenber, J.J., Cornelissen, L.A., Snijder, E.J., 2008. The nsp1alpha and nsp1 papain-like autoproteinas are essential for porcine reproductive and respiratory syndrome virus RNA synthesis. *J. Gen. Virol.* 89, 494-499.

10 Li, H., Zheng, Z., Zhou, P., Zhang, B., Shi, Z., Hu, Q., Wang, H., 2010. The cysteine protease domain of porcine reproductive and respiratory syndrome virus non-structural protein 2 antagonizes interferon regulatory factor 3 activation. *J. Gen. Virol.* 91,2947-2958.

Lopez, O.J., Osorio, F.A., 2004. Role of neutralizing antibodies in PRRSV protective immunity. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 102, 155-163.

15 Meier, W.A., Galeota, J., Osorio, F.A., Husmann, R.J., Schnitzlein, W.M., Zuckermann, F.A., 2003. Gradual development of the interferon-gamma response of swine to porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection or vaccination. *Virology* 309, 18-31.

20 Miller, L.C., Laegreid, W.W., Bono, J.L., Chitko-McKown, C.G., Fox, J.M., 2004. Interferon type I response in porcine reproductive and respiratory syndrome virus-infected MARC-145 cells. *Arch. Virol.* 149, 2453-2463.

Ostrowski, M., Galeota, J.A., Jar, A.M., Platt, K.B., Osorio, F.A., Lopez, O.J., 2002. Identification of neutralizing and nonneutralizing epitopes in the porcine reproductive and respiratory syndrome virus GP5 ectodomain. *J. Virol.* 76, 4241-4250.

25 Shi, X., Wang, L., Li, X., Zhang, G., Guo, J., Zhao, D., Chai, S., Deng, R., 2011a. Endoribonuclease activities of porcine reproductive and respiratory syndrome virus nsp11 was essential for nsp11 to inhibit IFN-beta induction. *Mol. Immunol.* 48, 1568-1572.

30 Shi, X., Wang, L., Zhi, Y., Xing, G., Zhao, D., Deng, R., Zhang, G., 2010. Porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) could be sensed by professional beta interferon-producing system and had mechanisms to inhibit this action in MARC-145 cells. *Virus Res.* 153, 151-156.

35 Shi, X., Zhang, G., Wang, L., Li, X., Zhi, Y., Wang, F., Fan, J., Deng, R., 2011b. The Nonstructural Protein 1 PapainLike Cysteine Protease Was Necessary for Porcine Reproductive and Respiratory Syndrome Virus Nonstructural Protein 1 to Inhibit Interferon-beta Induction. *DNA Cell Biol.* 30, 355-362.

40 Snijder, E.J., Meulenber, J.J., 1998. The molecular biology of arteriviruses. *J. Gen. Virol.* 79 (Pt 5), 961-979.

Song, C., Krell, P., Yoo, D., 2010. Nonstructural protein 1alpha subunit-based inhibition of NF-kappaB activation and suppression of interferon-beta production by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Virology* 407, 268-280.

45 Sun, Y., Xue, F., Guo, Y., Ma, M., Hao, N., Zhang, X.C., Lou, Z., Li, X., Rao, Z., 2009. Crystal structure of porcine reproductive and respiratory syndrome virus leader protease Nsp1alpha. *J. Virol.* 83, 10931-10940.

50 Xiao, Z., Batista, L., Dee, S., Halbur, P., Murtaugh, M.P., 2004. The level of virus-specific T-cell and macrophage recruitment in porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection in pigs is independent of virus load. *J. Virol.* 78, 5923-5933.

Xue, F., Sun, Y., Yan, L., Zhao, C., Chen, J., Bartlam, M., Li, X., Lou, Z., Rao, Z., 2010. The crystal structure of porcine reproductive and respiratory syndrome virus nonstructural protein Nsplbeta reveals a novel metal-dependent nuclease. *J. Virol.* 84, 6461-6471.

LISTADO DE SECUENCIAS

- <110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH
- 60 <120> Variante del virus del PRRS, clon de ADNc del virus del PRRS europeo y usos del mismo
- <130> P01-2959/WO/1
- <160> 58
- 65 <170> PatentIn version 3.5

<210> 1
 <211> 22
 <212> PRT
 5 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(19)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 1

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
20

20 <210> 2
 <211> 21
 <212> PRT
 25 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(18)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 2

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Xaa Gln Cys Arg
20

40 <210> 3
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(17)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

55 <400> 3

ES 2 729 838 T3

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Xaa Gln Cys Arg
20

5 <210> 4
<211> 19
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

10 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

15 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(16)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <400> 4

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
1 5 10 15

Gln Cys Arg

25 <210> 5
<211> 18
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

30 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(15)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <400> 5

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln
1 5 10 15

Cys Arg

45 <210> 6
<211> 17
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

50 <220>
<221> misc_feature
<222> (2)..(2)

ES 2 729 838 T3

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(14)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5

<400> 6

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys
1 5 10 15

10

Arg

<210> 7
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(13)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25

<400> 7

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
1 5 10 15

30

<210> 8
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45

<400> 8

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
1 5 10 15

50

<210> 9
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)

ES 2 729 838 T3

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5

<400> 9

10

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
 1 5 10

<210> 10
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

15

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(10)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25

<400> 10

30

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
 1 5 10

<210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(9)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

45

<400> 11

50

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
 1 5 10

<210> 12
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

60

<220>

<221> misc_feature
 <222> (5)..(8)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5 <400> 12

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
 1 5 10

10 <210> 13
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(19)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (23)..(23)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <400> 13

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

40 <210> 14
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2)..(2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(18)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (22)..(22)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 14

 Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

 10 <210> 15
 <211> 22
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

 15 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(17)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (21) .. (21)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 35 <400> 15

 Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

 Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

 40 <210> 16
 <211> 21
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

 45 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

 <220>

<221> misc_feature
 <222> (8)..(16)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

5 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (20) .. (20)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

10 <400> 16

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1 5 10 15

Gln Cys Arg Xaa Ala
 20

15 <210> 17
 <211> 20
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

20 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

30 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (19) .. (19)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <400> 17

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln
 1 5 10 15

Cys Arg Xaa Ala
 20

45 <210> 18
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)

<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 5 <222> (8)..(14)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 10 <222> (18)..(18)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 18

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys
 1 5 10 15

15 **Arg Xaa Ala**

<210> 19
 <211> 18
 <212> PRT
 20 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(13)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (17)..(17)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 19

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gln Cys Arg
 1 5 10 15

45 **Xaa Ala**

<210> 20
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 10

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (16).. (16)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 15

<400> 20

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa
1				5					10					15	

Ala

<210> 21
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
 20

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 25

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 30

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(11)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 35

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (15)..(15)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 40

<400> 21
 45

Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
1				5					10					15	

<210> 22
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
 50

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 55

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(10)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (14)..(14)
 15 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 22

	Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
	1				5					10					15

20 <210> 23
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

25 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 30 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 35 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(9)
 40 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (13)..(13)
 45 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 23

	Phe	Xaa	Val	Leu	Xaa	Xaa	Ile	Xaa	Xaa	Gln	Cys	Arg	Xaa	Ala
	1				5					10				

50 <210> 24
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

60 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(6)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

ES 2 729 838 T3

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (8)..(8)
 5 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (12)..(12)
 10 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 24

Phe Xaa Val Leu Xaa Xaa Ile Xaa Gln Cys Arg Xaa Ala
 1 5 10

15 <210> 25
 <211> 4
 <212> PRT
 20 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 25 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 25

Phe Xaa Val Leu
 1

30 <210> 26
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

35 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (4)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

40 <400> 26

Tyr Ile Thr Xaa Xaa Ala Asn
 1 5

45 <210> 27
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

50 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (2) .. (2)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

55 <220>
 <221> misc_feature
 <222> (5)..(5)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<400> 27

ES 2 729 838 T3

Phe Xaa Val Leu Xaa Asp
1 5

5
<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
10
<220>
<221> misc_feature
<222> (5)..(5)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
15
<400> 28

Val Tyr Ile Thr Xaa Thr Ala Asn
1 5

20
<210> 29
<211> 5
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
25
<220>
<221> misc_feature
<222> (2) .. (2)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
30
<400> 29

Phe Xaa Val Leu Gln
1 5

35
<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
40
<220>
<221> misc_feature
<222> (6) .. (6)
<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
45
<400> 30

Gln Tyr Ile Thr Ile Xaa Ala Asn
1 5

50
<210> 31
<211> 22
<212> PRT
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 31

ES 2 729 838 T3

Phe Met Val Leu Gln Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg
1 5 10 15

Ser Gln Cys Arg Glu Ala
20

<210> 32

<211> 23

<212> PRT

5 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 32

Gln Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg Ser Gln Cys Arg
1 5 10 15

Glu Ala Ile Gly Thr Pro Gln
20

10

<210> 33

<211> 21

<212> PRT

15 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 33

Asp Ile Ser Cys Leu Arg His Gly Arg Lys Ser Arg Gln Cys Arg Thr
1 5 10 15

Ala Ile Gly Thr Pro
20

20

<210> 34

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

25

<400> 34

Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg
1 5

30

<210> 35

<211> 10

<212> PRT

<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

35

<400> 35

Ser Cys Leu Arg His Gly His Lys Ser Arg
1 5 10

40

<210> 36

<211> 172

<212> PRT

<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 36

ES 2 729 838 T3

Met Ala Ala Ala Ile Leu Phe Phe Leu Val Gly Ala Gln His Leu Met
 1 5 10 15

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
 20 25 30

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln
 35 40 45

Lys Ile Glu Cys Leu Gln Ala Pro Gly Thr Arg Ser Gln Cys Arg Glu
 50 55 60

Ala Ile Gly Thr Pro Gln Tyr Ile Thr Ile Gln Ala Asn Val Thr Asp
 65 70 75 80

Glu Ser Tyr Leu Tyr Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu
 85 90 95

Phe Tyr Ala Ser Glu Met Ser Glu Lys Gly Phe Asn Val Ile Phe Gly
 100 105 110

Asn Val Ser Gly Val Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val
 115 120 125

Ala His Val Thr Gln His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His
 130 135 140

Val Arg Leu Leu His Phe Leu Ser Pro Pro Val Met Arg Trp Ala Thr
 145 150 155 160

Thr Ile Ala Cys Leu Phe Ala Ile Leu Leu Ala Ile
 165 170

<210> 37
 <211> 519
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
 <400> 37

5

ES 2 729 838 T3

atggctgctg ccattctttt cttcctggtt ggtgctcaac atctcatggt ttctgaggcg 60
 ttcgcctgca agccctgctt ctcgacgcat ttatcagata ttaagaccaa cacgaccgcg 120
 gctgccgggt tcatggctct tcagaaaatt gaatgcctcc aagcccctgg gacacggctcg 180
 caatgtcgtg aagccatcgg taccocccag tacatcacga tacaggccaa cgtgaccgac 240
 gaatcatact tgtataacgc ggacttgctg atgctctctg cgtgcctctt ctacgcctca 300
 gaaatgagcg agaaaggctt caacgtcatc tttgggaatg tttctggcgt tgtttccgct 360
 tgtgtcaatt tcacagatta cgtagcccac gtgactcaac acaccagca gcatcacctg 420
 gtaatcgacc acgttaggct actacatttc ctgtcaccac ctgtaatgag gtgggccaca 480
 accatcgctt gtttgctcgc cttctttttg gcgatatga 519

<210> 38
 <211> 14854
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

5

<400> 38

acctcttggc ccctgttcta gcccaacagg tacccttctc tctcggggcg agtgcgccgc 60
 ctgctgctct cttgcagcgg gaaggacctc ccgagtattt ccggagagca cctgctttac 120
 gggatctcca ccccttaacc atgtctggga ctctctcccg gtgcatgtgc accccggctg 180
 ctccgggtatt ttggaacgcc ggtcaagtct tctgcacacg gtgtctcagt gcgcggctctc 240
 ttctccctcc tgagcttcag gacactgacc ttgctgcaat tggtttgttt tacaagccta 300
 aggacaagat caaatggaaa gttcccattg gcattcctca ggtggaatgt actccatccg 360
 ggtgctggtg gctctccgct attttccct tagcgcgcat gacctccggt aatcacaact 420
 tccttcaacg gcttgtgaag gttgctgacg ttttgtaccg tgacggttac ttggcacccc 480
 aacaccttgc tgaactccaa gtctacgaac gcggctgcag ctggtacccg atcacggggc 540
 ctgtgcccgg aatggggttg tatgcaaact ccatgcacgt gtctgatcag ccgtttcctg 600
 gtgccactca tgtgttaacc aactcaccct tgcctcaaca ggcttgcgg caaccattct 660
 gtccatttga ggaggctcat tccgacgtgt acaggtggaa gaaatttgtg attttcgtgg 720
 attctcctct taacggctga tctcgtatga tgtggacacc ggggtccgat gactcggctg 780
 ccttagaagt gcttccgctt gaactagaac gtcgagtcga aatcctcatt cgaagttttc 840
 ctgctcatca ctctgttgat ctaccogaat gggaaactcac tgaatcacct gagcacgggt 900
 tttccttcag cacgttccat tctagtggtc acctcgcca aaaccccgac atgtttgatg 960
 gcaagtgttg gctatcttgc tttttgagcc tgccgcccga agtgtggcgc catgaagaac 1020
 agctggccaa cactctcggg taccaaacca agtgggggtg gcacggtaag tacctccagc 1080

10

ES 2 729 838 T3

gcaggcttca aattaacggc gtccgtgctg tggttgacct taatggtccc attcacgttg 1140
aagcgctatc ttgctcccag tcttggatca gacatctgac tctggaagat gatgtaactc 1200
cggggttcgt tgcctaatag tctctccgta ttgtgccgaa cacagaaccc accatcctcc 1260
aggttttccg gtttggggca cacaagtggg atggtgctgc cggcaagcga gctcgcacta 1320
agcgtgcagc aaagaaaggg aaggactcga ctatcactcc cgagactgcc caaccaacct 1380
ccgcttgcca aatcatcacc tattccccac cggcggacgg atcttgtggc tggcatgttc 1440
ttgccgcat agtgaaccga atgataagtg gtgacttcac gtcccccta actcagtaca 1500
ataggccaga ggatgattgg gcttctgatt atgatcttgc tcaagcgatt caatgcctgc 1560
aactgcctgc taccctggtt cggggtcgcg cctgtcctaa cgccaagtac cttataaaac 1620
ttaacggggt tcaactgggag gtagagggtga ggcctggaat ggctcctcgc tccctttccc 1680
gcgaatgcgt ggttggcgtc tgctctgaag gctgtgtcgc gccgccttat ccagaaaacg 1740
ggctaccaa acgcgcactc gaggccttgg cgtctgctta caggctacct tccgactgcg 1800
ttagctgtgg tattgtgac tttctcgcta accctcccct tccggaattc tggaccctcg 1860
acaaaatggt gacctccccg tcaccagaac ggtccggctt ctctagtttg tataaattac 1920
ttttggaggt tgttccgcag aaatgtggtg cctcggaggg ggcttttatt tgtgctgttg 1980
aaaggatggt gaaggattgt ccgagctcca aacaggccat ggcccttttg gcaaaaatta 2040
gaatcccatc ctcaagggcc ccgtctgttt ccttggatga gtgttttctt acggatgtcc 2100
cagccgactt tgaatcagcg tctcaggaaa ggccccaaac ttccgggtgc gctgttgccc 2160
agtgtctacc ggatgcaaaa gagctcgagg aaacagcccc gggaaaagtt caagagaatg 2220
gtcacaaggc catccatcct gcgcctcttg ctggttgtcc taacgacgag caagtacagg 2280
tgattgccag cgagcaactg aggcccggcg actgtgtttc gacagtcagg ggtgctcgcg 2340
atgatgctcc agtctcagcc ggcctgacta acctggcagg cgggaacccc ccttttcaa 2400
accccacgga aggaaatagg ccccatgact ggggaagacgg acctttggat ctatcccgac 2460
cgaaaccagt tgccgagatg acccttgtaa gagagcaagt acctacaac ccaggctcta 2520
aactgatgt ctccccgctc gccgctccgg gctttatccc gacggggctc gtatttcgtc 2580
atggtgagca ttgtggctcg gagtccgggt agagcgactc ccctctaaac ttgtctaatg 2640
tgcaaatttc ggaccagccc ctaaaccttt ccctgaccgc atggccgggtg aaggccaccg 2700
cctctgacct cggttgggtt catggtcgac gtgagcctgt ctttgogaag cctcgaatg 2760
ccttctctga cggtgactca gttgttcagt tcggggagct ttctgaatcc agctccgtcg 2820
tcgagtttga ccgagcaaaa aatgttacia cggttgacgc ccctgtcgac ttgacgactc 2880
cgaataaggc cctctctgtg gtcgatcctt tcgagttcgc tgagcccaag cgcaccggtt 2940

ES 2 729 838 T3

tctccgcgca agccctgatt gaccgaggag gtccacttgc tgatgtccac gcaaaaataa 3000
agaatcgggt atacgaacag tgcctccagg cttagcgagcc cggtagtcgc gcaaccccag 3060
ccactagaga ctggctcgac aaaatgtggg agaggggtga catgaaaact tggcgctgca 3120
cctcacagtt tcaagctggt cgcattctcg cgtccctcaa gttcctcctt gacatgattc 3180
aggacacacc gcctcctgct cccaggaaga gccgggctgg tgacagcacc ggcctaaaac 3240
aactggtggc acagtgggat aggaaattga gtgcggcccc tctcgcgaaa ctggttgggt 3300
cagtgcctga ccagactgtc ctcccgtccg cggacaccca gcaagaagac gctgaccctc 3360
ctgatgggcc gccccacgcg ccggacattc ctagtcgagt aggtacagtc aggaattgga 3420
aaggttgcat gctttccggc acccgttttg cggggtccat gagtcagcgc ttcattgacat 3480
gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttgcgct cacacttttc tcgccgcggg 3540
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg cagggtgtgt tttacttgct ctctgctct 3600
gtcgtcttta cccaattttc ggggtgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc 3660
ggcgcgcttg tctgggtggt tttggttctt ggatggcttt tgctgtattt ctattctcga 3720
ctccatccaa cccagtcggt tcttcttggtg accacgattc gccggagtgt cacgctgagc 3780
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cggccttggt gtgggcccct 3840
caggctctct atgcgtcgtt cttggcaagc tactcgggtg gtcacgttat ctctggcata 3900
ttctcttacg tttatgcatg cttgcagatt tggccctttc tcttgtttat gtggtgtccc 3960
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac agctcctgcg gaggtggctc 4020
tcaatgtatt tctttctcg cgcgccaccc gttcctctat tgtatcctta tgtgatcgat 4080
tccaggcgcc aaaaggggtt gatcccgtac atttggcaac gggttggcgc ggggtcgtgt 4140
gcggcgatag ccccatccat caaccacacc agaaacccat agcttacgcc aacttggatg 4200
aaaagaaaat atctgcccag acggtggctg ctgttccata cgatcccagc caggccatca 4260
aatgcctgaa agtcctacag gctggaggag ctattgtaga ccagccaaca cctgaggttg 4320
ttcgtgtttc cgaaatcccc ttctcagccc cattttttcc gaaagttccg gtcaatccaa 4380
actgtagggg tgtggtagat tcggacacct ttgtggccgc ggttcgctgc ggttactcaa 4440
caacacaact ggtcctgggc cggggcaact tcgccaagtt gaatcaaaca cctcttggga 4500
actctgtctc caccaaaaacg actggtgggtg cctcttacac ccttgctgtg gcgcaagtgt 4560
ccgtgtggac tctcatccat ttcattcctcg gtctttggtt cacatcgctt caagtgtgcg 4620
gccgaggtac cgctgatcca tgggtgttcaa atcctttttc atatcccacc tatggccctg 4680
gagttgtctg ctctctcga ctttgctgtg ctgccgatgg agtcaccctg ccattgttct 4740
cagccgtggc acaactctcc ggtagggagg tgggaatfff cattctggtg ctctctcct 4800
tgatcgcttt ggcccacat atggctctta aagcagatat gttggtgatc tttttgctt 4860

ES 2 729 838 T3

tctgcgcta cgcctggcct atgagttcct ggtaatttg tttctttccc atgcttttga 4920
 agtgggttac ccttcaccct cttaccatgc tttgggtaca ctctttctta gtgttttgtc 4980
 tgccagcagc tggcatcctt tcactagggga caactggcct tctctgggca gtcggccgct 5040
 tcaccaggt agccggaatt attacacctt atgacattca ccgatacact tctgggcccgc 5100
 gtggtgctgc cgctgtagcc acagccccag aaggcactta catggccgcc gtccgtagag 5160
 ctgccttaac tgggcgaact ttgatcttca ccccgctcgc agttgggtcc cttctcgagg 5220
 gtgccttcag gactcataaa ccctgcctca acaccgtgaa tgtcgtgggt tcttcttttg 5280
 gttctggagg agtctttacc attgatggga aaaaactggt gttactgcca cacatgtggt 5340
 gaacggcgac acagccaggg tcaccgggta ctctataac cgcatgctca ccttcaggac 5400
 caacggtgat tacgcctggt cccatgctga tgactggcaa ggcgttgccc cagtgtgcaa 5460
 gatcgcgaaa gggtatcgcg gtcgtgccta ttggcaaaca tcaactgggtg tcgaacccgg 5520
 tgttgttggt gaaggattcg cttctggtt tactaactgt ggtgactcgg ggtcaccctg 5580
 catttcagaa tctggtgatc tcattggaat ccacaccggt tcgaacaaac ttggttctgg 5640
 tcttgtagaca acccccgaag gggagacctg cactattaa gaaaccaagc tctctgacct 5700
 ttccagacac ttcgcgggcc caagcgttcc ccttggggac ataaaattaa gcccgccat 5760
 catccctgat gtgacgtcca tcccaagtga cttggcatcg ctctggcctt ccgtccctgt 5820
 agtgggaaggc ggtctttcga ccgttcaact cttgtgtgtc ttttccttc tctggcgtat 5880
 gatggggcat gcttgacac ccattgttgc cgtgggtttc tttttgctga atgaaattct 5940
 tccagcagtc ttggtccgag ccgtgttctc ttttgcgctc tttgcgtttg catggctcac 6000
 cccctggtct gcgcagggtg tgatgatcag actcctcacg gcctccctca accgcaacaa 6060
 gctttctctg gcgttctacg cactcggggg tgtcgtcggg ttggccgctg agatcgggac 6120
 tttcgctggt aggttgtctg aattgtctca agccatttca acatactgct ttttacctag 6180
 ggtccttgct atgaccagct gtgtcccat catcatcatt ggtggactcc atgctcttg 6240
 tgtaatcctg tggttgttca aatatcggtg tctccacaac acgctagttg gtgatgggag 6300
 tttttcaagc gccttcttcc tgcggtactt tgcaagggtt aatctcagaa aagggtttc 6360
 acagtctgt ggcagtagta atgaatcctt gacggctgct ttggcttgta agttgtcaca 6420
 ggctgacctt gactttctgt ccggcctaac gaatttcaag tgttttgtgt ctgcttcaaa 6480
 tatgaagaat gctgctggcc aatatattga agcagcgtac gccaaaggcct tgcgccacga 6540
 gttggcttcc ttagttcagg tcgacaaaat gaagggggtt ttgtccaagc tagaagcttt 6600
 tgctgagacg gccaccccat cccttgatac aggtgacgta gttgttctgc ttggacaaca 6660
 tcctcatgga tctattcttg acattaacgt agggactgaa aggaaaactg tgtctgtgca 6720

ES 2 729 838 T3

ggagactcgg agtttgggtg gctccaaatt cagtgtctgc accgttgtgt ccaacacacc 6780
 tgtagacgcc ctgaccagca tcccacttca gacaccaact ccgcttttcg agaatggccc 6840
 gcgtcatcgc ggtgaggaag acgatcttaa agtcgagagg atgaagaagc actgcatatc 6900
 cctcggcttt cataacatta atggcaaagt ttactgcaaa atttgggaca agtctaccgg 6960
 tgacaccttc tacacggatg actcccgata cacccaagac tgtgcctttc aggacaggtc 7020
 agccgactat agagacaggg attatgaagg tgtgcagacc gccccccagc acggatttga 7080
 cccaaagtcc gagaccctg tcggcactgt tgtgatcggc ggcatcactg ataacaggta 7140
 tctggttaaa ggtaaagagg tcttgatccc caagcctgac aactgccttg aagccgcca 7200
 gctatccctt gaacaagctc tcgctggtat gggccagact tgtgacctca cggctgctga 7260
 agtggaaaag ctaaagcgca ttattagcca actccaaggc ttgaccaccg agcaggcttt 7320
 aaactgctag ccgccagtgg cttgaccctc tgtggccgcg gcggttagt tgtgactgaa 7380
 acggcgggtga aaattgtgaa ataccacagc agaaccttca ccctaggccc tttagacctg 7440
 aaagtcaact ctgaagtgga ggtgaagaaa tcaacagagc agggccacgc cgttgtagca 7500
 aacctatgct ccggtgttgt gttgatgaga cctcaccctc cgtcccttgt tgatgttctt 7560
 ctaaagcctg gacttgacac gacacctggc atccaaccgg gccatggggc tggaaacatg 7620
 ggtgtgaacg gttccatttg ggattttgaa actgccccca caaaggcggc actcgagtta 7680
 tccaaacaaa taatccaagc gtgtgagatt aggcgcgggg atgccccgaa cctccaactc 7740
 ccttataagc tctatcctgt taggggggat cctgagcggc atgaaggtcg ccttatcaat 7800
 accaggttcg gggacttacc ttataagact cctcaagaca ccaagtccgc agtccaacgcg 7860
 gcttgttgcc tacaccccaa tggagccccg gtatttgacg gtaaaccat gctgggcacc 7920
 actcttcagc atggttttga gctttatgtc cccactgtgc cctatagtgt tatggagtac 7980
 cttgactcac gccctgacac tccttttatg tgtactaagc atggcacttc cagtgtctgt 8040
 gcagaggacc tccaaaagta tgacctatcc acccaaggat ttgtcttgcc tgggtgtcttg 8100
 cgcttagtgc gcaggttcat cttcagccat attggtaaag cgccaccatt gttcctccca 8160
 tcaacttacc ccgctaagaa ctccatggca gggattaatg gtcagaggtt tccgacaaaag 8220
 gatattcaga gcatacctga aatcgatgaa atgtgtgcc cgcctgtcaa ggaaaattgg 8280
 caaactgtta caccttgcac cctcaagaaa cagtattgtt ctaagcccaa aaccaggacc 8340
 atcctgggca ctaacaactt tattgccttg gccacagat cagcgcttag tgggtgcacc 8400
 caggcgttca tgaaaaaggc ttggaattcc ccaattgcct tggggaagaa taaattcaag 8460
 gagctgcatt gcaccgttgc cggcaggtgt cttgaggctg acttggcctc ctgcgaccgc 8520
 agtaccoccg ccattgtgag atggtttgtt gccaacctcc tgtatgaact tgcaggatgt 8580
 gaagagtacc tgcccagcta cgtgcttaat tgctgccatg acctcgtggc aacacaaaat 8640

ES 2 729 838 T3

ggtgccttca caaaacgcgg tggcctgtcg tctggggacc ctgtcaccag tgtgtccaac 8700
 accgtatatt cactgataat ttacgccag cacatggtgt tgtcagccct aaaaatgggt 8760
 catgagattg gtcttaagtt tcttgaggag caactcaagt togaagacct ccttgaaatt 8820
 cagcctatgt tgggttattc tgatgatctt gttttgtatg ctgaaaggcc ctccctcccc 8880
 aattaccatt ggtgggtcga gcaccttgac ttgatgctgg gtttcaagac agacccaaag 8940
 aagaccgtta taactgacaa gccagcttt ctcggttgca gaattgaggc ggggagacag 9000
 ctagcccca atcgtgaccg cattctggct gctctcgcat atcacatgaa agcgcaggac 9060
 gcatcagagt actatgcgtc tgctgccgca attctgatgg actcgtgtgc ttgcattgac 9120
 tatgatcctg agtggatga agacctcatc tgtggcatcg ctcagtgcgc ccgccaggat 9180
 ggttatcgtc tcccaggacc ggcatttttc atgtccatgt gggagagact gagaagccat 9240
 aatgagggga agaaattccg ccattgcggc atctgtgacg ccaaagctga tcacgcgtct 9300
 gcctgtgggc ttgacttggt cttgtttcac tcgcacttcc atcaaacctg ccctgttata 9360
 ttgagttgcy gccacatgc cggttccaaa gaatgttcgc agtgtcagtc acctgttggg 9420
 tctggcaaga cccctcttga tgccgtgctg aagcaaatcc catacaaac tctcgtaca 9480
 gcaatcatga gggtaagcga caaagtgaca gccctggatc cagggaggta ccagtctcgt 9540
 cggggcctcg ttgcagtcaa aaggggtatc gcaggtaatg aagttgatct ccctgatggg 9600
 gactatcagg tagtgcctct tttgccgacc tgcaaagaca ttaatattgt gaaggtggct 9660
 tgtaatgttc tactcagcaa attcatagtg gggccaccag gttccgggaa gacaacctgg 9720
 ctgctgagtc aagtcagga tgatgatggt atttacacac ccaactcatca gaccatgttt 9780
 gatatagtca gtgctctcaa agtttgagg tattccatcc caggggctc aggactccct 9840
 tcccaccac ctgccaggtc cgggccatgg gtcaagctca ttgccagcgg acacgtccca 9900
 ggccgagtgt catacctcga tgaggctgga tattgtaatc atctggacat cctcagactg 9960
 ctttcaaaa cacctcttgt gtgtttgggt gaccttcagc aacttcaccc tgttggcttt 10020
 gattcctact gttatgtgtt cgatcagatg cctcagaagc agctgaccac tatttataga 10080
 tttggtccta acatctgtgc agccatccag ccttgttaca gggaaaaact tgaatctaag 10140
 gctaggaaca ccagggtggg tttcaccacc cggcctgtgg ccttcgggtca ggtgttgaca 10200
 ccataccaca aagaccgtac tggctctgcy ataaccatag attcatcca aggggccact 10260
 tttgatattg tgacattgca tctaccatcg ccgaagtcct taacaaatc ccgagcactt 10320
 gtagccatta ctgcagcaag acatgggttg ttcatthtatg acctcataa ccagctccag 10380
 gaatthttta atthaacccc tgagagcact gattgcaacc ttgtgtthttg ccacggggat 10440
 gagctggtag thttggacgc cggtaatgca gtcacaactg tggcgaaggc cctagaaact 10500

ES 2 729 838 T3

ggtccgtcgc ggttccgtgt gtcggacccg agatgcaagt ccctcttagc tgcctgttca 10560
 gccagtctgg aaggagctg catgccacta cgcgaagtgg cacataacct gggattttac 10620
 ttttcccctg acagcccagc atttgcacct ctgccaaaag agctggcgcc aactggcca 10680
 gtggtcactc atcagaataa tcgggcgtgg cctgatcgac ttgtcgccag catgccccg 10740
 ctcgacaacc gttacagcaa gccaatggtc ggtgcagggc atgtggtcgg gccgtccacc 10800
 tttctcggta caccggcgt ggtgtcatac tatcttacac tatacattaa gggtagagccc 10860
 caggccttac ctgaaacact cgtttccacg ggacgcatag ctacagattg tcgggagtac 10920
 ctcgacacag ctgaggaaga ggcagcaaaa gaactcccc acgcattcat gggtagatgtc 10980
 aaaggcacca caattggtgg ttgtcatcac attacatcaa aatacctacc caggtcctta 11040
 cccaaggact ccattgccgt agttggggta agttcacctg gcaaggccgc caaagcctta 11100
 tgcactctca ctgatgtgta cctcccagaa ctccggccgt atttgcaacc tgagacagcg 11160
 tcgaaatgct ggaaactcaa actggacttc agggacgtcc ggctaattgt ctggaaaggg 11220
 gccaccgctt acttccagtt ggaagggtc acttggctg cactgcctga ctatgccagg 11280
 tttattcagc tgcccaagaa cgccattgtg tacatcgatc cgtgcatagg accggcgaca 11340
 gccaacgta aagttgtgcg aaccacagat tggcgagctg acctggcagt gacaccgtac 11400
 gactacggtg ctcaacacat tttgacaacc gcctggttcg aggacctcg gccgcagtgg 11460
 aaaatthttg ggttgcagcc cttcaggcga acatthggcc ttgaaaatac tgaagattgg 11520
 gcaattcttg cacgccgtat gaatgacggc aaggactaca ctgattaca ctggagttgc 11580
 gttcgagaac gccacacgc tatctatggg cgtgctcgtg accatacata ccactttgcc 11640
 cttggcacag aattacaagt ggagctaggt aaaccagat tgtcgctga gcaagtcccg 11700
 tgaattcggg gggatgcaat ggggtcactg tggagcaaaa tcagccagtt gttcgtggac 11760
 gctttcactg aattccttgt tagtgtggtt gacattgtca tttccttgc catattgtht 11820
 gggttcacag tcgcaggatg gttactggtc tttcttctca gggtagtttg ctccgcgtht 11880
 ctccgthtgc gctctgcat tcaactctcc gaactatcga aagtcctatg agggcttht 11940
 acccaactgt agaccggatg ttccacaatt tgcgthtaag caccattgg gcatgthttg 12000
 gcacatgaag gtctccact tgattgatga gatggtctct cgtcgctct accaaacct 12060
 ggagcattcg ggccaagcgg cctggaaaca ggtggtcgtt gaggccactc tcacgaagtt 12120
 gtccaggctc gacattgtca ctcaactcca acacctagcc gcagtggagg cggattcttg 12180
 ccactthtctt agctcgcgac tcgtgatgct aaaaaatctt gctgtaggca atgtaagtct 12240
 acaatacaac accacgttgg atcgcgthtga gctcathttc cccacgccag gcacgaggcc 12300
 caagthgacc gaththtagc aatggctcat cagtgtgcac gthtccattt tctctctgt 12360
 ggcttcatct gttacctgt ttgtagtgt ttggcttcca attccagctc tacgctatgt 12420

ES 2 729 838 T3

ttttggtttc cattggccca cggcaacaca tcatttgaac taactgtgaa ttacaccata 12480
 tgtaagccct gccttaccag tcaagcggcc aaacaacggc tcgaaccggg tcatagcatg 12540
 tgggtgcagga tagggcacac cagctgcgag gagagtgacc atgatgagtt gtcaatgacc 12600
 atcccgcctg ggtatgataa ccttaagctc gagggctact acgcttggct agccttcttg 12660
 tccttttcct acgcggcaca gttccatccg gagctattcg gaataggaa tgtatcgctg 12720
 gtttttgtgg acaagcaacg tcaggccatc tgtgctgagc acgacggatc caattcaacc 12780
 gtgtccacta agtacaacat ctccgcatcg tatgctggcg actatcatca ccagatagac 12840
 gggggtaatt ggtttcacct agaatggctg cggccattct tttcttctg gttggtgctc 12900
 aacatctcat ggtttctgag gcgttcgct gcaagccctg cttctcgacg catttatcag 12960
 atattaagac caacacgacc gcggctgccc gtttcatggt cttcagaaa attgaatgcc 13020
 tccaagcccc tgggacacgg tcgcaatgtc gtgaagccat cggtaacccc cagtacatca 13080
 cgatacaggc caacgtgacc gacgaatcat acttgataa cgcggacttg ctgatgctct 13140
 ctgcgtgcct cttctacgcc tcagaaatga gcgagaaagg cttcaacgct atctttggga 13200
 atgtttctgg cgttgtttcc gcttggtgca atttcacaga ttacgtagcc cacgtgactc 13260
 aacacacca gcagcatcac ctggtaatcg accacgttag gctactacat ttctgtcac 13320
 cacctgtaat gaggtgggccc acaaccatcg cttgtttgtt cggcattctt ttggcgatat 13380
 gagatgttct cacaaattgg ggcgcttctt gattccgcac tcttgctttt ggtggctttt 13440
 ttgctgtgta ccggcttgct ctggtccttt gccgatggca acggcaacag ctcgacatac 13500
 caatacatat ataacttgac gatatgcgag cttaatggga ccacctggct gtctagccat 13560
 tttgattggg cagtcgagac ttttgtgctc taccggctcg cgactcacat tctctcactg 13620
 ggttttctca caacaagcca tttctttgac gcgctcggct tcagtgtgtg gtccgtcaca 13680
 ggattttatg accagcggta cgtgctcagc agtgtctacg gcgtctgtgc cctcgcagcg 13740
 ctgctgtggt ttgccatccg tgctgctaaa aattgtatgg cttgtcgcta cgcccgcacc 13800
 cggttcacca acttcatcgt ggacgaccgg gggaggattc atcgggtgaa atccccata 13860
 gtggtggaga aattgggcaa agctgaggtc ggcagcagcc ttgtcacat taaacatgtc 13920
 gtctctgaag gggttaaagc tcaacccttg acgaggactt cggctgagca atgggaggcc 13980
 tagatggttt ttgttatgac cctactgctg taaaaagct tgtgttgcc ttcagcatca 14040
 cgtatacacc tataatgata tatgccctta aggtgtcacg cggctgactc ctagggtgtg 14100
 tgcacatcct gatatttctg aactgttctc tcactttcgg atacatgacg tatgtgcatt 14160
 ttcagtcgcg caaccgtggt gtactcactt tgggggcccgt tgttgccctc ctgtggggta 14220
 tttacagctt cacagagtca tggaagttca tcacttccag atgcagattg tgttgccctg 14280

ES 2 729 838 T3

gccggcgata cattctggcc cctgcccacc acgtagaaag tgctgcaggt ctccatccta 14340
 tcccagcgtc tggcaaccga gcatacgtg tgaggaagcc cggactaaca tcagtgaacg 14400
 gcaactctggt accaggactt cggagcctcg tggtggggcg caaacgagct gttaaacgag 14460
 gagtggttaa cctcgtcaaa tatggccggt aaaaaccaag gccagaagaa aaagaaaagt 14520
 acagctccaa tggggaatgg ccagccagtc aatcaactgt gccagttgct gggtgcaatg 14580
 ataaggacc agcgcagca acctagggga ggacaggcca aaaagaaaag gcctgagaag 14640
 ccgcattttc ccctagctgc tgaagatgac atacggcacc acctcaccca gactgaacga 14700
 tccctctggt tgcaatcgat ccagacggct tttaatcaag gcgcaggagc tgcgtcgctt 14760
 tcgtccagcg ggaaagtcag ttttcagggt gagttcatgc tgccggttgc tcatacagtg 14820
 cgctgattc gcgtgacttc cacatccgcc aatc 14854

5 <210> 39
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

10 <400> 39
 Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr Ile Cys Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Gly

15 <210> 40
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 40
 Gln Ser His Arg Ala Ser Thr Ala Gln Gly Thr Thr Pro Leu Arg Arg
 1 5 10 15

Ser

20 <210> 41
 <211> 15111
 <212> ADN
 25 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 41
 atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacacttct agtgtttgtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccccgcc cacccttgg ccctgttct agccaacag gtatccttct 120
 ctctcggggc gagtgcgcc cctgctgctc ccttgcagcg ggaaggacct cccgagtatt 180

ES 2 729 838 T3

tccggagagc acctgcttta cgggatctcc accctttaac catgtctggg acgttctccc 240
 ggtgcatgtg cccccggct gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc ttttgcacac 300
 ggtgtctcag tgcgcggtct cttctctctc cagagcttca ggacactgac ctcggtgcag 360
 ttggcttggt ttacaagcct agggacaagc ttcactggaa agtcctatc ggcatccctc 420
 agtggaatg tactccatcc gggtgctggt ggctctcagc tgttttcctt ttggcgcgta 480
 tgacctcgg caatcacaac ttctccaac gacttgtgaa ggttgctgat gttttgtacc 540
 gtgacggttg cttggcacct cgacacctc gtgaactcca agtttacgag cgcggctgca 600
 actggtaccc gatcacgggg cccgtgcccg ggatgggttt gtttgcgaa tccatgcacg 660
 tatccgacca gccgttcctt ggtgccacc atgtgttgac taactcgcct ttgcctcaac 720
 aggcttgcg gcagccgttc tgtccattg aggaggctca ttctagcgtg tacagggtga 780
 agaaatttgt ggttttcacg gactcctccc tcaacggtcg atctcgcag atgtggacgc 840
 cggaatccga tgattcagcc gccctggag tactaccgcc tgagttagaa cgtcaggtcg 900
 aatcctcat toggagtttt cctgctcatc accctgtoga cctggccgac tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgagaacggt ttttcctca acacgtctca ttcttgcggt caccttgtcc 1020
 agaaccccg cgtgtttgat ggcaagtgt ggctctcctg ctttttgggc cagtccgtcg 1080
 aagtgcgctg ccattgaggaa catctagctg acgccttcgg ttaccaaac aagtggggcg 1140
 tgcattgtaa gtacctccag cgcaggcttc aagttcgcgg cattcgtgct gtagtcgatc 1200
 ctgatggtcc cattcacgtt gaagcgtgt cttgccccca gtcttgatc aggcacctga 1260
 ctctggatga tgatgtcacc ccaggattcg ttcgcctgac atcccttcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacttcc cggatctttc ggtttggagc gcataagtgg tatggcgctg 1380
 ccggcaaacg ggctcgtgct aagcgtgccg ctaaaagtga gaaggattcg gctcccaccc 1440
 ccaaggttgc cctgccggtc cccacctgtg gaattaccac ctactctcca ccgacagacg 1500
 ggtcttggg ttggcatgtc cttgccgcca taatgaaccg gatgataaat ggtgacttca 1560
 cgtcccctct gactcagtac aacagaccag aggatgattg ggcttctgat tatgatcttg 1620
 ttcaggcgat tcaatgtcta cgactgcctg ctaccgtggt tcggaatcgc gcctgtccta 1680
 acgccaagta cttataaaa cttaacggag ttcactggga ggttagagggt aggtctggaa 1740
 tggctcctcg ctccccttct cgtgaatgtg tggttggcgt ttgctctgaa ggctgtgtcg 1800
 caccgcctta tccagcagac gggctaccta aacgtgcact cgaggccttg gcgtctgctt 1860
 acagactacc ctccgattgt gttagctctg gtattgctga ctttcttgct aatccacctc 1920
 ctcaggaatt ctggaccctc gacaaaatgt tgacctccc gtcaccagag cggctccgct 1980
 tctctagttt gtataaatta ctattagagg ttgttcogca aaaatgcggt gccacggaag 2040
 gggctttcat ctatgctggt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca 2100

ES 2 729 838 T3

tggcccttct	ggcaaaaatt	aaagtccat	cctcaaaggc	cccgtctgtg	tcctggacg	2160
agtgtttccc	tacggatggt	ttagccgact	tcgagccagc	atctcaggaa	aggcccaaaa	2220
gttccggcgc	tgctgttgtc	ctgtgttcac	cggatgcaaa	agagttcgag	gaagcagccc	2280
cggaagaagt	tcaagagagt	ggccacaagg	ccgtccactc	tgactcctt	gccgagggtc	2340
ctaacaatga	gcaggtacag	gtggttgccg	gtgagcaact	gaagctcggc	ggttgtggtt	2400
tggcagtcgg	gaatgctcat	gaaggtgctc	tggctctcagc	tggctctaatt	aacctggtag	2460
gcgggaatth	gtccccctca	gaccccatga	aagaaaacat	gctcaatagc	cgggaagacg	2520
aacctctgga	tttgtcccaa	ccagcaccag	ctccacaac	gacccttggtg	agagagcaaaa	2580
caccggacaa	cccaggttct	gatgccgggtg	ccctccccgt	caccgttcga	gaatttgtcc	2640
cgacggggcc	tatactctgt	catgttgagc	actgcggcac	ggagtcgggc	gacagcagtt	2700
cgcctttgga	tctatctgat	gcgcaaacc	tggaccagcc	tttaaacta	tccttgccg	2760
cttgccaggt	gagggccacc	gcgtctgacc	ctggctgggt	ccacggtagg	cgcgagcctg	2820
tctttgtaaa	gcctcgaat	gctttctctg	atggcgattc	agcccttcag	ttcggggagc	2880
tttctgaatc	cagctctgtc	atcgagtttg	accggacaaa	agatgctccg	gtggttgacg	2940
cccctgtcga	cttgacgact	tcgaacgagg	ccctctctgt	agtcgatcct	ttcgaatttg	3000
ccgaactcaa	gcgcccgcgt	ttctccgcac	aagccttaat	tgaccgaggc	ggtccacttg	3060
ccgatgtcca	tgcaaaaata	aagaaccggg	tatatgaaca	gtgcctcaa	gcttgtgagc	3120
ccggtagtcg	tgcaaccca	gccaccaggg	agtggctcga	caaaatgtgg	gataggggtg	3180
acatgaaaac	ttggcgctgc	acctcgaggt	tccaagctgg	tcgcattctt	gcgtccctca	3240
aattcctccc	tgacatgatt	caagacacac	cgcctcctgt	tcccaggaag	aaccgagcta	3300
gtgacaatgc	cggcctgaag	caactggtgg	cacagtggga	taggaaattg	agtgtgacct	3360
ccccccaaa	accggttggg	ccagtgcctg	accagatcgt	ccctccgcct	acggatatcc	3420
agcaagaaga	tgtcaccccc	tccgatgggc	caccatcgc	gccggattht	cctagtcgag	3480
tgagcacggg	cgggagttgg	aaaggcctta	tgctttccgg	caccgtctc	gcggggtcta	3540
tcagccagcg	ccttatgaca	tgggtttttg	aagttttctc	ccacctcca	gcttttatgc	3600
tcacacttht	ctcgccgcgg	ggctctatgg	ctccaggtga	ttggttghh	gcaggtgtcg	3660
ttttacttgc	tctcttgctc	tgctgttctt	accgatact	cggatgcctt	cccttattgg	3720
gtgtcttht	tggthctthg	cggcgtgttc	gtctgggtgt	ttthgthct	tggatggctt	3780
ttgctgtatt	tttattctcg	actccatcca	accagtcgg	ttcttctgt	gaccacgatt	3840
cgccggagtg	tcatgctgag	ctthtggctc	ttgagcagcg	ccaactthg	gaacctgtgc	3900
gcggccttgt	ggtcggcccc	tcaggcctct	tatgtgtcat	tcttgcaag	ttactcgggtg	3960

ES 2 729 838 T3

ggtcacgtta tctctggcat gttctcctac gtttatgcat gcttgcatat ttggcccttt 4020
 ctcttgttta tgtgggtgcc caggggcgtt gtcacaagtg ttggggaaag tgtataagga 4080
 cagctcctgc ggaggtggct cttaatgtat ttctttctc gcgcgccacc cgtgtctctc 4140
 ttgtatcctt gtgtgatcga ttccaaacgc caaaaggggt tgatcctgtg cacttggtcaa 4200
 cgggttgggc cgggtgctgg cgtggtgaga gccccatcca tcaaccacac caaaagccca 4260
 tagcttatgc caatttggat gaaaagaaaa tgtctgcca aacggtggtt gctgtcccat 4320
 acgatcccag tcaggctatc aatgcctga aagttctgca ggcgggagg gccatcgtgg 4380
 accagcctac acctgaggtc gttcgtgtgt ccgagatccc cttctcagcc ccatttttcc 4440
 caaaagttcc agtcaaccca gattgcaggg ttgtggtaga ttcggacact tttgtggctg 4500
 cggttcgtcg cggttactcg acagcacaac tggttctggg ccggggcaac tttgccaagt 4560
 taaatcagac cccccccagg aactctatct ccacaaaaac gactggtggg gcctcttaca 4620
 cccttgctgt ggctcaagtg tctgctgga ctcttggtca tttcatcctc ggtctttggt 4680
 tcacatcacc tcaagtgtgt ggccgaggaa ccgctgacct atggtgttca aatccttttt 4740
 catatcctac ctatggcccc ggagttgtgt gctcctctcg actttgtgtg tctgccgacg 4800
 gggtcaccct gccattgttc tcagccgtgg cacaactctc cggtagagag gtggggattt 4860
 ttattttggt gctcgtctcc ttgactgctt tggcccaccg catggctctt aaggcagaca 4920
 tgtagtggt cttttcggct ttttgtgctt acgctggcc catgagctcc tggttaatct 4980
 gttctttcc tatactcttg aagtgggtta cccttcacc tcttactatg ctttgggtgc 5040
 actcattctt ggtgttttgt ctgccagcag ccggcatcct ctactaggg ataactggcc 5100
 ttctttgggc aattggccgc tttaccagcag ttgccggaat tattacacct tatgacatcc 5160
 accagtacac ctctgggcca cgtggtgcag ctgctgtggc cacagcccca gaaggcactt 5220
 atatggccgc cgtccggaga gctgctttaa ctgggcgaac tttaatcttc acccctctg 5280
 cagttggatc ccttctcgaa ggtgctttca ggactcataa acctgcctt aacaccgtga 5340
 atgtttagg ctctccctt ggtccggag gggttttcac cattgatggc agaagaactg 5400
 tcgtcactgc tgcccatgtg ttgaacggcg acacagctag agtcaccggc gactcctaca 5460
 accgcatgca cactttcaag accaatggtg attatgcctg gtcccatgct gatgactggc 5520
 agggcgttgc ccctgtggtc aaggttgca aggggtaccg cggctcgtgc tactggcaaa 5580
 catcaactgg tgcgaaccc ggtatcattg ggggaagggtt cgccttctgt tttactaact 5640
 gcggcgattc ggggtcacc gtcatctcag aatctggtga tcttattgga atccacaccg 5700
 gttcaaacia acttggttct ggtcttgtga caaccctga aggggagacc tgcacatca 5760
 aagaaccaa gctctctgac cttccagac attttgagg cccaagcgtt cctcttgggg 5820
 acattaaatt gagtccggcc atcatccctg atgtaacatc cattccgagt gacttggcat 5880

ES 2 729 838 T3

cgctcctagc	ctccgtccct	gtagtggaag	gcggcctctc	gaccgttcaa	cttttgtgtg	5940
tctttttcct	tctctggcgc	atgatgggcc	atgcctggac	accattgtt	gccgtgggct	6000
tctttttgct	gaatgaaatt	cttccagcag	ttttggccg	agccgtgttt	tcttttgca	6060
tctttgtgct	tgcatgggcc	acccctggg	ctgcacaggt	gttgatgatt	agactcctca	6120
cggcatctct	caaccgcaac	aagctttctc	tggcgttcta	cgactcggg	ggtgtcgtcg	6180
gtttggcagc	tgaatcggg	acttttgctg	gcagattgtc	tgaattgtct	caagctcttt	6240
cgacatactg	cttcttacct	agggtccttg	ctatgaccag	ttgtgttccc	accatcatca	6300
ttggtggact	ccataccctc	ggtgtgattc	tgtggttatt	caaataccgg	tgctccaca	6360
acatgctggg	tggtgatggg	agtttttcaa	gcgcttctt	cctacggtat	ttgcagagg	6420
gtaatctcag	aaaaggtgtt	tcacagtcct	gtggcatgaa	taacgagtcc	ctaacggctg	6480
ctttagcttg	caagttgtca	caggctgacc	ttgatttttt	gtccagctta	acgaacttca	6540
agtgctttgt	atctgcttca	aacatgaaaa	atgctgccgg	ccagtacatt	gaagcagcgt	6600
atgccaaggc	cctgcgcaa	gagttggcct	ctctagttca	gattgacaaa	atgaaaggag	6660
ttttgtccaa	gctcgaggcc	tttctgaaa	cagccacccc	gtcccttgac	ataggtgacg	6720
tgattgttct	gcttgggcaa	catcctcacg	gatccatcct	cgatattaat	gtggggactg	6780
aaaggaaaac	tgtgtccgtg	caagagaccc	ggagcctagg	cggctccaaa	ttcagtgttt	6840
gtactgtcgt	gtccaacaca	cccgtggacg	ccttgaccgg	catcccactc	cagacaccaa	6900
cccctctttt	tgagaatggt	ccgctcctc	gcagcgagga	agacgatctt	aaagtcgaga	6960
ggatgaagaa	acactgtgta	tccctcggct	tccacaacat	caatggcaaa	gtttactgca	7020
aaatttggga	caagtctacc	ggtgacacct	tttacacgga	tgattcccgg	tacacccaag	7080
accatgcttt	tcaggacagg	tcagccgact	acagagacag	ggactatgag	ggtgtgcaaa	7140
ccacccccca	acagggattt	gatccaaagt	ctgaaacccc	tgttggcact	gttgtgatcg	7200
gcggtattac	gtataacagg	tatctgatca	aaggtaagga	ggttctggtc	ccaagcctg	7260
acaactgcct	tgaagctgcc	aagctgtccc	ttgagcaagc	tctcgtggg	atgggcctaa	7320
cttgcgacct	tacagctgcc	gaggtgaaa	agctaaagcg	catcattagt	caactccaag	7380
gtttgaccac	tgaacaggct	ttaaactgtt	agccgccagc	ggcttgacct	gctgtggccg	7440
cggcggccta	gttgtgactg	aaacggcggg	aaaaattata	aaataccaca	gcagaacttt	7500
caccttaggc	cctttagacc	taaaagtca	ttccgagggtg	gaggtaaaga	aatcaactga	7560
gcagggccac	gctgttgtgg	caaacttatg	ttccggtgtc	atcttgatga	gacctcacc	7620
accgtccctt	gtcgacgttc	ttctgaaacc	cggacttgac	acaatacccg	gcattcaacc	7680
agggcatggg	gccgggaata	tggcgtgga	cggttctatt	tgggattttg	aaaccgcacc	7740

ES 2 729 838 T3

cacaaaggca gaactcgagt tatccaagca aataatccaa gcatgtgaag ttaggcgcg 7800
 ggacgccccg aacctccaac tcccttaca gctctatcct gttagggggg atcctgagcg 7860
 gcataaaggc cgccttatca ataccaggtt tggagattta ccttacaaaa ctccctcaaga 7920
 caccaagtcc gcaatccaag cggcttgttg cctgcacccc aacggggccc ccgtgtctga 7980
 tggtaaacc acactaggta ccactcttca acatggtttc gagctttatg tccctactgt 8040
 gccctatagt gtcatggagt accttgattc acgacctgac acccctttta tgtgtactaa 8100
 acatggcact tccaaggctg ctgcagagga cctccaaaaa tacgacctat ccaccaagg 8160
 attgtcctg cctggggtcc tacgcctagt acgcagattc atctttggcc atattggtaa 8220
 ggcgcccga ttgttccctcc catcaaccta tcccgcgaag aactctatgg cagggatcaa 8280
 tggccagagg ttccaacaa aggacgttca gagcatacct gaaattgatg aaatgtgtgc 8340
 ccgcgctgtc aaggagaatt ggcaaactgt gacaccttgc accctcaaga aacagtactg 8400
 ttccaagccc aaaaccagga ccatcctggg caccaacaac tttattgcct tggctcacag 8460
 atcggcgctc agtgggtgtca cccaggcatt catgaagaag gcttggaagt cccaattgc 8520
 cttggggaaa aacaaattca aggagctgca ttgcaactgt gccggcaggt gtcttgaggc 8580
 cgacttgcc tcctgtgacc gcagcacccc cgccattgta agatggtttg ttgccaacct 8640
 cctgtatgaa cttgcaggat gtgaagagta cttgcctagc tatgtgctta attgctgcca 8700
 tgacctcgtg gcaacacagg atgggtgcct cacaaaacgc ggtggcctgt cgtccgggga 8760
 ccccgtcacc agtgtgtcca acaccgtata ttcactggta atttatgcc agcacatggt 8820
 attgtcggcc ttgaaaatgg gtcatgaaat tggctttaag ttcctcgagg aacagctcaa 8880
 gttcgaggac ctccctgaaa ttcagcctat gttgtatac tctgatgatc ttgtcttga 8940
 cgctgaaaga cccacatttc ccaattacca ctggtgggtc gagcaccttg acctgatgct 9000
 gggtttcaga acggacccaa agaaaaccgt cataactgat aaaccagct tcctcggtg 9060
 cagaattgag gcagggcgac agctagtccc caatcgcgac cgcacacctg ctgctcttgc 9120
 atatcacatg aaggcgagca acgcctcaga gtattatgag tctgctgccg caatcctgat 9180
 ggattcatgt gcttgcaattg acctgacctg tgagtggat gaggacctca tctgcggtat 9240
 tgcccgggtc gcccgccagg atggttatag cttcccagg cgggcatttt tcatgtccat 9300
 gtgggagaag ctgagaagtc ataataagga gaagaaattc cgccactgag gcatctgcca 9360
 cgccaaagcc gactatgagt ccgcctgtgg gcttgatttg tgtttgttcc attcgcactt 9420
 tcatcaacac tgccctgtca ctctgagctg cgtcaccat gccggttcaa aggaatgttc 9480
 gcagtgtcag tcacctgttg gggctggcag atcccctctt gatgccgtgc taaaacaaat 9540
 tccatacaaa cctcctcgta ctgtcatcat gaaggtgggt aataaaacaa cggccctcga 9600
 tccggggagg taccagtccc gtcgaggtct cgttgcagtc aagaggggta ttgcaggcaa 9660

ES 2 729 838 T3

tgaagttgat ctttctgatg gggactacca agtgggtgcct cttttgccga cttgcaaaga 9720
cataaacatg gtgaaggtgg cttgcaatgt actactcagc aagttcatag tagggccacc 9780
aggttccgga aagaccacct ggctactgag tcaagtccag gacgatgatg tcatttacac 9840
accaccccat cagactatgt ttgatatagt cagtgcctctc aaagtttgca ggtattccat 9900
tccaggagcc tcaggactcc ctttcccacc acctgccagg tccgggcccgt gggtaggct 9960
tattgccagc gggcacgtcc ctggccgagt atcatacctc gatgaggctg gatattgtaa 10020
tcatctggac attccttagac tgctttccaa aacaccctt gtgtgtttggt gtgacctca 10080
gcaacttcac cctgtcggct ttgattccta ctgttatgtg ttcgatcaga tgcctcagaa 10140
gcagctgacc actatttaca gatttggccc taacatctgc gcagccatcc agccttgta 10200
cagggagaaa cttgaatcta aggctaggaa cactaggggtg gtttttacca cccggcctgt 10260
ggcctttggt caggtgctga caccatacca taaagatcgc atcggctctg cgataacat 10320
agattcatcc cagggggcca cctttgatat tgtgacattg catctacat cgccaaagtc 10380
cctaaataaa tcccagcac ttgtagccat cactcgggca agacacgggt tgttcattta 10440
tgacctcat aaccagctcc aggagttttt caacttaacc cctgagcgca ctgattgtaa 10500
ccttgtgttc agccgtgggg atgagctggt agttctgaat gcggataatg cagtcacaac 10560
tgtagcgaag gcccttgaga caggtccatc tcgatttcga gtatcagacc cgaggtgcaa 10620
gtctctctta gccgcttggt cggccagtct ggaagggagc tgtatgccac taccgcaagt 10680
ggcacataac ctgggggtttt acttttcccc ggacagtcca acatttgcac ctctgcaaaa 10740
agagttggcg ccacattggc cagtggttac ccaccagaat aatcgggcccgt ggcctgatcg 10800
acttgtcgct agtatgcgcc caattgatgc ccgctacagc aagccaatgg tcggtgcagg 10860
gtatgtggtc gggccgtcca cctttcttgg tactcctggt gtggtgtcat actatctcac 10920
actatacatc aggggtgagc cccaggcctt gccagaaaca ctcgtttcaa cagggcgtat 10980
agccacagat tgtcgggagt atctcgacgc ggctgaggaa gaggcagcaa aagaactccc 11040
ccacgcattc attggcgatg tcaaaggtac cacggttggg ggggtgtcatc acattacatc 11100
aaaataccta ctaggtccc tgcctaagga ctctgttgcc gtagtggag taagttcgcc 11160
cggcagggct gctaaagccg tgtgcaactc caccgatgtg tacctccccg aactccggcc 11220
atatctgcaa cctgagacgg catcaaatg ctggaaactc aaattagact tcagggacgt 11280
ccgactaatg gtctggaaag gagccaccgc ctatttccag ttggaagggc ttacatggtc 11340
ggcgtgccc gactatgcca ggtttattca gctgcccaag gatgccgttg tatacattga 11400
tccgtgtata ggaccggcaa cagccaaccg taaggtcgtg cgaaccacag actggcgggc 11460
cgacctggca gtgacaccgt atgattacgg tgcccagaac attttgacia cagcctggtt 11520

ES 2 729 838 T3

cgaggacctc gggccgcagt ggaagattht ggggttgca g ccttttaggc gagcatttg 11580
 ctttgaaaac actgaggatt gggcaatcct tgcacgccgt atgaatgacg gcaaggacta 11640
 cactgactat aactggaact gtgttcgaga acgcccacac gccatctacg ggcgtgctcg 11700
 tgaccatacg tatcattttg cccctggcac agaattgcag gtagagctag gtaaaccccc 11760
 gctgccgctt gggcaagtgc cgtgaattcg gggatgatgca atgggggtcac tgtggagtaa 11820
 aatcagccag ctgttcgtgg acgccttcac tgagttcctt gttagtgtgg ttgatattgc 11880
 cttttcctt gccatactgt ttgggttcac cgtcgcagga tggttactgg tctttcttct 11940
 cagagtgggt tgctccgccc ttctccgttc gcgctctgcc attcactctc ccgaactatc 12000
 gaaggtccta tgaaggcttg ttgcccaact gcagaccgga tgtcccacaa tttgcagtca 12060
 agcaccattt gggatgtttt tggcacatgc gagtttcca cttgattgat gagatggtct 12120
 ctctcgcgat ttaccagacc atggaacatt caggtcaagc ggcctggaag caggtggttg 12180
 gtgaggccac tctcaccgaag ctgtcagggc tcgatatagt tactcatttc caacacctgg 12240
 ccgagtgga ggcggattct tgccgctttc tcagctcacg actcgtgatg ctaaaaaatc 12300
 ttgccgttg caatgtgagc ctacagtaca acaccacgtt ggaccgctt gagctcatct 12360
 tccccacgcc aggtacgagg cccaagtga ccgatttcag acaatggctc atcagtgtgc 12420
 acgcttccat tttttcctct gtggcttcat ctgttacctt gttcatagtg ctttgcttc 12480
 gaattccagc tctacgctat gtttttggtt tccattggcc cacggcaaca catcattcga 12540
 gctgaccatc aactacacca tatgcatgcc ctgttctacc agtcaagcgg ctgcctcaag 12600
 gctcgagccc ggtcgttaaca tgtggtgcaa aatagggcat gacaggtgtg aggagcgtga 12660
 ccatgatgag ttgttaatgt ccatcccgtc cgggtacgac aacctcaaac ttgagggtta 12720
 ttatgcttg ctggcttttt tgtccttttc ctacgcggcc caattccatc cggagtgtt 12780
 cgggatagg aatgtgtcgc gcgtcttcgt ggacaagcga caccagttca tttgtgccga 12840
 gcatgatgga cacaattcaa ccgatctac cggacacaac atctccgat tatatgcggc 12900
 atattaccac caccaaatag acgggggcaa ttggttccat ttggaatggc tgcggccact 12960
 cttttcttcc tggctggtgc tcaacatata atggtttctg aggcgttcgc ctgtaagccc 13020
 tgtttctcga cgcattctac agatattgag accaacacga ccgcccgtgc cggtttcatg 13080
 gtccttcagg acatcaattg tttccgacct cacggggtct cagcagcgcga agagaaaatt 13140
 tccttcggaa agtctccca atgtcgtgaa gccgtcggta ctcccagta catcacgata 13200
 acggctaacg tgaccgacga atcactctg tacaacgcgg acctgctgat gctttctgcg 13260
 tgcctttct acgcctcaga aatgagcag aaaggcttca aagtcattct tgggaatgct 13320
 tctggcgttg tttctgcttg tgtcaatttc acagattatg tggcccatgt gaccacaacat 13380
 acccagcagc atcatctggt aattgatcac attcgggttc tgcatttctt gacaccatct 13440

ES 2 729 838 T3

gcaatgaggt gggctacaac cattgcttgt ttgttcgcca ttctcttggc aatatgagat 13500
gttctcacia attggggcgt ttcttgactc cgcactcttg cttctgggtg ctttttttgc 13560
tgtgtaccgg cttgtcctgg tcctttgccg atggcaacgg cgacagctcg acataccaat 13620
acatatataa cttgacgata tgcgagctga atgggaccga ctggttgtcc agccattttg 13680
gttgggcagt cgagaccttt gtgctttacc cggttgccac tcatatcctc tcaactgggtt 13740
ttctcacaac aagccatttt tttgacgcgc tcggtctcgg cgctgtatcc actgcaggat 13800
ttgttggcgg gcggtacgta ctctgcagcg tctacggcgc ttgtgctttc gcagcgttcg 13860
tatgttttgt catccgtgct gctaaaaatt gcatggcctg ccgctatgcc cgtaccgggt 13920
ttaccaactt cattgtggac gaccggggga gagttcatcg atggaagtct ccaatagtgg 13980
tagaaaaatt gggcaaagcc gaagtogatg gcaacctcgt caccatcaaa catgtcgtcc 14040
tcgaaggggt taaagctcaa cccttgacga ggacttcggc tgagcaatgg gaggcctaga 14100
cgatttttgc aacgatccta tcgocgcaca aaagctcgtg ctagccttta gcatcacata 14160
cacacctata atgatatacg cccttaaggt gtcacgcggc cgactcctgg ggctggtgca 14220
catcctaata tttctgaact gttcctttac attcggatac atgacatatg tgcattttca 14280
atccaccaac cgtgtcgcac ttaccctggg ggctggtgtc gcccttctgt ggggtgttta 14340
cagcttcaca gagtcatgga agtttatcac ttccagatgc agattgtggt gccttggccg 14400
gcgatacatt ctggcccctg cccatcacgt agaaagtgtc gcaggtctcc attcaatctc 14460
agcgtctggt aaccgagcat acgctgtgag aaagcccgga ctaacatcag tgaacggcac 14520
tctagtacca ggacttcgga gcctcgtgct gggcggcaaa cgagctgtta aacgaggagt 14580
ggttaacctc gtcaagtatg gccggtaaaa accagagcca gaagaaaaag aaaagtacag 14640
ctccgatggg gaatggccag ccagtcaatc aactgtgcca gttgctgggt gcaatgataa 14700
agtcccagcg ccagcaacct aggggaggac aggccaaaaa gaaaaagcct gagaagccac 14760
atccccctt ggctgctgaa gatgacatcc ggcaccacct caccagact gaacgctccc 14820
tctgcttgca atcgatccag acggctttca atcaaggcgc aggaactgog tcgctttcat 14880
ccagcgggaa ggtcagtttt caggttgagt ttatgctgcc ggttgctcat acagtgcgcc 14940
tgattcgcgt gacttctaca tccgccagtc aggggtgcaag ttaatttgac agtcaggtga 15000
atggccgcga ttggcgtgtg gcctctgagt cacctattca attagggcga tcacatgggg 15060
gtcatactta atcaggcagg aacctgtga ccgaaattaa aaaaaaaaaa a 15111

<210> 42
<211> 15182
<212> ADN
<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 42

5

10

ES 2 729 838 T3

tttctccacc cctttaacca tgtctgggat acttgatcgg tgcacgtgta cccccaatgc 60
 caggggtgttt atggcgggagg gccaaagtcta ctgcacacga tgcctcagtg cacggctctct 120
 ccttcccctg aacctccaag tttctgagct cgggggtgcta ggcctattct acaggcccga 180
 agagccactc cgggtggacgt tgccacgtgc attccccact gttgagtgct cccccgccgg 240
 ggctctgctgg ctctctgcaa tctttccaat cgcacgaatg accagtggaa acctgaactt 300
 ccaacaaaga atgatacggg tgcagctga gctttacaga gccggccagc tcaccctgc 360
 agtcttgaag gctctacaag tttatgaacg gggttgccgc tggtagccca ttgttgacc 420
 tgcccctgga gtggccgttt acgccaattc cctacatgtg agtgataaac ctttcccggg 480
 agcaactcac gtgttgacca acctgccgct cccgcagaga cccaagcctg aagacttttg 540
 cccctttgag tgtgctatgg ctactgtcta tgacattggt catgacgccg tcatgtatgt 600
 ggccgaaagg aaaatctcct gggcccctcg tggcggggat gaagtgaat ttgaagctgt 660
 ccccggggag ttgaggttga ttgcgaaccg gctccgcacc tccttcccgc cccaccacac 720
 agtggacatg tctaagttcg ccttcacagc ccctgggtgt ggtgtttcta tgcgggttga 780
 acgccaacac ggctgccttc ccgctgacac tgtccctgaa ggcaactgct ggtggagctt 840
 gtttgactcg cttccactgg aagttcagaa caaagaaatt cgccatgcta accaatttgg 900
 ctaccagacc aagcatggtg tctctggcaa gtacctacag cggaggctgc aagttaatgg 960
 tctccgagca gtaactgacc taaacggacc tatcgtcgta cagtacttct ccgttaagga 1020
 gagttggatc cgccatttga aactggcggg agaaccagc tactctgggt ttgaggacct 1080
 cctcagaata agggttgagc ctaacacgtc gccattggct gacaaggaag aaaaaathtt 1140
 ccggtttggc agtcacaagt ggtacggcgc tggaaagaga gcaagaaaag cacgctcttg 1200
 tgcgactgcc acagtcgctg gccgcgcttt gtccgttcgt gaaaccggc aggccaagga 1260
 gcacgaggtt gccggcgcca acaaggctga gcacctcaa cactactccc cgcctgccga 1320
 agggaattgt ggttggcatt gcatttccgc catcgccaac cggatggtga attccaaatt 1380
 tgaaaccacc cttcccgaaa gagtgagacc tccagatgac tgggctactg acgaggatct 1440
 tgtgaatgcc atccaaatcc tcagactccc tgcggcctta gacaggaacg gtgcttgtac 1500
 tagcgccaag tacgtactta agctggaagg tgagcattgg actgtcactg tggcccctgg 1560
 gatgtcccct tctttgctcc ctcttgaatg tgttcagggc tgttgtgggc acaagggcgg 1620
 tcttggttcc ccagatgcag tcgaggtctc cggatttgac cctgcctgcc ttgaccggct 1680
 ggctgaggtg atgcacctgc ctagcagtgc tatcccagcc gctctggccg aatgtctgg 1740
 cgattccgat cgttcggctt ctccggtcac caccgtgtgg actgtttcgc agttctttgc 1800
 ccgtcacagc ggaggggaatc accctgatca agtgcgctta gggaaaatta tcagcctttg 1860

ES 2 729 838 T3

tcaggtgatt gaggactgct gctgttccca gaacaaaacc aaccgggtca ccccgaggga 1920
 ggtcgcagca aagattgacc tgtacctccg tggtgcaaca aatcttgaag aatgcttggc 1980
 caggcttgag aaagcgcgcc cgccacgcgt aatcgacacc ttctttgatt gggatgttgt 2040
 gctccctggg gttgaggcgg caaccagac gatcaagctg cccaggtca accagtgtcg 2100
 tgctctggtc cctgttgtga ctcaaaagtc cttggacgac aactcgggtcc ccctgaccgc 2160
 cttttcactg gctaactact actaccgtgc gcaaggtgac gaagttcgtc accgtgaaag 2220
 actaaccgcc gtgctctcca agttggaaaa ggtgttctga gaagaatatg ggctcatgcc 2280
 aaccgagcct ggtccacggc ccacactgcc acgcgggctc gacgaactca aagaccagat 2340
 ggaggaggac ttgctgaagc tggctaacgc ccagacgact tcggacatga tggcctgggc 2400
 agtcgagcag gttgacctaa aaacttgggt caagaactac ccgcggtgga caccaccacc 2460
 ccctccgcc aagttcagc ctcgaaaaac gaagcctgtc aagagcttgc cggagagaaa 2520
 gcctgtcccc gccccgcgca ggaaggttgg gtccgattgt ggcagcccgg tttcattagg 2580
 cggcgatgtc tctaacagtt gggagattt ggctgttagt agcccctttg atctcccagc 2640
 cccacctgag ccggcaacac cttcaagtga gctggtgatt gtgtcctcac cgcaatgcat 2700
 cttcaggccg gcgacaccct tgagtgagcc ggctccaatt cccgcacctc gcggaactgt 2760
 gtctcgaccg gtgacaccct tgagtgagcc gatccctgtg cccgcaccgc ggcgtaagtt 2820
 tcagcaggtg aaaagattga gttcggcggc ggcaatccca ccgtaccaga acgagcccct 2880
 ggatttgtct gttcctcac agactgaaca tgaggcctct cccccagcac cgccgcagag 2940
 cgggggcggt ccgggagtag aggggcatga agctgaggaa accctgagtg aatctcggg 3000
 catgtcgggt aacattaaac ctgcgtccgt gtcacaaagc agctccttgt ccagcgtgag 3060
 aatcacacgc caaaataact cagctcaagc catcatcgac tcgggcgggc cctgcagtgg 3120
 gcatctcaa gaggtaaagg aaacatgcct tagtgtcatg cgcgaggcat gtgatcgcac 3180
 taagcttgat gaccctgcta cgcaggaatg gctttctcgc atgtgggatc gggtgacat 3240
 gctgacttgg cgcaacacgt ctgtttacca ggcgatttgc accttagatg gcaggttaaa 3300
 gttcctcca aaaatgatac tcgagacacc gccgccctat ccgtgtgagt ttgtgatgat 3360
 gcctcacacg cctgcacctt ccgtaggtgc ggagagcgac cttaccattg gctcagttgc 3420
 tactgaagat gttccacgca tcctcgagaa aatagaaaat gtcggcgaga tggccaacca 3480
 gggacccttg gccttctccg aggataaacc ggtagatgac caacttgtca acgacccccg 3540
 gatatcgtcg cggaggcctg acgagagcac atcagctccg tccgcaggca caggtggcgc 3600
 cggctctttt accgatttgc cgccttcaga tggcgcggat acggacgggg gggggccgtt 3660
 tcggacggca aaaagaaaag ctgaaaggct ctttgaccaa ctgagccgtc aggtttttga 3720
 cctcgtctcc catctccctg ttttcttctc acgccttttc taccctggcg gtggttatc 3780

ES 2 729 838 T3

tccgggtgat tggggttttg cagcttttac tctattgtgc ctctttttat gttacagtta 3840
 cccagccttt ggtattgctc ccctcttggg tgtgttttct gggctcttctc ggcgcgttcg 3900
 aatggggggtt tttggctgct ggttggcttt tgctgttggg ctgttcaagc ctgtgtccga 3960
 cccagtcggc gctgcttgtg agtttgactc gccagagtgt agaaacatcc ttcattcttt 4020
 tgagcttctc aaaccttggg accctgttcg cagccttggt gtgggccccg tcggctctcg 4080
 tcttgccatt cttggcaggt tactgggcgg ggcacgctgc atctggcact ttttgcttag 4140
 gcttggcatt gttgcagact gtatcttggc tggagcttac gtgctttctc aaggtaggtg 4200
 taaaaagtgc tggggatctt gtataagaac tgctcctaag gaggtcgtt ttaacgtgtt 4260
 tcctttcaca cgtgcgacca ggtcgtcact tatcgacctg tgcgatcggg tttgtgcgcc 4320
 aaaaggaatg gacccctttt ttctcgccac tgggtggcgc ggggtgctggg ccggccgaag 4380
 cccattgag caaccctctg aaaaaccat cgcgtttgcc caattggatg aaaagaagat 4440
 tacggctagg actgtggtcg cccagcctta tgaccccaac caagccgtaa agtgcttgcg 4500
 ggtattgcag gcgggtgggg cgatggtggc taaggcggtc caaaagtgg ttaaggtttc 4560
 cgctgttcca ttccgagctc ctttctttcc cactggagtg aaagttgacc ctgattgcag 4620
 ggtcgtggtt gaccctgaca ctttactgc agctctccgg tctggctact ccaccacaaa 4680
 cctcgtcctt ggtgtagggg actttgccca gctaaatgga ttaaaaatca ggcaaatttc 4740
 caagccttca gggggaggcc cacatctcat ggctgccctg catgttgctt gctcgatggc 4800
 tctgcacatg cttgctggga tttatgtgac tgcggtgggt tcttgccgca ccggcaccaa 4860
 cgaccctggg tgcgctaacc cgtttgccgt ccctggctac ggacctggct ctctctgtac 4920
 gtccagattg tgcatttccc aacacggcct taccctgcc ttgtcagcac ttgtggcggg 4980
 attcggatt caagaaattg ccttggctgt tttgattttt gtttccatcg gaggcattgc 5040
 tcataggttg agctgtaagg ctgacatgct gtgtgttttg cttgcaattg ccagctatgt 5100
 ttgggtacct cttacctggt tgctttgtgt gtttccttgc tgggtgcgct gtttttcttt 5160
 gcacccccctc accatcctat ggttgggtgt tttcttgatt tctgtgaata tgccttcagg 5220
 aatcttggcc atggtgttgt tggtttctct ttggcttctt ggtcgttata ctaatgttgc 5280
 tggccttgtc accccctacg acattcatca ttacaccagt ggcccccgcg gtgttgccgc 5340
 cttggctacc gcaccagatg ggacctactt ggccgctgtc cgccgcgctg cgttgactgg 5400
 ccgcaccatg ctgtttacc cgtcccagct tgggtctctt cttgaggggt cttcagaac 5460
 tcgaaagccc tactgaaca ccgtcaatgt gatcgggtcc tccatgggct ctggcggggg 5520
 gtttaccatc gacgggaaag tcaagtgcgt aactgccgca catgtcctta cgggcaattc 5580
 agctcggggt tccggggtcg gcttcaatca aatgcttgac tttgacgtaa agggagattt 5640

ES 2 729 838 T3

cgctatcgct gattgccoga attggcaagg ggctgcccc aagaccaat tctgcacgga 5700
 tggatggact ggccgtgcct attggctaac atcctctggc gtcgaacctg gcgtcattgg 5760
 aaaaggattc gccttctgct tcaccgcatg tggcgattcc gggccccag tgatcaccga 5820
 ggccggtgag cttgtcggcg ttcacacggg atcgaataaa caaggggggg gcattgttac 5880
 gcgcccctca ggccagtttt gtaatgtggc acccatcaag ctaagcgaat taagtgaatt 5940
 ctttgcctggg cctaaggctc cgctcgggtg tgtgaaggctc ggcagccaca taattaaaga 6000
 cataagcgag gtgccttcag atctttgtgc cttgcttgct gccaaacctg aactggaagg 6060
 aggcctctcc accgtccaac ttctttgtgt gttttttctc ctgtggagaa tgatgggaca 6120
 tgcctggacg cccttggttg ctgtgagttt cttatatttg aatgaggttc tccctgccgt 6180
 cctggtccgg agtgttttct cctttggaat gtttgtgcta tctggctca cgccatggtc 6240
 tgcgcaagtt ctgatgatca ggcttctgac agcagctctt aacaggaaca gatggtcact 6300
 tgcctttttc agcctcggtg cagtgaccgg ttttgcgca gatcttgagg cactcaggg 6360
 gcatccggtg caggcagtg tgaatttgag cacctatgca ttcctgcctc ggatgatggt 6420
 tgtgacctca ccagtcccag tgatcacgtg tgggtcctg caactacttg ccatcatttt 6480
 gtacttgttt aagtaccgtg gcctgcacca tatccttggt ggcgatggag tgttctctgc 6540
 ggctttcttc ttgagatact ttgccgagg aaagttagg gaaggggtgt cgcaatcctg 6600
 cggaatgaat catgagtctc tgactggtgc cctcgtatg agactcaatg acgaggactt 6660
 ggatttcctt atgaaatgga ctgattttaa gtgctttggt tctgcgtcca acatgaggaa 6720
 tgcagcgggt caatttatcg aggctgccta tgctaaagca cttagagtag aactggccca 6780
 gttggtacag gttgataaag ttcgaggtac tttggccaaa cttgaagctt ttgctgatac 6840
 cgtggctcct caactctcgc ccggtgacat tgttgcgct ctggccaca cgctgttg 6900
 cagtatcttc gacctaaagg ttggtagcac caagcatacc ctccaagcca ttgagaccag 6960
 agtccttgct gggccaaaa tgaccgtggc gcgcgtcgtc gaccgacct ccacgcccc 7020
 acccgcccc gtgcccctcc ccctcccacc gaaagtctg gagaatggcc ccaacgctg 7080
 ggggatgag gaccgtttga ataagaaga gaggcgcagg atggaagccc tcggcatcta 7140
 tgttatggc gggaaaaagt accagaaatt ttgggacaag aattccggtg atgtgtttta 7200
 tgaggaggtc cataataaca cagatgagtg ggagtgtctc agagttggcg accctgccga 7260
 cttgaccct gagaagggaa ctctgtgtgg acatgtcacc attgaaaata aggcttacca 7320
 tgtttacacc tccccatctg gtaagaagtt cttggtcccc gtcaaccag agaatggaag 7380
 agttcaatgg gaagctgcaa agctttccgt ggagcaggcc ctaggtatga tgaatgtcga 7440
 cggcgaactg actgccaaag aactggagaa actgaaaaga ataattgaca aactccaggg 7500
 cctgactaag gagcagtggt taaactgcta gccgccagcg acttgacctg ctgtggtcgc 7560

ES 2 729 838 T3

ggcggttg ttgttactga aacagcggta aaaatagtca aatttcacaa ccggaccttc 7620
 accctgggac ctgtgaattt aaaagtggcc agtgaggttg agctaaaaga cgcggttgag 7680
 cacaaccaac acccggttgc gagaccgatc gatggtggag ttgtgctctt gcgttccgcg 7740
 gttccttcgc ttatagacgt cttgatctcc ggtgctgatg catctcccaa gttacttgcc 7800
 catcacgggc cgggaaacac tgggatcgat ggcacgctct gggatthtga gtccgaagcc 7860
 actaaagagg aagtcgcact cagtgcgcaa ataatacagg cttgtgacat taggcgcggc 7920
 gacgctcctg aaattggtct cccttacaag ctgtaccctg ttaggggtaa ccctgagcgg 7980
 gtgaaaggag ttctgcagaa tacaaggtht ggagacatac cttacaaaac cccagtgac 8040
 actggaagcc cagtgcacgc ggctgcctgc cttacgcca acgccactcc ggtgactgat 8100
 gggcgctccg tcttgccac gaccatgccc cccgggttg agttatatgt accgaccata 8160
 ccagcgtctg tccttgatta ccttgactct aggcctgact gccctaaaca gctgacagag 8220
 cacggctgcg aagatgccgc actgaaagac ctctctaat atgacttgc cacccaaggc 8280
 thtgtthtac ctggagthct tgccttgctg cggaaatacc tgtttgcca tgtagthaag 8340
 tgcccaccg thcatcgcc thctacttac cctgctaaga attctatggc tghaataaat 8400
 gghaacaggt tcccaacca ggacattcag agcgtccctg aaatcgacgt tctgtgcgca 8460
 caggctgtgc gagaaaactg gcaaactgtc accccttgta ctcttaagaa acagtattgc 8520
 gghaagaaga agactaggac catactggc accaataact tcatcgact agcccaccga 8580
 gcagtthga tgggtgthac ccagggttc atgaaaaagg cgtthtaact gcccatcgcc 8640
 ctcgaaaga acaagthta ggagctacag actccggtcc tgggcaggtg cctthaagct 8700
 gatctcgcat cctgcgatc atccacgcct gcaattgtcc gctggtthc cgccaacct 8760
 cthtatgaac thgcctgtgc tgaagagcat ctaccgtcgt acgtgctgaa ctgctgccac 8820
 gacttactgg tcacgcagtc cggcgcagtg actaagagag tggcctgtc gtctggcgac 8880
 ccgatcacct ctgtgtctaa caccattht agthtggtha tctatgcaca gcatatggtg 8940
 cthagthact tcaaaagthg tcaaccccat ggctthctgt thtacaaga ccagctaaag 9000
 thtgaggaca tgcthcaaggt tcaacccctg atcgtctatt cggacgacct cgtgctgtht 9060
 gccgagtctc ccaccatgcc aaactatcac tggthggthg aacatctgaa thtgatgctg 9120
 gghthtcaga cggacccaa gaagacagca ataacagact cgccatcatt thtaggctgt 9180
 agaataataa atgggcgcca gctagthccc aaccgtgaca ggatcctgc ggcctcgcc 9240
 thcacatga aggcgagtha ththtctgaa thctatgcct cagcggctgc aatactcatg 9300
 gacagctgtg cthgththga gthgthcct gaatgththg aagaacttht agthgghaata 9360
 gcgagthgc cccgcaagga cggctacagt thtcccgca cgccgthct catgthcatg 9420

ES 2 729 838 T3

tgggaaaaac tcaggtccaa ttatgagggg aagaagtcga gagtgtgcgg gtactgcggg 9480
 gccccggccc cgtacgctac tgctgtggc ctcgacgtct gcatttacca caccacttc 9540
 caccagcatt gtccagtcac aatctggtgt ggccatccag cgggttctgg ttctttagt 9600
 gagtgcaaat cccctgtagg gaaaggcaca agccctttag acgaggtgct ggaacaagtc 9660
 ccgtataagc ccccacggac cgttatcatg catgtggagc aggtctcac ccccttgat 9720
 ccaggtagat accaaactcg ccgcggacta gtctctgtca ggctggaat taggggaaat 9780
 gaagttgaac taccagacgg tgattatgct agcaccgct tgctccctac ctgcaaagag 9840
 atcaacatgg tcgctgtcgc ttccaatgta ctgcgcagca ggttcatcat cggcccaccc 9900
 ggtgctggga aacatactg gtccttcaa caggctcagg atggtgatgt tatttacaca 9960
 ccaactcacc agaccatgct tgacatgatt agggctttgg ggacgtgccg gttcaacgtc 10020
 ccggcaggca caacgctgca attccccgtc cctcccgca ccggtccgtg ggttcgcatc 10080
 ctagccggcg gttggtgtcc tggcaagaat tccttctag atgaagcagc gtattgcaat 10140
 caccttgatg ttttgaggct tcttagtaaa actaccctca cctgtctagg agacttcaag 10200
 caactcaacc cagtggggtt tgattctcat tgctatgttt ttgacatcat gcctcaaact 10260
 caactgaaga ccatctggag gtttgacag aatatctgtg atgccgttca gccagattac 10320
 agggacaaac tcatgtccat ggtcaacaca acccgtgtga cctacgtgga aaaacctgtc 10380
 aggtatgggc aggtcctcac ccctaccac agggaccgag aggacgacgc catcactatt 10440
 gactccagtc aaggcgccac attcgatgtg gttacattgc atttcccac taaagattca 10500
 ctcaacaggc aaagagccct tgttgccatc accagggcaa gacacgctat ctttgtgtat 10560
 gaccacaca ggcagctgca gggcttgtt gatcttctg caaaaggcac acccgtcaac 10620
 ctgcagtgcc accgcgacgg gcagctgatc gtgctggata gaaataaca agaatgcacg 10680
 gtgcgtcagg ctctaggcaa cggggataaa tttagggcca cagataagcg tgtttagat 10740
 tctctccgcg ccatttgtgc tgatctagaa gggctcagct ctccgctccc caaggtcgca 10800
 cacaacttgg gattttattt ctcacctgat ttaacacagt ttgctaaact cccagtagaa 10860
 cttgcacctc actggcccgt ggtgacaacc cagaacaatg aaaagtggcc agatcggtg 10920
 gttgccagcc ttcgccctat ccataaatac agccgcgctg gcacgggtgc cggctatatg 10980
 gtgggcccct cgggtgttct aggcactcct ggggtcgtgt catactatct cacaaaattt 11040
 gttaagggcg aggtcaatt gcttccggag acggttttca gcaccggccg aattgaggta 11100
 gactgccggg aatatcttga tgatcgggag cgagaagttg ctgcgtccct cccacacgct 11160
 ttcatggcg acgtcaaagg cactaccgtt ggaggatgtc atcatgtcac ctccagatac 11220
 ctcccacgcg tccttcccaa ggaatcagtt gcggtagtgc gggtttcaag ccccgaaaa 11280
 gccgcgaaag cattgtgcac actgacagat gtgtacctcc cagatcttga cgcctatctc 11340

ES 2 729 838 T3

caccgggaga cccagtccaa gtgctggaaa atgatgttgg acttcaaaga agttcgacta 11400
atggcttggg aagacaaaac agcctatttc caacttgaag gtcgctattt cacctggtat 11460
cagcttgcca gctatgcctc gtacatccgt gttcctgtca actctacggg gtacttggac 11520
ccctgcatgg gccccgcctt ttgcaacagg agagtcgtcg ggtccacca ctggggggct 11580
gacctcggg tcacccctta tgattacggc gctaaaatta tcctgtctag cgcgtacat 11640
ggtgaaatgc cccccggata caaaattctg gcgtgcgagg agttctcgtt ggatgacca 11700
gttaagtaca aacatacctg ggggtttgaa tcggatacag cgtatctgta tgagttcacc 11760
ggaaacggtg aggactggga ggattacaat gatgcgtttc gtgcgcgcca ggaagggaaa 11820
atataaagg ccaactgccac cagcttgaag ttttattttc ccccgggccc tgtcattgaa 11880
ccaactttag gcctgaattg aatgaaatg gggccatgc aaagcctttt ttacaaaatt 11940
ggccaacttt ttgtggatgc tttcacggag ttcttgggtt ccattgttga tatcactata 12000
tttttgcca ttttgtttg cttcaccatc gccggttggc tgggtgtctt ttgcatcaga 12060
ttggtttgct ccgcatcact ccgtacggc tctgccattc actctgagca attacagaag 12120
atcttatgag gcctttcttt cccagtgcca agtggacatt cccacctggg gaactaaaca 12180
tcctttgggg atgctttggc accataaggt gtcaaccctg attgatgaaa tgggtgcgag 12240
tcgaatgtac cgcacatcgg aaaaagcagg gcaggctgcc tggaaacagg tggtgagcga 12300
ggctacgctg tctcgcatta gtagtttggg tgtggtggct cttttcagc atctagccgc 12360
cattgaagcc gagacctgta aatatttggc ctccggctg cccatgctac acaacctgag 12420
catgacaggt tcaaatgtaa ccatagtgta taatagcact ttgaatcagg tgtttgctat 12480
ttttccaacc cctgggtccc ggccaaagct taatgatttt cagcaatggt taatagctgt 12540
acattcctcc atattttcct ctggtgcaac ttcttgtact ctttttgtt tgcgtggtt 12600
gcggtttcca atactacgta ctgcttttgg tttccgctgg ttaggggcaa tttttcttc 12660
gaactcacag tgaattacac ggtgtgtcca cctgcctca cccggcaagc agccgagag 12720
atctacgaac ccggtaggtc tctttggtgc aggatagggt atgaccgatg tgaggaggat 12780
gatcatgagc agctaggggt tatggtaccg cctggcctct ccagcgaagg ccacttgact 12840
agtgtttacg cctgggtggc gttcttgtcc ttcagctaca cggcccagtt ccatcccag 12900
atattcggga tagggaatgt gagtcgagtt tatggtgaca tcaaactca actcatctgc 12960
gccgaacatg acgggcagaa caccacctg cctcgtcatg acaacattc agccgtgttt 13020
cagacctatt accaacatca agtcgacggc ggcaattggt ttcacctaga atggcttcgt 13080
cccttctttt cctcgtgggt ggttttaaat gtctcttgggt ttctcaggcg ttcgcctgca 13140
aaccatgttt cagttcaggt cttgcagata ttaagaccaa caccaccgca gcggcaagct 13200

ES 2 729 838 T3

ttgctgtcct ccaagacatc agttgcctta ggcacgcgca ctcggcctct gagggcattc 13260
 gcaaaatccc tcagtgccgt acggcgatag ggacacccgt gtatgttacc atcacagcca 13320
 atgtgacaga tgagaattat ttacattctt ctgatctcct catgctttct tcttgccttt 13380
 tctatgcttc tgagatgagt gaaaaggat ttaaggtggt atttggcaat gtgtcaggca 13440
 tcgtggctgt gtgtgtcaat tttaccagct acgtccaaca tgtcaaggag tttacccaac 13500
 gctccctggt ggtcgaccat gtgcggttgc tccatttcat gacacctgag accatgaggt 13560
 gggcaactgt tttagcctgt ctttttgcca ttctgttggc aatttgaatg ttttaagtatg 13620
 ttggagaaat gcttgaccgc gggctgttac tcgcaattgc tttctttgtg gtgtatcgtg 13680
 ccgttctggt ttgctgtgct cgtcaacgcc agcaacgaca gcagctccca tctacagctg 13740
 atttacaact tgacgctatg tgagctgaat ggcacagatt ggctagctaa caaatttgat 13800
 tgggcagtgg agagttttgt catctttccc gttttgactc acattgtctc ctatggtgcc 13860
 ctcaactacta gccatttctc tgacacagtc gctttagtca ctgtgtctac cgccgggttt 13920
 gttcacgggc ggtatgtcct aagtagcatc tacgcggtct gtgccctggc tgcggtgact 13980
 tgcttcgtca ttaggtttgc aaagaattgc atgtcctggc gctacgcgtg taccagatat 14040
 accaactttc ttctggacac taagggcaga ctctatcgtt ggcggtcgcc tgtcatcata 14100
 gagaaaagg gcaaagttga ggtcgaagg catctgatcg acctcaaaag agttgtgctt 14160
 gatggttccg tggcaacccc tataaccaga gtttcagcgg aacaatgggg tcgtccttag 14220
 atgacttctg tcatgatagc acggctccac aaaagggtgct tttggcgttt tctattacct 14280
 acacgccagt gatgatatat gccctaaagg tgagtcgagg ccgactgcta gggcttctgc 14340
 accttttgat cttcctgaat tgtgctttca ccttcgggta catgactttc ggcactttc 14400
 agagtacaaa taaggctcgc ctcactatgg gagcagtagt tgcactcctt tggggggtgt 14460
 actcagccat agaaacctgg aaattcatca cctccagatg ccgtttgtgc ttgctaggcc 14520
 gcaagtacat tctggcccct gccaccacg ttgaaagtgc cgcaggcttt catccgattg 14580
 cggcaaatga taaccacgca tttgtcgtcc ggcgtcccgg ctccactacg gtcaacggca 14640
 cattggtgcc cgggttaaaa agcctcgtgt tgggtggcag aaaagctgtt aaacagggag 14700
 tggtaaacct tgtcaaataat gccaaataac aacggcaagc agcagaatag aaagaagggg 14760
 gatggccagc cagtcaatca gctgtgccag atgctgggta agatcatcgc tcagcaaaac 14820
 cagtccagag gcaagggacc gggaaagaaa aataagaaga aaaacccgga gaagcccat 14880
 tttcctctag cgactgaaga tgatgtcaga catcacttta ccctagtga gcggcaattg 14940
 tgtctgtcgt caatccagac cgcctttaat caaggcgtg ggacttgac cctgtcagat 15000
 tcagggagga taagttacac tgtggagttt agtttgccta cgcattacac tgtgcgctg 15060
 attcgcgtca cagcatcacc ctacagatga tgggctggca ttcttgaggc atctcagttg 15120

ES 2 729 838 T3

ttgaattgga agaatgtgtg gtgaatggca ctgattgaca ttgtgcctct aagcactata 15180

tt 15182

5

<210> 43
 <211> 183
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino
 <400> 43

Met Ala Ala Ala Thr Leu Phe Phe Leu Ala Gly Ala Gln His Ile Met
 1 5 10 15

Val Ser Glu Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Thr His Leu Ser
 20 25 30

Asp Ile Glu Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Gly Phe Met Val Leu Gln
 35 40 45

Asp Ile Asn Cys Phe Arg Pro His Gly Val Ser Ala Ala Gln Glu Lys
 50 55 60

Ile Ser Phe Gly Lys Ser Ser Gln Cys Arg Glu Ala Val Gly Thr Pro
 65 70 75 80

Gln Tyr Ile Thr Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Ser Tyr Leu Tyr
 85 90 95

Asn Ala Asp Leu Leu Met Leu Ser Ala Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu
 100 105 110

Met Ser Glu Lys Gly Phe Lys Val Ile Phe Gly Asn Val Ser Gly Val
 115 120 125

Val Ser Ala Cys Val Asn Phe Thr Asp Tyr Val Ala His Val Thr Gln
 130 135 140

His Thr Gln Gln His His Leu Val Ile Asp His Ile Arg Leu Leu His
 145 150 155 160

Phe Leu Thr Pro Ser Ala Met Arg Trp Ala Thr Thr Ile Ala Cys Leu
 165 170 175

Phe Ala Ile Leu Leu Ala Ile
 180

10

<210> 44
 <211> 178
 <212> PRT

ES 2 729 838 T3

<213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 44

Met Ala Ser Ser Leu Leu Phe Leu Val Val Gly Phe Lys Cys Leu Leu
1 5 10 15

Val Ser Gln Ala Phe Ala Cys Lys Pro Cys Phe Ser Ser Ser Leu Ala
20 25 30

Asp Ile Lys Thr Asn Thr Thr Ala Ala Ala Ser Phe Ala Val Leu Gln
35 40 45

Asp Ile Ser Cys Leu Arg His Arg Asp Ser Ala Ser Glu Ala Ile Arg
50 55 60

Lys Ile Pro Gln Cys Arg Thr Ala Ile Gly Thr Pro Val Tyr Val Thr
65 70 75 80

Ile Thr Ala Asn Val Thr Asp Glu Asn Tyr Leu His Ser Ser Asp Leu
85 90 95

Leu Met Leu Ser Ser Cys Leu Phe Tyr Ala Ser Glu Met Ser Glu Lys
100 105 110

Gly Phe Lys Val Val Phe Gly Asn Val Ser Gly Ile Val Ala Val Cys
115 120 125

Val Asn Phe Thr Ser Tyr Val Gln His Val Lys Glu Phe Thr Gln Arg
130 135 140

Ser Leu Val Val Asp His Val Arg Leu Leu His Phe Met Thr Pro Glu
145 150 155 160

Thr Met Arg Trp Ala Thr Val Leu Ala Cys Leu Phe Ala Ile Leu Leu
165 170 175

Ala Ile

5

<210> 45

<211> 14622

<212> ADN

10 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

<400> 45

atgtctggga tgttctcccg gtgcatgtgc accccggctg cccgggtatt ttggaacgcc 60

ggccaagtct attgcacacg gtgtctcagt gcacggctctc ttctctctcc agaacttcag 120

15

ES 2 729 838 T3

gacacggacc tCGgtgcagt tggcttgttt cacaagccta aagacaagct ccattggaaa 180
gttcccattg gtatcccccA ggtggaatgt tctccatctg ggtggtgctg gctgtcaacc 240
atTTTTcctt tagcgcgcAt gacctcggc aatcacaact tccttcaacg actcgtgaag 300
gttGctgatg tattgtaccg tgacggttgc ttaaccCcta gacacctccg tgaactccaa 360
gtttacgagc gtggttgcaa ttggtatccg attacggggc ctgtgcctgg gatggctgtg 420
tacgcgaact ccatgcacgt gtccgaccaa ccgttcCctg gtgccactca tgtgttaaca 480
aattcccctt tgCctcaacg ggcttgTcgg cagccgttct gtccgttoga agaggcccat 540
tctagcatat acaggtggga aaaatttgta atTTTTatgg attcctcctc cgacggtcga 600
tctcgcAtga tgtggactcc ggaatccgat gactccacgg ctttggaagt tctgccgccc 660
gagctagaac accaggtcaa ggtccttgTt cggagctttc ccgccatca ccttgtcgac 720
cttgccgatt gggagctcac tgagtcccct gataacggtt tttccttCag cacgtcacat 780
ccttgcggct accttgTtcg ggaccCggct gtatccgaag gcaagtgttg gctttcctgc 840
TTTTtgagcc agtcagccga agtgctcagt cgcgaggcgc atctggctac cgcctatggt 900
taccAAacca agtggggtgt gcctggcaag tacatccagc gcagacttca agttcacggt 960
ctccgtgctg tggtcgaccC tgatggtccc attcacgttg aagcattgtc ttgccccag 1020
tcttgatca ggcacttgac cctgaatgat gatgtcaccC cgggattcgt tCgcctaAtg 1080
tctcttCgca ttgtgccgaa cacagagcct accacacacc ggatctttcG ttttgagtg 1140
cacaagtggT atggtgccgc cggcaaacgg gcccgTggca agcgtgccgc caaaagtgag 1200
aaagactcgg ctccaccct caaggttgcc cgaccgactt ccaccagtgg aatcgtcacc 1260
tactccccac ctgcggacgg gtcttgTggt tggcatgccC ttgccgccat actgaaccgg 1320
atgattaata atgacttcac gtcccctctg cctcggTaca acaggccgga ggacgattgg 1380
gcttctgatg tgaccttgc tcaggccatt caatgtttgc aactacctgc cgccatagct 1440
cggaaccgCg cctgccctaa cgccaaatac ctcataaaac tcaacggagt tcattgggag 1500
gtagaggTga ggCctggaat ggctcctcgc tccctctctc gtgagtgcgt tGttggcgtc 1560
tgctctgaag gctgtgtcgc gtgccttac ccggaggacg ggttgCctaa acgtgcactt 1620
gaggccctgg cgtctgctta tagactgcct tcagactgtg tttgtgatgg tattattgac 1680
ttccttgcca atccacctcc ccaggagttc tggactcttg acaaaatgTt gacttccccg 1740
tcaccggagc agtccggctt ctctagtctg tataaattgt tGttagagat cttgccgCag 1800
aaatgcggat ccacagaagG ggaattcatc tatactgttg agaggatgTt gaaggattgt 1860
ccgagctcca aacaggccat ggccctcctt gcaaaaatta aggtcccatc ctcaaaggcc 1920
ccatccgtga ctctgaacga gtgcttcccc acggatgttc cagtcaactc tgagttaata 1980
tcttgggaag agcccaaaga ccctggcgct gctgTtgcC tatgtccatc ggatgcaaaa 2040

ES 2 729 838 T3

gaatctaagg aaacagcccc tgaagaagct caagcgagaa accgtaaggt ccttcaccct 2100
 gtggtcctta ccgaggaact tagcgagcaa caggtgcagg tggttgaggg tgatcaggat 2160
 atgccactgg atttgacttg gccaacctta accgctacgg cgaccctgt tagagggccg 2220
 gtaccggaca atttgagctc tggcattggt gccagccccg ctaccgttca agaactcatt 2280
 ctggcgaggc ctgcacccccg tcttgttgag cgctgtggca cggagtcgaa cggcagcagt 2340
 tcatttctgg atttgacctga cgtgcagacc tgggaccagc ctttagacct gtccctggcc 2400
 gcgtggcctg taagggctac cgcgtctgac cccggttggg tccacggtag gcgtgagcct 2460
 gtctttgtga agcctcgagg tgttttctct gatggcgagt cggcccttca gttcggagag 2520
 ctttccgaag ccagttctgt cgtcgatgac cggacaaaag aagctccggt ggttgacgcc 2580
 cccatcgatt tgacaacttc gaacgagacg ctctctgggt ctgaccctt tgaattcgcc 2640
 aaattcaggc gcccgcgttt ctccgcgcaa gctttaatcg accgaggtgg tccgcttgcc 2700
 gatgttcatg caaagataaa gagtcgggta tatgaacaat gccttcaagc ttgtgaacct 2760
 ggtagtcgtg cgacccagc caccaagaag tggctcgaca aaatgtggga caggggtggac 2820
 atgaaaactt ggcgctgcac ctgcagttc caagctggtc acattcttga gtccctcaa 2880
 ttctccctg acatgattca agacacaccg cctcctgttc ccaggaagaa ccgagctggt 2940
 gacagtgccg gcctgaagca actggtggcg cagtgggata ggaaatcgag tgtgacaccc 3000
 cccacaaaac cggttggacc ggtgcttgac caggccgtcc ctctgcctat ggacatccag 3060
 caaggagatg ccatctccgc tgacaagcca cccattcgc aaaacccttc tagtcaagta 3120
 gatgtgggtg gaggttggaa aagttttatg ctctccggca cccgtttcgc ggggtccgtt 3180
 agtcagcgcc ttacgacatg ggtttttgag gttctctccc atctcccagc ttttatgctc 3240
 aacttttct cgccacgggg ctctatggct ccaggtgatt ggctgtttgc aggtgctggt 3300
 ctacttgctc tctgctctg ccgttcttac ccaatactcg gatgccttcc cttattgggt 3360
 gtcttttctg gttctgtgcg gtgtgttcgt ttgggtgttt ttggttcttg gatggctttt 3420
 gctgtatttt tattctcgac tccaccogac ccagtcgggt cttcttgtga ccacgattcg 3480
 ccggagtgtc atgctgagct tttggctctt gagcagcgcc aactttggga acctgtgcgc 3540
 agccttgtgg tcgggccatc gggcctotta tgcgtcattc ttggcaagtt actcgggtggg 3600
 tcacgttgtc tctggtttgt tctcctacgt atatgcatgc tcgcagattt ggcaatttct 3660
 cttatttatg tgggtgcca agggcgttgt cacaagtgtt ggggaaagtg tataaggacg 3720
 gtcctgcag aagtggcctc taatgtgttt ctttttctgc gcgccaccgc ctcatctctt 3780
 gtgtccttgt gtgatcgggt ccaagcgcca aaaggagttg accccgtgca cttggcgaca 3840
 ggctggcgcg ggtgctggtg tggtgagagc cctattcatc aatcacacca aaaaccgata 3900

ES 2 729 838 T3

gcttatgcc a acttgatga aaagaagata tccgccaga cggtgattgc tgtcccgtat 3960
gatcctagtc aggccattaa atgcctgaaa gttttgcagg caggaggggc tattgtggac 4020
cagcctacgc ccgaggtcgt ccgtgtgtct gagattccct tctcggcccc attttttccg 4080
aaggtcccag tcaaccaga ctgcagggtt gtggtagatt cggacacttt tgtggctgcg 4140
gtccgctgcg gttattcgac agcacaactg gtccttggtc ggggcaactt tgccaagcta 4200
aatcagaccc ccctcaggaa ctctgtcccc accaaaacaa ctggtggggc ctcatacacc 4260
cttgccgtgg ccaggtatc tgtgtggact cttgttcatt tcatcctcgg cctttgggta 4320
acgtcacctc aagtgtgtgg tccagggacc tctgaccctg ggtgttcgaa ccctttttcg 4380
taccctactt atggccccgg agttgtgtgt tccctcgcac tctgcgtgtc tgccgacgga 4440
gttaccctgc cattgttctc agccgttgcc catctttccg gtagagaggt ggggattttt 4500
attttggtgc ttgcctcctt gggcgcttta gcccaaccgt tggctcttaa ggcagacatg 4560
tcaatggtct ttttggcggt ttgtgcttac gcctggccca tgagctcctg gtaatttgc 4620
ttctttccta tgctcttgag gtgggtaacc ctccatcctc tcactatgct ttgggtgcac 4680
tcatttttgg tgttttgcct accagctgcc ggcgttctct cgctgggaat aaccggtcct 4740
ctttgggcag ttggccggtt caccaggtt gccggaatta tcacacctta tgacatccac 4800
cagtatacct ccggaccacg tgggtgcagct gctgtagcaa cggctccaga aggtacttac 4860
atggcggccg ttcggagagc cgctttgact ggacggactt tgatcttcac accatctgca 4920
gtcggatccc ttcttgaagg tgctttcaga actcaaaagc cctgccttaa caccgtgaat 4980
gtcgtaggct cttcccttgg ttctggagga gttttcacca ttgatggcag aagagtcac 5040
gtcactgcca cccatgtggt gaatggtaac acagccaggg tcactggtga ttctacaac 5100
cgcatgcaca cgttcaatac taatggtgat tatgcctggt cccatgctga tgactggcaa 5160
ggcgttgccc ctatgggtaa gatcgctaag gggtatcgcg gtcgtgccta ctggcaaacg 5220
tcaaccggag tgaacctgg catcatgggg gaaggattcg cttctgttt cactaactgt 5280
ggcgactcag ggtcacctgt catttcagaa gctggtgacc ttattggagt ccataccggt 5340
tcaaaacaaac tgggttctgg tcttgtgaca acccctgaag gggagacctg ctccatcaag 5400
gaaactaggc tctctgacct ttctagacat tttgcaggtc caagcgtccc tcttggggac 5460
attaagtga gccagccat catccctgat gtgacaacta ttccgagtga cttggcatcg 5520
ctccttgctt ctgtccccgt gatggaaggt ggcctctcaa ctgtccagct tttgtgcgtc 5580
tttttccttc tctggcgcac gatgggcat gcctggacac ccattgttgc cgtaggcttc 5640
tttttgctga atgaaattct ccagcagtc ttggtccgag ctgtgttctc ttttgcactc 5700
tttgtacttg catgggccac ccctggtcg gcacaagtgt tgatgattag actcctcag 5760
gcggctctca accgcaacag gttgtccctg gcgttctacg cattcggagg tgtcgttggc 5820

ES 2 729 838 T3

ctggccacag aaatcgggac ttttgctggt ggatggcctg aactgtccca agccctctcg 5880
 acatactgct tcctgcccag gttccttgct gtgactagtt atgtccccac catcatcatc 5940
 ggtgggctcc atgccctcgg cgtaattttg tggttattca aataccgatg cctccacaac 6000
 atgctggttg gtgatgggag tttctcaagc gctttcttcc tacggatatt tgctgagggg 6060
 aatcttagga aaggcgtgtc gcagtcctgt ggcatgaata acgaatccct gacagctgct 6120
 ttggcttgca agttgtcgca agctgacctt gattttttgt ccagtttaac gaacttcaag 6180
 tgctttgtgt ccgcttcaaa catgaaaaat gcagctggcc aatacatcga ggcggcgtat 6240
 gctagagctc tgcgtcagga gctggcctcc ttggttcagg ttgacaagat gaaaggagta 6300
 ttggccaagc tcgaggcttt cgctgagacg gccactccgt cacttgacac aggggacgtg 6360
 attgttctgc ttgggcaaca ccccatgga tccatcctcg acattaatgt ggggggtgaa 6420
 aggaaaactg tgtctgtgca agaaacacga tgcctgggtg gttccaaatt cagtgtctgc 6480
 actgtcgtgt ccaacacgcc cgtggatacc ttgaccggta tcccacttca gacgccaacc 6540
 ccactttttg aaaatggccc gcgccatgc agcgaggacg acgacctca agttgagaga 6600
 atgaaaaaac actgtgtatc cctcggcttc cacaaaatca atggtaaagt ttactgcaaa 6660
 atttgggaca agtctaacgg cgacacctt tacacggatg attcccata cactcaagac 6720
 catgcttttc aggacaggtc aaccgactat agagacaggg attatgaagg tgtacagacc 6780
 gccccccaac agggattcga tccaaagtcc gaagcccctg ttggcactgt tgtaatcggg 6840
 ggcattacgt ataacaggca tctgggtcaaa ggtaaggagg tcctagttcc caaacctgac 6900
 aactgccttg aagctgccag actgtccctt gagcaagctc ttgctgggat gggccaaact 6960
 tgtgacctta cagctaccga agtggagaaa ctaaagcgca tcattagtca actccaaggt 7020
 ctgaccactg aacaggcttt aaactgctag ccgccagcgg cttgaccgc tgtggccgcg 7080
 gcggcctagt tgtaactgaa acggcggtaa aaatcgtaaa ataccacagc agaactttca 7140
 ccttaggctc ttttagacct aaagtcaact ccgaggtgga ggtgaagaaa tcaactgagc 7200
 aggggcacgc tgcctggcg aacttatggt ccgggtgctgt cttgatgagg cctcaccac 7260
 cgtcccttgt tgacgttctc ctcaaaccgg gacttgacac aacaccggc attcaaccag 7320
 ggcatggggc cgggaatatg ggcgtgaacg gttctatttg ggattttgaa actgcacca 7380
 caaaggtaga actagagttg tccaagcaaa taatccaagc atgtgaagtc aggcgcgggg 7440
 acgcccctaa cctccaactc cctacaagc tttatcctgt cagggggggac cccgagcggc 7500
 gtaaaggctc ccttgtcaac actaggtttg gagatttacc ttacaaaact cccaagaca 7560
 ccaagtccgc aattcatgcg gcttgttgcc tgcacccaa tggggctctc gtgtctgatg 7620
 gcaaatccac gctgggtacc actcttcaac atggtttcga gctttatgtc cccactgtac 7680

ES 2 729 838 T3

cttatagtgt catggaatac cttgattcac gccctgacac cccttttatg tgtactaaac 7740
 atggcacttc caaggctgct gcagaggacc tccaaaaata tgacctatcc actcaagggt 7800
 ttgtcttgcc tggggctcta cgcctagtgc gcaggttcat ctttagccat gttggttaagg 7860
 cgccaccact gttccttcca tcaacctacc ctgccaagaa ctccatggca ggggtcaatg 7920
 gccagagggt cccaacaaag gatgtccaga gcatacctga aattgatgaa atgtgcgcc 7980
 gtgccgtcaa ggaaaattgg cagactgtga caccttgcac cctcaaaaaa cagtactgtt 8040
 ccaaacctaa aactagaacc atcctaggta ccaacaactt catagccttg gctcacaggt 8100
 cagcactcag tgggtgcacc caggcgttca tgaagaaggc ctggaagtcc ccaattgcct 8160
 tggggaaaaa caagtttaag gaattgcatt gcaactgtcg cggcagatgc cttgaggctg 8220
 acctggett ctcgcatcgc agcaccocccg ccattgtgag gtggtttggt gccaacctcc 8280
 tgtatgaact tgcaggatgt gaagagtact tgcctagcta cgtgctcaac tgttgccatg 8340
 acctgtggc aacgcaggat ggcgctttca caaacgcgg tggcctgtcg tccggggacc 8400
 ccgtcaccag tgtgtccaac accgtctact cactgataat ttacgccag cacatggtgc 8460
 tttcggcctt gaagatgggt catgaaattg gtctcaagtt ccttgaggaa cagctcaaat 8520
 ttgaggacct tcttgaaatc cagcccatgt tagtgtattc tgatgacctc gtcttgtatg 8580
 cggaaagacc cacttttccc aactaccatt ggtgggtcga gcactctgac ctgatgttg 8640
 gctttaaacc ggacccaaag aaaactgtca taactgataa acccagtttt ctcggctgca 8700
 gaattgaagc aggacggcag ttagtcccca atcgcgaccg tattctggct gctcttgcac 8760
 atcatatgaa ggcgcagaac gcctcagagt attatgcgtc cgctgccgca attctgatgg 8820
 attcgtgtgc ttgcattgac catgaccccg agtggatga ggatcttatc tgcggcatcg 8880
 cccggtgtgc tcgccaggac ggttaccgtt ttccaggccc ggcatttttc atgtccatgt 8940
 gggagaagct gaaaagtcat aatgaaggga agaatgccg tcaactgcggc atctgcgacg 9000
 ccaaagccga ctatgcgtcc gcctgtggac ttgatttggt tttgttccat tcacactttc 9060
 atcaactctg cccagtcact ctgagctgtg gccaccatgc cggttcaaag gaatgttcgc 9120
 agtgtcagtc acctgtcggg gctggcaaat cccccctga cgctgtgctg aaacaaatcc 9180
 cgtacaaacc tcctcgtacc attatcatga aggtggacaa caaacaacg acccttgacc 9240
 cgggaagata tcagtcccgt cgaggctctt ttgcagtcaa aagaggattt gcaggtaatg 9300
 aggttgatct ttctgatgga gactaccaag tgggtgcctct tttgccgact tgcaaagaca 9360
 taaacatggt gaagggtggt tgcaacgtac tactcagcaa gtttatagta gggccgccag 9420
 gttccgaaa aaccacctgg ctactgaacc aagtccagga cgatgatgtc atttacacac 9480
 ctactcatca gacaatgttt gacatagtca gtgctcttaa agtttgcagg tattccatcc 9540
 caggagcctc aggactccct tttccaccac ctgccaggtc cgggccgtgg gttaggctca 9600

ES 2 729 838 T3

tcgccagcgg acatgtccct ggcccagtggt catatctcga tgaggcagga tattgcaatc 9660
 atctagacat tctaaggctg ctttccaaaa cacccttgt gtgtttgggt gaccttcagc 9720
 aacttcaccc ggtcggcttt gattcctatt gttatgtgtt cgatcagatg cctcagaagc 9780
 agctgaccac catttataga tttggcccta acatctgtgc agccatccag ccttgttaca 9840
 gggagaaact tgaatccaag gccaggaaca ccagagtgggt tttcaccacc cggcctgtgg 9900
 cctttggtca ggtcctgaca ccgtaccaca aagatcgtac cggctctgca ataactatag 9960
 attcatcca gggggcgacc ttcgacattg tgacattgca tctaccatcg ccaaagtccc 10020
 taaacaaatc ccgagcactt gtagccatca ctcgggcaag acatgggttg ttcatttatg 10080
 accctcatga ccaactccag gagtttttca acttaacccc cgagcgcact gattgtaacc 10140
 ttgcgttcag ccgtggggat gagctggttg ttttgaatgt ggataatgcg gtcacaactg 10200
 tagcgaaggc cctagagaca ggttcacccc gatttcgagt atcggacccc aggtgcaagt 10260
 ctctcttagc cgcttgttcg gccagtctag aagggagctg catgccacta ccacaagtag 10320
 cacataacct ggggttttac ttttccccgg acagcccagc ttttgacccc ctgccaaaag 10380
 agctggcgcc acattggcca gtggtcaccc accagaataa tcgagcgtgg cctgatcgac 10440
 ttgtcgctag tatgcgccc attgatgcc gctacagcaa gccaatggtc ggtgcagggt 10500
 atgtggtcgg gccatccatt tttcttgga ctctctggtg ggtgtcatac tatctcacat 10560
 tatacatcgg gggcgagcct caggccctgc cagaaacact cgtttcaaca ggacgtatag 10620
 ccacagattg tcgggaatat ctcgacgcgg ctgaggaaga ggcagcgaga gaacttcccc 10680
 acgcatttat tggcgatgtc aaaggcacta cgatcggggg gtgtcaccac attacatcga 10740
 aatacctacc taggtccctg cctaaagact ctggtgctgt ggttggggtg agttcgcccg 10800
 gtagggctgc taaagccgtg tgcactctca ccgatgtgta cctccccgaa ctccgaccat 10860
 atttgaacc ggagacggca tcaaaatgct ggaaacttaa actggatttc agggatgttc 10920
 gactgatggt ctggaaaggc gccacagcct atttccagtt ggaagggctg acatggtcag 10980
 cgctgcccga ttatgctagg ttcattcagc taccgaagga tgccgttggtg tacatcgatc 11040
 cgtgtatagg gccggcaaca gccaatcgca aggttggtgcg aaccacagac tggcgggccc 11100
 acctggcagt gacaccgat gattacggtg ctcaggtcat tttgacaaca gcctggttcg 11160
 aggaccttg gccgcagtgg aagatthttg ggttgcagcc tttcagacga acatttggtc 11220
 ttgagaacac tgaagattgg gcaattctcg cacgccgtat gaatgacggc aaagattaca 11280
 ctgactataa ttggcattgt gtacgagaac gccacacgc aatttacggg cgcgcccgtg 11340
 accatacgta tcattttgcc cttggcactg aactgcaagt agagctgggc agacccccgc 11400
 tgcctcctga gcaagtgccg tgaacgcgga gtgatgcaat gggtttactg tggagtaaaa 11460

ES 2 729 838 T3

tcagtcagtt gttcgtggat gccttcaactg agttccttgt tagtgtggtt gacattgtca 11520
 tctttctcgc catattgttt gggttcaactg ttgcaggctg gttattggtc ttccttctca 11580
 gagtggtttg ctccgcgctt ctccgttcgc gctctgccat tcaactctcc gaactatcga 11640
 aggtcctatg agggcttgct acccaactgc agaccggatg tcccacaatt cgaggttaag 11700
 caccgcgttg gtatactttg gcatatgcga gtctcccacc taattgacga aatggctctct 11760
 cgccgcattt accggaccat ggaacattcg ggtcaagcgg cctggaagca ggttgtagt 11820
 gaagccactc tcacaaaact gtcaaggctt gacgtagtca ctcatctcca acacctggcc 11880
 gcagtggagg ctgattcttg ccgcttcctt agctcaacgac tcgcatgct gaaaaacctt 11940
 gccgttgga atgtgagcct ggagtacaac actactttgg accgcgttga gctcatcttt 12000
 cccacaccag gtacgaggcc caagttgacc gattttaggc aatggcttat cagcgtgcac 12060
 gcttccatct tctcctctgt ggcttcgtct gttaccttgt tcacagtgtc ttggcttcga 12120
 attccagctc tacgctatgt ttttggtttc cattggccca cggcaacaca tcattcgaac 12180
 taactatcaa ttacactata tgtaagccat gccctaccag tcaagctgcc caacaaagac 12240
 tcgagcctgg ccgtaacgtg tggtgcaaaa tagggcaccga caggtgtgag gaacgtgacc 12300
 atgatgagtt gtcaatgtcc attccgtccg ggtacgacaa cctcaaactt gagggttatt 12360
 atgcttggtt ggcttttttg tccttttctt acgcggccca attccatccg gagctgttcg 12420
 gaataggaaa cgtgtcgcgc gtctttgttg ataagcgaca ccagttcatt tgcgccgagc 12480
 atgatggaca aaattcaacc atatctgcc aacacaacat ctccgcgtcg tatgcggtgt 12540
 attacatca tcaaatagac gggggcaatt ggtttcattt ggaatggctg cgaccattct 12600
 tttcctcctg gctgggtgctc aacatctcat ggtttctgag gcgcttcgct gcaagccctg 12660
 cttctcgacg catctatcag atattaagac caacacgacc gcggctgccg gtttcatggt 12720
 ccttcagaac atcaattggt tccaatctca cagggcctca acagcgcaag gtaccactcc 12780
 cctcaggagg tcgtcccaat gtcgtgaagc cgctcggcatt cccagtaca tcacgataac 12840
 ggctaagtgt accgatgaat cgtatgtgta caacgcggac ttgctgatgc tttccgcgtg 12900
 ccttttctac gcctcggaaa tgagcgagaa aggcttcaaa gtcactcttg ggaatatttc 12960
 tggcgttggt tccgcttggt ttaatttcac agattatgtg gccatgtga cccaacacac 13020
 tcagcagcac catttggtta ttgatcacat tcggttacta cacttcttga caccgtctac 13080
 gatgaggtgg gctacaacca ttgcttggtt gcttgccatt cttttggcgg tatgaaatgt 13140
 tcttgcaagt tggggcattt cttgactcct cactcttctt tctgggtggct ttttttctg 13200
 tgtaccggct tgtcttggtc ctttctcgat ggcaacgacg acagctcgac atcccaatac 13260
 atatataatt tgacgatatg cgagctgaat gggaccgaat ggttgtccgg tcattttgat 13320
 tgggcagtcg aaacctttgt gctttacca gttgccactc atatcatttc actgggtttt 13380

ES 2 729 838 T3

ctcacaacaa gccatcttcc t gatgogctc ggtctcggcg ctgtgtccgc cacaggattc 13440
 attggcgagc ggtatgtact tagcagcatg tacggcgttt ggccttcgc ggcgttcgta 13500
 tgttttgtca tccgtgctgc taaaaattgc atggcttgcc gctatgcccg caccocggtt 13560
 accaacttca tctgtgacga ccggggaaga atccatcgat ggaagtcttc aatagtggtg 13620
 gagaaattgg gcaaagctga agtcgggtgg gaccttgtca acattaagca tgttgcctc 13680
 gaaggggtta aagctcaacc tttgacgagg acttcggctg agcaatggga agcctagacg 13740
 acttttgcaa cgatcccacc gccgcacaaa aactcgtgct ggcctttagc atcacatata 13800
 caccataat gatatacgcc ctttaagggtg cacgcggccg actcctgggg ctgttgacaca 13860
 tcttgatatt tctgaattgt tcctttactt ttgggtacat gacatatgtg cattttcaat 13920
 ccaccaaccg tgtcgcattc actctggggg ctgtagtcgc ccttttggg ggtgtttaca 13980
 gcctcacaga gtcattggaag ttcatacact ccagatgcag attgtgttgc ctaggcgggc 14040
 gatacattct ggcccctgcc catcacgtag aaagtgtgc aggcctccat tcaatcccag 14100
 cgtctggtaa ccgagcatac gctgtgagaa agcccggact aacatcagt aacggcactc 14160
 tagtacctgg gcttcggagc ctctgtctgg gcggcaaacg agctgttaa cgaggagtgg 14220
 ttaacctcgt caagtatggc cggtaagaac cagagccaga agaaaagaag aatgcagct 14280
 ccgatgggga aaggccagcc agtcaatcaa ctgtgccagt tgctgggtac aatgataaag 14340
 tcccagcggc agcaatctag gggaggacag gccaaaaaga agaagcctga gaagccacat 14400
 tttcccctag ctgctgaaga tgacattcgg caccatctca ccagggccga acgttccctc 14460
 tgcttgcaat cgatccagac ggctttcaat caaggcgcag gaactgcgtc gctttcatcc 14520
 agcgggaagg tcagtttcca ggttgagttc atgctgccgg ttgctcatac agtgcgcctg 14580
 attcgcgtga cttctacatc cgccagtcag ggtgcaaatt aa 14622

5 <210> 46
 <211> 221
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

10 <400> 46

atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccctgccc cacccttgg tcctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgcggcg ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaa c 221

15 <210> 47
 <211> 114
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

ES 2 729 838 T3

<400> 47

tttgacagtc aggtgaatgg ccgcgattga cgtgtggcct ctaagtcacc tattcaatta 60
 gggcgatcac atgggggtca aacttaatta ggcaggaacc atgtgaccga aatt 114

5 <210> 48
 <211> 14984
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

10 <400> 48

atgatgtgta gggattccc cctacataca cgacactcct agtgtttggtg taccttgag 60
 gcgtgggtac agccctgccc caccctttgg tcctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgccggcg ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
 ggtgcatgtg caccocggct gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300
 ggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag 360
 ttggcttgtt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttccatt ggtatcccc 420
 aggtggaatg ttctccatct ggggtgtgct ggctgtcaac catttttctt tagcgcgca 480
 tgacctccgg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540
 gtgacggttg cttaaccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca 600
 attggtatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg 660
 tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac 720
 gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacaggtggg 780
 aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggtcg atctcgcatg atgtggactc 840
 cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccaggtca 900
 aggtccttgt tcggagcttt cccgccatc accttgtoga ccttgccgat tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgataacggt ttttccttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc 1020
 gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg 1080
 aagtgctcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtggggtg 1140
 tgcttgcaa gtacatccag cgcgacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc 1200
 ctgatggtcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttgatc aggcaactga 1260
 ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttgcctaat gtctcttcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg 1380
 ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaaagtga gaaagactcg gcttccacct 1440
 tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcccagc 1500

ES 2 729 838 T3

ggtcttgtgg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca 1560
 cgtccccctct gcctcggtac aacaggcccg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg 1620
 ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgccta 1680
 acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatggga ggtagagggtg aggcctggaa 1740
 tggctcctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg 1800
 cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgact tgaggccctg gcgtctgctt 1860
 atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc 1920
 cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct 1980
 tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag 2040
 ggaattcat ctatactgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca 2100
 tggccctcct tgcaaaaatt aaggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg 2160
 agtgcttccc cacggatggt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag 2220
 accctggcgc tgctgttgc ctatgtccat cggatgcaaa agaactaag gaaacagccc 2280
 ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttcaccc tgtggtcctt accgaggaac 2340
 ttagcgagca acaggtgcag gtggttagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt 2400
 ggccaacctt aaccgctacg gcgaccctg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct 2460
 ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc 2520
 gtcttgttga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgctg 2580
 acgtgcagac ctcggaccag ctttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta 2640
 ccgctctga ccccggttg atccacgta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag 2700
 gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg 2760
 tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt 2820
 cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaattcagg cgcccgcgtt 2880
 tctccgcgca agctttaatc gaccgagtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa 2940
 agagtccgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag 3000
 ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acaggggtga catgaaaact tggcgtgca 3060
 cctcgcagtt ccaagctggg cacattctt agtccctcaa attcctcctt gacatgattc 3120
 aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggcctgaagc 3180
 aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaa cgggttgac 3240
 cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg 3300
 ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttggg 3360
 aaagttttat gctctccggc acccgttctg cggggtccgt tagtcagcgc cttacgacat 3420

ES 2 729 838 T3

gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tgcgccggg 3480
 gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgct ctctgctct 3540
 gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc 3600
 ggtgtgttcg tttgggtgtt tttggttctt ggatggcttt tgctgtattt ttattctcga 3660
 ctccacccga cccagtcggt tcttcttggtg accacgattc gccggagtgt catgctgagc 3720
 ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttggtg gtcgggccat 3780
 cgggcctctt atgcgtcatt ctggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg 3840
 ttctcctacg tatatgcatg ctgcgagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc 3900
 aaggcggttgc tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc 3960
 ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccacc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg 4020
 tccaagcgc aaaaggagt gaccccgtc acttggcgc aggctggcgc ggggtgctggt 4080
 gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg 4140
 aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgtg tgatcctagt caggccatta 4200
 aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg 4260
 tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaaggccca gtcaaccag 4320
 actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga 4380
 cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaaagt aaatcagacc cccctcagga 4440
 actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat 4500
 ctgtgtggac tcttgttcat ttcacctctg gcctttggtt aacgtcacct caagtgtgtg 4560
 gtcgagggac ctctgaccg tgggtttcga accctttttc gtatcctact tatggccccg 4620
 gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct 4680
 cagccgttgc ccatcttcc ggtagagagg tggggatttt tattttggtg cttgcctcct 4740
 tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt 4800
 tttgtgctta cgcctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga 4860
 ggtgggtaac cttcatcct ctcaactatgc tttgggtgca ctcattttg gtgttttgcc 4920
 taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggtct tctttgggca gttggccggt 4980
 tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac 5040
 gtggtgcagc tgctgtagca acggtccag aaggtactta catggcggcc gttcggagag 5100
 ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag 5160
 gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgctcgtaggc tcttcccttg 5220
 gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt 5280

ES 2 729 838 T3

tgaatggtaa cacagccagg gtcactgggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata 5340
cta atgggtga ttatgcctgg tccc atgctg atgactggca aggcg ttgcc cctatgg tta 5400
agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg 5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctggt tcaactaactg tggcgactca gggtcacctg 5520
tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaa acaaa ctcggttctg 5580
gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc 5640
tttctagaca ttttgcaggt ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca 5700
tcatccctga tgtgacaact attcogagtg acttggcatc gtccttggct tctgtccccg 5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttctt ctctggcgca 5820
tgatgggcca tgcctggaca cccattg ttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc 5880
tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgcact ctttgtactt gcatgggcca 5940
ccccctggtc ggca caagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca 6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga 6060
cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcca 6120
ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cggtgggctc catgccctcg 6180
gcgtaat ttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctggtt ggtgatggga 6240
gtttctcaag cgctttcttc ctacggattt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt 6300
cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc 6360
aagctgacct tgattttttg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa 6420
acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg 6480
agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt 6540
tcgctgagac ggccactccg tcaacttgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac 6600
accccatgg atccatcctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc 6660
aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc 6720
ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc 6780
cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat 6840
ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg 6900
gcgacacctt ttacacggat gattcccgat aactcaaga ccatgctttt caggacagg 6960
caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg 7020
atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc 7080
atctgggtcaa aggtaaggag gtccctagttc ccaaacctga caactgcctt gaagctgcca 7140
gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggcca aac ttgtgacctt acagctaccg 7200

ES 2 729 838 T3

aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt 7260
taaactgcta gccgccagcg gcttgaccgc ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga 7320
aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc accttaggct ctttagacct 7380
aaaagtcaac tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc 7440
gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct 7500
cctcaaaccg ggacttgaca caacaccggc cattcaacca gggcatgggg ccggaatat 7560
gggogtgaac ggttctattt gggattttga aactgcaccc acaaaggtag aactagagtt 7620
gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact 7680
cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa 7740
cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tcccgaagac accaagtccg caattcatgc 7800
ggcttggtgc ctgcatccca atggggtcct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac 7860
cactcttcaa catggtttcg agctttatgt cccactgta ccttatagtg tcatggaata 7920
ccttgattca cgcctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc 7980
tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctct 8040
acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttggtaag gcgccaccac tgttccttcc 8100
atcaacctac cctgccaaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggc tcccaacaaa 8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg 8220
gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac 8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac 8340
ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa 8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcatcg 8460
cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg 8520
tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga 8580
tggcgctttc aaaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa 8640
cacgctctac tcaactgataa tttacgcca gcacatggtg ctttcggcct tgaagatggg 8700
tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaat 8760
ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc 8820
caactaccat tgggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa 8880
gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca 8940
gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgc tatcatatga aggcgcagaa 9000
cgctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga 9060

ES 2 729 838 T3

ccatgacccc gagtggatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctcgccagga 9120
 cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca 9180
 taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcgg catctgcgac gccaaagccg actatgcgtc 9240
 cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gcccagtcac 9300
 tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg 9360
 ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac 9420
 cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg 9480
 tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg 9540
 agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataacatgg tgaaggtggc 9600
 ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg 9660
 gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt 9720
 tgacatagtc agtgctctta aagtttgca gattccatc ccaggagcct caggactccc 9780
 ttttccacca cctgccaggt ccgggccgtg ggttaggctc atcgccagcg gacatgtccc 9840
 tggccgagtg tcatatctcg atgaggcag atattgcaat catctagaca ttctaaggct 9900
 gctttcaaaa acacccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt 9960
 tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag 10020
 atttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa 10080
 ggccaggaac accagagtgg ttttaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac 10140
 accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac 10200
 cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact 10260
 tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca 10320
 ggagtttttc aacttaacct ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga 10380
 tgagctgggtt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac 10440
 aggttcaccc cgatttcgag tatcggaccc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttgttc 10500
 ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta 10560
 cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgcaaaa gagctggcgc cacattggcc 10620
 agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc 10680
 aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcaggg tatgtggtcg ggccatccat 10740
 ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg gggcgagcc 10800
 tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata 10860
 tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt 10920
 caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct 10980

ES 2 729 838 T3

gcctaaagac tctgttgctg tggttgggggt gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt 11040
gtgcactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc 11100
atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatggt cgactgatgg tctggaaagg 11160
cgccacagcc tatttccagt tgggaagggt gacatggtca gcgctgcccg attatgctag 11220
gttcattcag ctaccaaggt atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac 11280
agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcggggc gacctggcag tgacaccgta 11340
tgattacggt gctcaggtca ttttgacaac agcctggttc gaggaccttg ggccgcagtg 11400
gaagattttg gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg 11460
ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg 11520
tgtacgagaa cgcccacacg caatttacgg gcgcgcccggt gaccatacgt atcattttgc 11580
ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccggt ctgcctcctg agcaagtgcc 11640
gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga 11700
tgccttcact gagttccttg ttagtggtggt tgacattgtc atctttctcg ccatattggt 11760
tgggttcact gttgcaggct ggttattggt cttccttctc agagtggttt gctccgcggt 11820
tctcogttcg cgctctgcca ttcactcttc cgaactatcg aaggtcctat gagggcttgc 11880
tacccaactg cagaccggat gtcccacaat tcgcagttaa gcacccgttg ggtatacttt 11940
ggcatatgcg agtctcccac ctaattgacg aaatggcttc tcgccgcatt taccggacca 12000
tggaacattc gggtaacgcy gcctggaagc aggttggttag tgaagccact ctcaaaaac 12060
tgtcaaggct tgacgtagtc actcatttcc aacacctggc cgcagtgag gctgattctt 12120
gccgcttctc tagctcacga ctcgcgatgc tgaaaaacct tgccggttggc aatgtgagcc 12180
tggagtacaa cactactttg gaccgcggtg agctcatctt tcccacacca ggtacgaggc 12240
ccaagttgac cgattttagg caatggctta tcagcgtgca cgcttccatc ttctcctctg 12300
tggcttcgtc tgttaccttg ttcacagtgc tttggcttcg aattccagct ctacgctatg 12360
tttttggttt ccattggccc acggcaacac atcattcgaa ctaactatca attacactat 12420
atgtaagcca tgccctacca gtcaagctgc ccaacaaaga ctcgagcctg gccgtaacgt 12480
gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgtc 12540
cattcogtcc gggtaacgaca acctcaaact tgagggttat tatgcttggc tggctttttt 12600
gtccttttcc tacgaggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg 12660
cgtctttgtg gataagcgac accagttcat ttgcgccgag catgatggac aaaattcaac 12720
catatctgcc agacacaaca tctccgcgtc gtatgcggtg tattaccatc atcaaataga 12780
cgggggcaat tggtttcatt tggaatggct gcgaccattc ttttctcct ggctggtgct 12840

ES 2 729 838 T3

caacatctca tggtttctga ggcgttcgcc tgcaagccct gcttctcgac gcatctatca 12900
 gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt 12960
 ttccaatctc acagggcctc aacagcgcga ggtaccactc ccctcaggag gtcgtcccaa 13020
 tgcgtgaag ccgtcggcat tccccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa 13080
 tcgtatttgt acaacgcgga cttgctgatg ctttccgcgt gccttttcta cgcctcggaa 13140
 atgagcgaga aaggcttcaa agtcatcttt gggaaatatt ctggcgttgt ttccgcttgt 13200
 gttaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctcagcagca ccatttggtg 13260
 attgatcaca ttcggttact aacttcttg acaccgtcta cgatgagggtg ggctacaacc 13320
 attgcttggt tgcttgccat tcttttgccg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt 13380
 tcttgactcc tcaactcttg tctggtggc ttttttgct gtgtaccggc ttgtcttggt 13440
 cctttgtoga tggcaacgac gacagctcga catoccaata catatataat ttgacgatat 13500
 gcgagctgaa tgggaccgaa tggttgtccg gtcattttga ttgggcagtc gaaacctttg 13560
 tgctttacc agttgccact catatcattt cactgggttt tctcacaaca agccatttcc 13620
 ttgatgcgct cggctcggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac 13680
 ttgacagcat gtacggcggt tgcgccttcg cggcgttcgt atgttttgtc atccgtgctg 13740
 ctaaaaattg catggcttgc cgctatgcc gcacccgggt taccaacttc atcgtggacg 13800
 accggggaag aatccatcga tggaaagtct caatagtggg ggagaaattg ggcaaagctg 13860
 aagtcggtgg tgaccttgc aacattaagc atgttgcct cgaaggggtt aaagctcaac 13920
 ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatcccac 13980
 cgccgcacaa aaactcgtgc tggccttag catcacatat acaccataa tgatatacgc 14040
 ccttaagggtg tcacgcccgc gactcctggg gctgttgcac atcttgatat ttctgaattg 14100
 ttctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt 14160
 cactctgggg gctgtagtcg cccttttggt ggggttttac agcctcacag agtcatggaa 14220
 gttcatcact tccagatgca gattgtgttg cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc 14280
 ccatcacgta gaaagtgtg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggtg accgagcata 14340
 cgctgtgaga aagcccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag 14400
 cctcgtgctg ggcggcaaac gagctgtaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg 14460
 ccgtaagaa ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc 14520
 cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta 14580
 ggggaggaca ggccaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag 14640
 atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttcct ctgcttgcaa tcgatccaga 14700
 cggctttcaa tcaaggcgca ggaactgcgt cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc 14760

ES 2 729 838 T3

aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat 14820
 ccgccagtca gggtgcaaat taatttgaca gtcaggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg 14880
 cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga 14940
 accatgtgac cgaaattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 14984

<210> 49
 <211> 14945
 <212> ADN
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

5

<400> 49

atgatgtgta gggattccc cctacataca cgacactctt agtgtttggtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccctgcc cacccttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgccggcg ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
 ggtgcatgtg caccctggct gccccgggat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300
 ggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag 360
 ttggcttgtt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttccatt ggtatcccc 420
 aggtggaatg ttctccatct ggggtgtgct ggctgtcaac catttttctt ttagcgcgca 480
 tgacctccgg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540
 gtgacggttg ctaaacccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca 600
 attggtatcc gattacgggg cctgtgcttg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg 660
 tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac 720
 gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacagggtgg 780
 aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggtcg atctcgcag atgtggactc 840
 cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccagggtca 900
 aggtccttgt tcggagcttt cccgcccata accttgtcga ccttgccgat tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgataacggt ttttcttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc 1020
 gggaccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg 1080
 aagtgtcag tcgagggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtggggtg 1140
 tgcctggcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc 1200
 ctgatggtcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttggtatc aggcacttga 1260
 ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttcgcctaat gtctcttcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacacac cggatcttcc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg 1380
 ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaaagtga gaaagactcg gcttccacc 1440

10

ES 2 729 838 T3

tcaaggttgc	ccgaccgact	tccaccagtg	gaatcgtcac	ctactcccca	cctgcggacg	1500
ggctcttg	ttggcatgcc	cttgccgcca	tactgaaccg	gatgattaat	aatgacttca	1560
cgtcccctct	gcctcggtag	aacaggcccg	aggacgattg	ggcttctgat	ggtgaccttg	1620
ctcaggccat	tcaatgtttg	caactacctg	ccgcatagc	tcggaaccgc	gcctgccta	1680
acgccaata	cctcataaaa	ctcaacggag	ttcattggga	ggtagagggtg	aggcctggaa	1740
tggctcctcg	ctccctctct	cgtgagtgcg	ttgttggcgt	ctgctctgaa	ggctgtgctg	1800
cgtcgcctta	cccggaggac	gggttgcccta	aacgtgcact	tgaggccctg	gcgtctgctt	1860
atagactgcc	ttcagactgt	gtttgtgatg	gtattattga	cttccttgcc	aatccacctc	1920
cccaggagtt	ctggactcct	gacaaaatgt	tgacttcccc	gtcaccggag	cagtccgget	1980
tctctagtct	gtataaattg	ttgttagaga	tcttgccgca	gaaatgcgga	tccacagaag	2040
gggaattcat	ctatactggt	gagaggatgt	tgaaggattg	tccgagctcc	aacaggcca	2100
tggccctcct	tgcaaaaatt	aaggtcccat	cctcaaaggc	cccatccgtg	actctgaacg	2160
agtgcttccc	cacggatggt	ccagtcaact	ctgagttaat	atcttgggaa	gagcccaaag	2220
accctggcgc	tgctgttgtc	ctatgtccat	cggatgcaaa	agaatctaag	gaaacagccc	2280
ctgaagaagc	tcaagcgaga	aaccgtaagg	tccttcaccc	tgtggtcctt	accgaggaac	2340
ttagcgagca	acaggtgcag	gtggttgagg	gtgatcagga	tatgccactg	gatttgactt	2400
ggccaacctt	aaccgctacg	gcgaccctg	ttagagggcc	ggtaccggac	aatttgagct	2460
ctggcattgg	tgcccagccc	gctaccgttc	aagaactcat	tctggcgagg	cctgcacccc	2520
gtcttgttga	gcgctgtggc	acggagtcca	acggcagcag	ttcatttctg	gatttgcctg	2580
acgtgcagac	ctcggaccag	cctttagacc	tgtccctggc	cgctggcct	gtaagggcta	2640
ccgctctga	ccccggttg	atccacggta	ggcgtgagcc	tgtctttgtg	aagcctcgag	2700
gtgttttctc	tgatggcgag	tcggcccttc	agttcggaga	gctttccgaa	gccagttctg	2760
tcgtcgatga	ccggacaaaa	gaagctccgg	tggttgacgc	ccccatcgat	ttgacaactt	2820
cgaacgagac	gctctctggg	tctgaccctt	ttgaattcgc	caaattcagg	cgcccgcgtt	2880
tctccgcgca	agctttaatc	gaccgagggtg	gtccgcttgc	cgatgttcat	gcaaagataa	2940
agagtcgggt	atatgaacia	tgcttcaag	cttgtgaacc	tgtagtctgt	gcgacccag	3000
ccaccaagaa	gtggctcgac	aaaatgtggg	acaggggtga	catgaaaact	tggcgtgca	3060
cctcgcagtt	ccaagctggt	cacattcttg	agtccctcaa	attcctccct	gacatgattc	3120
aagacacacc	gcctcctggt	cccaggaaga	accgagctgg	tgacagtgcc	ggcctgaagc	3180
aactggtggc	gcagtgggat	aggaaatcga	gtgtgacacc	ccccacaaaa	ccggttggac	3240
cggtgcttga	ccaggccgtc	cctctgccta	tggacatcca	gcaaggagat	gccatctccg	3300

ES 2 729 838 T3

ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga 3360
 aaagttttat gctctccggc acccgtttcg cggggtcogt tagtcagcgc cttacgacat 3420
 gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg 3480
 gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttget ctctgctct 3540
 gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc 3600
 ggtgtgttcg tttgggtgtt tttggttcct ggatggcttt tgctgtattt ttattctcga 3660
 ctccaccgga cccagtcogt tcttcttggt accacgattc gccggagtgt catgctgagc 3720
 ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttgtg gtcgggcat 3780
 cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcogtgg gtcacgttgt ctctggtttg 3840
 ttctcctacg tatatgcatg ctgcagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc 3900
 aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc 3960
 ttaatgtgtt tcctttttcg cgcgccaccg gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg 4020
 tccaagcgc aaaaggagt gaccccgtc acttggcgac aggctggcgc ggtgctggt 4080
 gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg 4140
 aaaagaagat atccgccag acggtgattg ctgtcccgtat gatcctagt caggccatta 4200
 aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg 4260
 tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaaggccca gtcaaccag 4320
 actgcagggg tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga 4380
 cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc ccctcagga 4440
 actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat 4500
 ctgtgtggac tcttgttcat ttcatcctcg gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg 4560
 gtcgagggac ctctgaccog tgggtttcga acccttttcc gtatcctact tatggccccg 4620
 gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct 4680
 cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggtg cttgcctcct 4740
 tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt 4800
 tttgtgctta cgctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga 4860
 ggtgggtaac ccttcatcct ctcaactatgc tttgggtgca ctcatTTTTg gtgttttGCC 4920
 taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccoggtct tctttgggca gttggccgtt 4980
 tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac 5040
 gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aaggtaactta catggcggcc gttcggagag 5100
 ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag 5160
 gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttcccttg 5220

ES 2 729 838 T3

gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt 5280
 tgaatggtaa cacagccagg gtcactgggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata 5340
 ctaatggtga ttatgcctgg tcccatgctg atgactggca aggcgttgcc cctatggtta 5400
 agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg 5460
 gcatcatggg ggaaggattc gccttctggt tctaactg tggcgactca gggtcacctg 5520
 tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg 5580
 gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc 5640
 tttctagaca ttttgacagt ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca 5700
 tcatccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttctgct tctgtccccg 5760
 tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttcctt ctctggcgca 5820
 tgatgggcca tgcctggaca cccattggtg ccgtaggctt ctttttctgct aatgaaattc 5880
 tcccagcagt cttggtccga gctgtggtct cttttgact ctttgtactt gcatgggcca 5940
 ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca 6000
 ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga 6060
 cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgccc 6120
 ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cggtgggctc catgccctcg 6180
 gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccaca catgctggtt ggtgatggga 6240
 gtttctcaag cgctttctc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt 6300
 cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc 6360
 aagctgacct tgattttttg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa 6420
 acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg 6480
 agctggcctc cttggtcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt 6540
 tcgctgagac ggccactccg tcaattgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac 6600
 acccccatgg atccatctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc 6660
 aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc 6720
 ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc 6780
 cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat 6840
 ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg 6900
 gcgacacctt ttacacggat gattcccgat aactcaaga ccatgctttt caggacaggt 6960
 caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg 7020
 atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc 7080

ES 2 729 838 T3

atctggtcaa aggtaaggag gtcctagttc ccaaacctga caactgcctt gaagctgcca 7140
gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaaac ttgtgacctt acagctaccg 7200
aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt 7260
taaactgcta gccgccagcg gcttgaccog ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga 7320
aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc accttaggct ctttagacct 7380
aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc 7440
gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccga ccgtcccttg ttgacgttct 7500
cctcaaaccg ggacttgaca caacaccgag cattcaacca gggcatgggg ccggaatat 7560
ggcgtgaac ggttctatctt gggattttga aactgcaccg acaaaggtag aactagagtt 7620
gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcggggg gacgccccta acctccaact 7680
cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa 7740
cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccaaagac accaagtccg caattcatgc 7800
ggcttgttgc ctgcatccca atggggtcct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac 7860
cactcttcaa catggtttcg agctttatgt ccccactgta ccttatagtg tcatggaata 7920
ccttgattca cgccctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc 7980
tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctct 8040
acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttggttaag gcgccaccac tgttccttcc 8100
atcaacctac cctgccaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa 8160
ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg 8220
gcgactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac 8280
catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac 8340
ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa 8400
ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg 8460
cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg 8520
tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga 8580
tggcgctttc acaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac ccggtcacca gtgtgtccaa 8640
caccgtctac tcaactgataa tttacgcccga gcacatggtg ctttcggcct tgaagatggg 8700
tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaat 8760
ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccaactttcc 8820
caactaccat tgggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggaccctaaa 8880
gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca 8940
gtagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgcagaa 9000

ES 2 729 838 T3

cgcctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga 9060
 ccatgacccc gagtggtatg aggatcttat ctgcggcatc gcccgggtgtg ctcgccagga 9120
 cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca 9180
 taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcgg catctgcgac gccaaagccg actatgcgtc 9240
 cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gcccagtcac 9300
 tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg 9360
 ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctctgtac 9420
 cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg 9480
 tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg 9540
 agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc 9600
 ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg 9660
 gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt 9720
 tgacatagtc agtgctctta aagtttgagc gtattccatc ccaggagcct caggactccc 9780
 tttccacca cctgccaggt ccgggccgtg ggtaggctc atcgccagcg gacatgtccc 9840
 tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct 9900
 gctttccaaa acacccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt 9960
 tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag 10020
 atttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa 10080
 ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac 10140
 accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac 10200
 cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact 10260
 tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca 10320
 ggagtttttc aacttaacc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga 10380
 tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac 10440
 aggttcaccc cgatttcgag tatcggaccc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttgttc 10500
 ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta 10560
 cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc 10620
 agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc 10680
 aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cggcgcaggg tatgtggtcg ggccatccat 10740
 ttttcttggc actcctgggt tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc 10800
 tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata 10860

ES 2 729 838 T3

tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcgag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt 10920
 caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggctcct 10980
 gcctaaagac tctgttgctg tggttggggg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt 11040
 gtgcaactct accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc 11100
 atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatgtt cgactgatgg tctggaaagg 11160
 cgccacagcc tatttccagt tggaaagggt gacatggtca gcgctgcccg attatgctag 11220
 gttcattcag ctacccaagg atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac 11280
 agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcggggc gacctggcag tgacaccgta 11340
 tgattacggt gctcaggtca ttttgacaac agcctggttc gaggaccttg ggccgcagtg 11400
 gaagatthttg gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg 11460
 ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg 11520
 tgtacgagaa cggccacacg caatttacgg gcgcgcccgt gaccatacgt atcattttgc 11580
 ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccgg ctgcctcctg agcaagtgcc 11640
 gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga 11700
 tgccttcact gagttccttg ttagtgtggt tgacattgtc atctttctcg ccatattggt 11760
 tgggttcact gttgcaggct ggttattggt cttccttctc agagtggttt gctccgcgtt 11820
 tctccgttcg cgctctgcca ttcactcttc cgaactatcg aaggctctat gagggcttgc 11880
 tacccaactg cagaccggat gtcccacaat tcgcagtaa gcacccgttg ggtatacttt 11940
 ggcatatgcg agtctccac ctaattgacg aaatggcttc tcgccgcatt taccggacca 12000
 tggaacattc gggtaagcg gcctggaagc aggttgtag tgaagccact ctcaaaaac 12060
 tgtcaaggct tgacgtagtc actcatttcc aacacctggc cgcagtgag gctgattctt 12120
 gccgcttctc tagctcacga ctgcgatgc tgaaaaacct tgccgttggc aatgtgagcc 12180
 tggagtacaa cactactttg gaccgcgttg agctcatctt tcccacacca ggtacgaggc 12240
 ccaagttgac cgatttttag caatggctta tcagcgtgca cgcttccatc ttctcctctg 12300
 tggcttcgct tgttaccttg ttcacagtgc tttggcttcg aattccagct ctacgctatg 12360
 tttttggttt ccattggccc acggcaacac atcattcgaa ctaactatca attacactat 12420
 atgtaagcca tggcctacca gtcaagctgc ccaacaaaga ctcgagcctg gccgtaacgt 12480
 gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgtc 12540
 cattccgtcc gggtagcaca acctcaaact tgagggttat tatgcttggc tggctttttt 12600
 gtccttttcc tacgcggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg 12660
 cgtctttgtg gataagcgac accagttcat ttgcgccgag catgatggac aaaattcaac 12720
 catatctgcc agacacaaca tctccgcgtc gtatgcggtg tattaccatc atcaaataga 12780

ES 2 729 838 T3

cgggggcaat tggtttcatt tgggaatggct gcgaccattc ttttcctcct ggctgggtgct 12840
 caacatctca tggtttctga ggcgttcgcc tgcaagccct gcttctcgac gcatctatca 12900
 gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt 12960
 ttccaatctc actcgtccca atgtcgtgaa gccgtcggca ttccccagta catcacgata 13020
 acggctaatag tgaccgatga atcgtatttg tacaacgcgg acttgctgat gctttccgcg 13080
 tgccttttct acgcctcgga aatgagcggag aaaggcttca aagtcattct tgggaatatt 13140
 tctggcgttg tttccgcttg tgttaatttc acagattatg tggcccatgt gacccaacac 13200
 actcagcagc accatttggg aattgatcac attcggttac tacacttctt gacaccgtct 13260
 acgatgaggt gggctacaac cattgcttgt ttgcttgcca ttcttttggc ggtatgaaat 13320
 gttcttgcaa gttggggcat ttcttgactc ctcaactctg cttctgggtg ctttttttgc 13380
 tgtgtaccgg cttgtcttgg tcctttgtcg atggcaacga cgacagctcg acatcccaat 13440
 acatatataa tttgacgata tgcgagctga atgggaccga atggttgtcc ggtcattttg 13500
 attgggcagt cgaaaccttt gtgctttacc cagttgccac tcatatcatt tcaactgggtt 13560
 ttctcacaac aagccatttc cttgatgccc tcggctctcg cgctgtgtcc gccacaggat 13620
 tcattggcga gcggtatgta cttagcagca tgtacggcgt ttgcgccttc gcggcgcttcg 13680
 tatgttttgt catccgtgct gctaaaaatt gcatggcttg ccgctatgcc cgcacccggt 13740
 ttaccaactt catcgtggac gaccggggaa gaatccatcg atggaagtct tcaatagtgg 13800
 tggagaaaatt gggcaaagct gaagtccgtg gtgaccttgt caacattaag catggtgtcc 13860
 tcgaaggggt taaagctcaa cctttgacga ggacttcggc tgagcaatgg gaagcctaga 13920
 cgacttttgc aacgatccca ccgcgcaca aaaactcgtg ctggccttta gcatcacata 13980
 tacaccata atgatatacg cccttaaggt gtcacgcggc cgactcctgg ggctggtgca 14040
 catcttgata tttctgaatt gttcctttac ttttgggtac atgacatatg tgcattttca 14100
 atccaccaac cgtgtcgcac tcaactctgg ggctgtagtc gcccttttgt ggggtgttta 14160
 cagcctcaca gagtcatgga agttcatcac ttccagatgc agattgtggt gcctaggccg 14220
 gcgatacatt ctggcccctg cccatcacgt agaaagtgct gcaggcctcc attcaatccc 14280
 agcgtctggt aaccgagcat acgctgtgag aaagcccgga ctaacatcag tgaacggcac 14340
 tctagtacct gggcttcgga gcctcgtgct gggcggcaaa cgagctgta aacgaggagt 14400
 ggtaaacctc gtcaagtatg gccggtaaga accagagcca gaagaaaaga agaaatgcag 14460
 ctccgatggg gaaaggccag ccagtcaatc aactgtgcca gttgctgggt acaatgataa 14520
 agtcccagcg ccagcaatct aggggaggac aggccaaaaa gaagaagcct gagaagccac 14580
 attttcccct agctgctgaa gatgacattc ggcaccatct caccagggcc gaacgttccc 14640

ES 2 729 838 T3

tctgcttgca atcgatccag acggctttca atcaaggcgc aggaactgcg tcgctttcat 14700
 ccagcgggaa ggtcagtttc caggttgagt tcatgctgcc ggttgctcat acagtgcgcc 14760
 tgattcgcgt gacttctaca tccgccagtc agggtgcaaa ttaatttgac agtcaggtga 14820
 atggccgcga ttgacgtgtg gcctctaagt cacctattca attagggcga tcacatgggg 14880
 gtcaaaactta attaggcagg aaccatgtga ccgaaattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa 14940
 aaaaa 14945

5 <210> 50
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> SEQ ID NO: 39 con sustitución N-> Q en la posición 9
 <400> 50

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Gln Leu Thr Ile Cys Glu Leu Asn
 1 5 10 15

Gly

15 <210> 51
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Virus del síndrome reproductivo y respiratorio porcino

20 <400> 51

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr
 1 5 10

25 <210> 52
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> SEQ ID NO: 51 con sustitución N-> Q en la posición 9
 <400> 52

Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Gln Leu Thr
 1 5 10

35 <210> 53
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> SEQ ID NO: 51 con enlazador Gly-Gly

45 <400> 53

ES 2 729 838 T3

Gly Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr Gly
 1 5 10

5 <210> 54
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> SEQ ID NO: 52 con enlazador Gly-Gly
 <400> 54

Gly Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Gln Leu Thr Gly
 1 5 10

15 <210> 55
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> SEQ ID NO:53 con P N-terminal
 <400> 55

Pro Gly Ser Ser His Leu Gln Leu Ile Tyr Asn Leu Thr Gly
 1 5 10

25 <210> 56
 <211> 14984
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> SEQ ID NO:49 con inserto que codifica la SEQ ID NO:53
 35 <400> 56

atgatgtgta gggattccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttggag 60
 gcgtgggtac agccctgccc cacccttgg tccctgttct agcccgacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagcgcgccg cctgctgctc ccttgcgcg ggaaggacct cccgagtatt 180
 tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaa catgtctggg atgttctccc 240
 ggtgcatgtg caccctggct gcccggtat ttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300
 ggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctcggtgcag 360
 ttggcttgtt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttcccatt ggtatcccc 420
 aggtggaatg ttctccatct ggggtgtgct ggctgtcaac catttttcct ttagcgcgca 480
 tgacctccgg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540
 gtgacgggtg cttaaccctt agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca 600

ES 2 729 838 T3

attggtatcc gattacgggg cctgtgacctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg 660
 tgtccgacca accgttcocct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac 720
 gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacaggtggg 780
 aaaaatttgt aatTTTTatg gattcctcct ccgacggctg atctcgcatg atgtggactc 840
 cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccaggtca 900
 aggtccttgt tcggagcttt cccgccatc accttgtcga ccttgccgat tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgataacggt ttttccttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc 1020
 gggaccccgcc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg 1080
 aagtgtcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaacc aagtgggggtg 1140
 tgcctggcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggctgacc 1200
 ctgatgggtcc cattcacggt gaagcattgt cttgccccca gtcttggatc aggcacttga 1260
 ccctgaatga tgatgtcacc cgggattcgt ttgcctaat gtctcttcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatggtgccg 1380
 ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccc ccaaaagtga gaaagactcg gcttccaccc 1440
 tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcccagc 1500
 ggtcttgtgg ttggcatgcc cttgcccga tactgaaccg gatgattaat aatgacttca 1560
 cgtcccctct gcctcggtag aacaggccgg aggacgattg ggcttctgat ggtgacctg 1620
 ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgcccta 1680
 acgccaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcatgggga ggtagagggtg aggcctggaa 1740
 tggctcctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttggtggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg 1800
 cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcaact tgaggccctg gcgtctgctt 1860
 atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc 1920
 cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct 1980
 tctctagtct gtataaattg ttgtagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag 2040
 gggaaattcat ctatactggt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca 2100
 tggccctcct tgcaaaaatt aagggtccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg 2160
 agtgcttccc cacggatggt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag 2220
 accctggcgc tgctgttgtc ctatgtccat cggatgcaaa agaacttaag gaaacagccc 2280
 ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttccacc tgtggctcctt accgaggaac 2340
 ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt 2400
 ggccaacctt aaccgctacg gcgaccctg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct 2460

ES 2 729 838 T3

ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc 2520
gtcttggtga gcgctgtggc acggagtoga acggcagcag ttcatctctg gatttgctcg 2580
acgtgcagac ctcggaccag cctttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta 2640
ccgctctga ccccggttg atccacggta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag 2700
gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg 2760
tcgtogatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt 2820
cgaacgagac gctctctggg tctgaccocct ttgaattcgc caaattcagg cgcccgcggt 2880
tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa 2940
agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag 3000
ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acaggggtga catgaaaact tggcgtgca 3060
cctcgcagtt ccaagctggt cacattcttg agtccctcaa attcctccct gacatgattc 3120
aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggcctgaagc 3180
aactggtggc gcagtgggat aggaaatoga gtgtgacacc cccacaaaa ccggttgac 3240
cggtgcttga ccaggccgtc cctctgcta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg 3300
ctgacaagcc accccattcg caaaaccocct ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga 3360
aaagttttat gctctccggc acccgtttctg cggggctccgt tagtcagcgc cttacgacat 3420
gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg 3480
gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttget ctctgctct 3540
gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc 3600
gggtgtttcg tttgggtggt tttggttctt ggatggcttt tgctgtattt ttattctcga 3660
ctccaccoga cccagtcggt tcttcttctg accacgattc gccggagtgt catgctgagc 3720
ttttggctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttctg gtcgggccat 3780
cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtttg 3840
ttctcctacg tatatgcatg ctcgcagatt tggcaatttc tcttatttat gtggtgtccc 3900
aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc 3960
ttaatgtggt tccttttctg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcggg 4020
tccaagcgc aaaaggagt gaccccgtgc acttggcgac aggctggcgc ggggtgctgg 4080
gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aacttggatg 4140
aaaagaagat atccgccag acggtgattg ctgtcccgta tgatcctagt caggccatta 4200
aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg 4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaaggtcca gtcaaccag 4320
actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga 4380

ES 2 729 838 T3

cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaagct aaatcagacc cccctcagga 4440
 actctgtccc caccaaaaca actgggtggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat 4500
 ctgtgtggac tcttgttcat ttcatacctg gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg 4560
 gtcgagggac ctctgaccg tgggtgtcga accctttttc gtatcctact tatggccccg 4620
 gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct 4680
 cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggt cttgcctcct 4740
 tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt 4800
 tttgtgctta cgcctggccc atgagctcct ggtaatttg cttctttcct atgctcttga 4860
 ggtgggtaac ccttcatcct ctcaactatgc tttgggtgca ctcaattttg gtgttttgcc 4920
 taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggctct tctttgggca gttggccgtt 4980
 tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac 5040
 gtggtgcagc tgctgtagca acggctccag aaggtaactta catggcggcc gttcggagag 5100
 ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag 5160
 gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttcccttg 5220
 gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt 5280
 tgaatggtaa cacagccagg gtcactgggt attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata 5340
 ctaatggtga ttatgcctgg tcccattgct atgactggca aggcggttgc cctatggtta 5400
 agatcgctaa ggggtatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg 5460
 gcatcatggg ggaaggattc gccttctggt tcaactaactg tggcgactca gggtcacctg 5520
 tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg tcaaaacaaa ctcggttctg 5580
 gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc 5640
 tttctagaca ttttgaggt ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agccagcca 5700
 tcatccctga tgtgaaact attccgagt acttgcatc gtccttgct tctgtccccg 5760
 tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgct ctttttcctt ctctggcgca 5820
 tgatgggcca tgccctggaca ccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc 5880
 tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgact ctttgtactt gcatgggcca 5940
 ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca 6000
 ggttgcctt ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga 6060
 cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgccc 6120
 ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg 6180
 gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctgggtt ggtgatggga 6240

ES 2 729 838 T3

gtttctcaag cgctttcttc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt 6300
 cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc 6360
 aagctgacct tgatTTTTTg tccagtttaa cgaacttcaa gtgctttgtg tccgcttcaa 6420
 acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg 6480
 agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt 6540
 tcgctgagac ggccactccg tcaactgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac 6600
 acccccatgg atccatcctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc 6660
 aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc 6720
 ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc 6780
 cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat 6840
 ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg 6900
 gcgacacctt ttacacggat gattcccgat aactcaaga ccatgctttt caggacagg 6960
 caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg 7020
 atccaaagtc cgaagccctt gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc 7080
 atctggtaa aggtaaggag gtcctagttc ccaaactga caactgcctt gaagctgcca 7140
 gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaac ttgtgacctt acagctaccg 7200
 aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt 7260
 taaactgcta gccgccagcg gcttgaccgg ctgtggccgc gggggcctag ttgtaactga 7320
 aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaactttc acctaggct ctttagacct 7380
 aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc 7440
 gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct 7500
 cctcaaaccc ggacttgaca caacaccgg cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat 7560
 gggcgtgaac ggttctatTTT gggatTTTga aactgcaccc acaaaggtag aactagagtt 7620
 gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact 7680
 cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa 7740
 cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccaaagac accaagtccg caattcatgc 7800
 ggcttgttgc ctgcatccca atggggtcct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac 7860
 cactcttcaa catggtttcg agctttatgt cccactgta cttatagtg tcatggaata 7920
 ccttgattca cgccctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc 7980
 tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctct 8040
 acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttgtaag gcgccaccac tgttccttcc 8100
 atcaacctac cctgccaaga actccatggc aggggtcaat ggccagagggt tcccaacaaa 8160

ES 2 729 838 T3

ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgccc cgtgccgtca aggaaaattg 8220
 gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac 8280
 catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtggtgtcac 8340
 ccaggcgctt atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa 8400
 ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcatcg 8460
 cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg 8520
 tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttggg caacgcagga 8580
 tggcgctttc acaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa 8640
 caccgtctac tcaactgata tttacgcca gcacatgggtg ctttcggcct tgaagatggg 8700
 tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaat 8760
 ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc 8820
 caactacat tggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggcttataaa cggacccaaa 8880
 gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca 8940
 gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgcagaa 9000
 cgcctcagag tattatgctt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga 9060
 ccatgacccc gagtggatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctgccagga 9120
 cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca 9180
 taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgctg catctgcgac gccaaagccg actatgctc 9240
 cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac 9300
 tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg 9360
 ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac 9420
 cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg 9480
 tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg 9540
 agactaccaa gtggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc 9600
 ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccgaa aaaccacctg 9660
 gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatgtt 9720
 tgacatagtc agtgcctta aagtttgag gtattccatc ccaggagcct caggactccc 9780
 ttttccacca cctgccaggt ccgggccgtg ggttaggctc atcgccagcg gacatgtccc 9840
 tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct 9900
 gctttccaaa acacccttg tgtgtttggg tgacctcag caacttcacc cggtcggctt 9960
 tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag 10020

ES 2 729 838 T3

atttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa 10080
 ggccaggaac accagagtgg ttttcaccac cgggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac 10140
 accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac 10200
 cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact 10260
 tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca 10320
 ggagtttttc aacttaacc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga 10380
 tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaag ccctagagac 10440
 aggttcaccc cgatttcgag tatcggaccc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttgttc 10500
 ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta 10560
 cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc 10620
 agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgcc 10680
 aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcaggg tatgtggtcg ggccatccat 10740
 ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg ggggcgagcc 10800
 tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata 10860
 tctcgacgcy gctgaggaag aggcagcgcg agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt 10920
 caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct 10980
 gcctaaagac tctgttgctg tggttggggg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt 11040
 gtgcactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc 11100
 atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatggt cgactgatgg tctggaaagg 11160
 cgccacagcc tatttcagt tggaaaggct gacatggtca gcgctgcccg attatgctag 11220
 gttcattcag ctaccaagc atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac 11280
 agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcgggccc gacctggcag tgacaccgta 11340
 tgattacggt gctcaggtca ttttgacaac agcctggttc gaggacctg ggccgcagtg 11400
 gaagatthtg gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg 11460
 ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg 11520
 tgtacgagaa cccccacag caatttacgg gcgcgcccgt gaccatacgt atcattttgc 11580
 ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccgg ctgcctcctg agcaagtgcc 11640
 gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga 11700
 tgccctcact gagttccttg ttagtgggt tgacattgtc atctttctcg ccatattggt 11760
 tgggttcact gttgcaggct ggttattggt cttccttctc agagtggttt gctccgcggt 11820
 tctccgttgc cgctctgcca ttactcttc cgaactatcg aaggtcctat gagggttgc 11880
 taccactg cagaccgat gtcacacaaat togcagttaa gcaccgctg ggtatacttt 11940

ES 2 729 838 T3

ggcatatgcg agtctcccac ctaattgacg aaatggtctc tcgcccatt taccggacca 12000
 tggaacattc gggcaagcgc gcctggaagc aggttggttag tgaagccact ctcaaaaaac 12060
 tgtcaaggct tgacgtagtc actcatttcc aacacctggc cgcagtggag gctgattctt 12120
 gccgcttcct tagctcacga ctccgcatgc tgaaaaaact tgccgctggc aatgtgagcc 12180
 tggagtacaa cactactttg gaccgcgctg agctcatctt tcccacacca ggtacgaggc 12240
 ccaagttgac cgatttttagg caatggctta tcagcgtgca cgcttccatc ttctcctctg 12300
 tggcttcgctc tgttaccttg ttcacagtgc tttggcttcg aattccagct ctacgctatg 12360
 tttttggttt ccattggccc acggcaaacac atcattcgaa ctaactatca attacactat 12420
 atgtaagcca tgcctacca gtcaagctgc ccaacaaaga ctcgagcctg gccgtaacgt 12480
 gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgctc 12540
 cattccgtcc gggtagcaca acctcaaaact tgagggttat tatgcttggc tggctttttt 12600
 gtccttttcc tacgcggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg 12660
 cgtctttgtg gataagcgc accagttcat ttgcgcgag catgatggac aaaattcaac 12720
 catatctgcc agacacaaca tctccgcgctc gtatgcgggtg tattaccatc atcaaataga 12780
 cgggggcaat tggtttcatt tggaaatggct gcgaccattc ttttctcctt ggctgggtgct 12840
 caacatctca tggttttatga ggcgcttgcg tgcgaagcct gcttctcgac gcatctatca 12900
 gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt 12960
 ttccaatctc acggtagctc ccatttacag ttgatattata acttaacggg ctcatcccaa 13020
 tgtcgtgaag ccgtcggcat tcccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa 13080
 tcgtatttgt acaacgcgga cttgctgatg ctttccgcgt gccttttcta cgcctcggaa 13140
 atgagcgaga aaggcttcaa agtcatcttt gggaaatatt ctggcgctgt ttccgcttgt 13200
 gtaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctcagcagca ccatttggtg 13260
 attgatcaca ttcggttact acacttcttg acaccgtcta cgatgaggtg ggctacaacc 13320
 attgcttgtt tgcttgccat tcttttggcg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt 13380
 tcttgactcc tcaactcttg ttctggtggc tttttttgct gtgtaccggc ttgtcttggg 13440
 cctttgtcga tggcaacgac gacagctoga catcccaata catatataat ttgacgatat 13500
 gcgagctgaa tgggaccgaa tggttgtccg gtcattttga ttgggcagtc gaaacctttg 13560
 tgctttacc agttgccact catatcattt cactgggttt tctcaacaaca agccatttcc 13620
 ttgatcgcct cggtctcggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac 13680
 ttagcagcat gtacggcgtt tgcgccttcg cggcgcttcgt atgttttgtc atccgtgctg 13740
 ctaaaaattg catggcttgc cgctatgccc gcaccgggtt taccaacttc atcgtggacg 13800

ES 2 729 838 T3

accggggaag aatccatcga tggaagtctt caatagtggt ggagaaattg ggcaaagctg 13860
 aagtcggtgg tgacctgtc aacattaagc atgttgtcct cgaaggggtt aaagctcaac 13920
 ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatcccac 13980
 cgccgcacaa aaactcgtgc tggcctttag catcacatat acaccataa tgatatacgc 14040
 ccttaaggtg tcacgcggcc gactcctggg gctgttgcac atcttgatat ttctgaattg 14100
 ttcctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt 14160
 cactctgggg gctgtagtcg cccttttgtg ggggtgtttac agcctcacag agtcatggaa 14220
 gttcatcact tccagatgca gattgtggtg cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc 14280
 ccatcacgta gaaagtgctg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggta accgagcata 14340
 cgctgtgaga aagcccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag 14400
 cctcgtgctg ggcggcaaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg 14460
 ccggtaaaga ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaaggccagc 14520
 cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta 14580
 ggggaggaca ggcaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag 14640
 atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttccct ctgcttgcaa tcgatccaga 14700
 cggttttcaa tcaaggcgca ggaactgctg cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc 14760
 aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat 14820
 ccgccagtca gggtgcaaat taatttgaca gtcaggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg 14880
 cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga 14940
 accatgtgac cgaaattaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 14984

5 <210> 57
 <211> 14984
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> SEQ ID NO:49 con inserto que codifica la SEQ ID NO:54
 <400> 57

ES 2 729 838 T3

atgatgtgta	gggtattccc	cctacataca	cgacactctt	agtgtttgtg	taccttggag	60
gcgtgggtac	agccctgccc	caccctttgg	tccctgttct	agcccgacag	gtacccttct	120
ctctcggggc	gagcgcgccg	cctgctgctc	ccttgccggc	ggaaggacct	cccgagtatt	180
tccggagagc	acctgcttta	cgggatctcc	gccctttaac	catgtctggg	atgttctccc	240
ggtgcatgtg	caccccggct	gcccgggtat	tttggaacgc	cggccaagtc	tattgcacac	300
ggtgtctcag	tgcacggtct	cttctctctc	cagaacttca	ggacacggac	ctcgggtcag	360
ttggcttgtt	tcacaagcct	aaagacaagc	tccattggaa	agttccatt	ggtatcccc	420

ES 2 729 838 T3

aggtggaatg ttctccatct ggggtgttgc ggctgtcaac catttttct ttagcgcgca 480
 tgacctccgg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540
 gtgacggttg ctttaaccct agacacctcc gtgaaactcca agtttacgag cgtgggttga 600
 attggtatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg 660
 tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac 720
 gggcttgctg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacagggtggg 780
 aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggctg atctcgcgat atgtggactc 840
 cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccagggtca 900
 aggtccttgt tcggagcttt cccgcccatc accttgcga ccttgccgat tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgataacggt ttttcttca gcacgtcaca tccttgccgc taccttgttc 1020
 gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg 1080
 aagtgctcag tcgagggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaac aagtggggtg 1140
 tgccctggcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggtcgacc 1200
 ctgatggctc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttgatc aggcacttga 1260
 ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttcgcctaata gtctcttcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatgggtgccg 1380
 ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg caaaagtga gaaagactcg gcttccacc 1440
 tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcggacg 1500
 ggtcttggtg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca 1560
 cgtcccctct gcctcgttac aacaggcccg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg 1620
 ctcaggccat tcaatgttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgcccta 1680
 acgccaata cctcataaaa ctcaacggag ttcattggga ggtagagggtg aggcctggaa 1740
 tggctcctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg 1800
 cgtcgcctta cccggaggac gggttgccta aacgtgcaact tgaggccctg gcgtctgctt 1860
 atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc 1920
 cccaggagt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggct 1980
 tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag 2040
 gggaaattcat ctatactgtt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca 2100
 tggccctcct tgcaaaaatt aaggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg 2160
 agtgcttccc cacggatgtt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag 2220
 accctggcgc tgctgttgtc ctatgtccat cggatgcaaa agaataaag gaaacagccc 2280

ES 2 729 838 T3

ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaagg tccttcaccc tgtggtcctt accgaggaac 2340
 ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt 2400
 ggccaacctt aaccgctacg gcgacccctg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct 2460
 ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc 2520
 gtcttgttga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgcttg 2580
 acgtgcagac ctcgaccag cctttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta 2640
 ccgctctga ccccggttg atccacgta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctogag 2700
 gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg 2760
 tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc ccccatcgat ttgacaactt 2820
 cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaattcagg cgcccgcgtt 2880
 tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa 2940
 agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtcgt gcgaccccag 3000
 ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acaggggtga catgaaaact tggcgtgca 3060
 cctcgagtt ccaagctggt cacattcttg agtccctcaa attcctccct gacatgattc 3120
 aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggctgaagc 3180
 aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaa ccggttgac 3240
 cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg 3300
 ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttga 3360
 aaagtthtat gctctccggc acccgthtctg cggggtccgt tagtcagcgc cttacgacat 3420
 gggthtttga ggttctctcc catctcccag cthttatgct cacactthtc tcgccacggg 3480
 gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgct ctctgctct 3540
 gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtctthtct ggttctgtgc 3600
 ggtgtgttctg thtgggtggt thtggthctt ggatggctth tgcgtgattt thattctcga 3660
 ctccaccoga cccagtcggt tcttcttggtg accacgattc gccggagtgt catgctgagc 3720
 thttggctct tgagcagcgc caactthggg aacctgtgcg cagccttggt gcggggccat 3780
 cgggcctctt atgcgtcatt ctthgcaagt tactcgggtg gtcacgttgt ctctggtht 3840
 thctcctacg tatatgcatg ctgcagatt tggcaathtc thttatttat gtggtgtccc 3900
 aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc 3960
 ttaatgtgtt thctthttctg cgcgccaccc gctcatctct tgtgtccttg tgtgatcgg 4020
 thcaagcgcg aaaaggagth gacccctgct actthggcgac aggcgtggcg ggggtgctgg 4080
 gtggtgagag ccctattcat caatcacacc aaaaaccgat agcttatgcc aactthgatg 4140
 aaaagaagat atccgcccag acggtgattg ctgtcccgta tgatcctagt caggccatta 4200

ES 2 729 838 T3

aatgcctgaa agttttgcag gcaggagggg ctattgtgga ccagcctacg cccgaggtcg 4260
tccgtgtgtc tgagattccc ttctcggccc cattttttcc gaaggtccca gtcaaccag 4320
actgcagggt tgtggtagat tcggacactt ttgtggctgc ggtccgctgc ggttattcga 4380
cagcacaact ggtccttggg cggggcaact ttgccaaagct aaatcagacc cccctcagga 4440
actctgtccc caccaaaaca actggtgggg cctcatacac ccttgccgtg gccaggtat 4500
ctgtgtggac tcttgttcat ttcatacctc gcctttgggt aacgtcacct caagtgtgtg 4560
gtcgagggac ctctgaccgg tgggtttcga accctttttc gtatcctact tatggccccg 4620
gagttgtgtg ttctctcga ctctgcgtgt ctgccgacgg agttaccctg ccattgttct 4680
cagccgttgc ccatctttcc ggtagagagg tggggatttt tattttgggtg cttgcctcct 4740
tgggcgcttt agcccaccgc ttggctctta aggcagacat gtcaatggtc tttttggcgt 4800
tttgtgctta cgcctggccc atgagctcct ggttaatttg cttctttcct atgctcttga 4860
ggtgggtaac cttcatcct ctcaactatgc tttgggtgca ctcatttttg gtgttttgcc 4920
taccagctgc cggcgttctc tcgctgggaa taaccggtct tctttgggca gttggccggt 4980
tcaccaggt tgccggaatt atcacacctt atgacatcca ccagtatacc tccggaccac 5040
gtggtgcagc tgctgtagca acggtccag aaggtactta catggcggcc gttcggagag 5100
ccgctttgac tggacggact ttgatcttca caccatctgc agtcggatcc cttcttgaag 5160
gtgctttcag aactcaaaag ccctgcctta acaccgtgaa tgtcgtaggc tcttcccttg 5220
gttctggagg agttttcacc attgatggca gaagagtcac cgtcactgcc acccatgtgt 5280
tgaatggtaa cacagccagg gtcactggtg attcctacaa ccgcatgcac acgttcaata 5340
ctaattggta ttatgcctgg tcccattgctg atgactggca aggcggttgc cctatgggta 5400
agatcgctaa ggggatcgc ggtcgtgcct actggcaaac gtcaaccgga gtcgaacctg 5460
gcatcatggg ggaaggattc gccttctgtt tcaactaactg tggcgactca gggtcacctg 5520
tcatttcaga agctggtgac cttattggag tccataccgg ttcaaacaaa ctcggttctg 5580
gtcttgtgac aaccctgaa ggggagacct gctccatcaa ggaaactagg ctctctgacc 5640
tttctagaca ttttgcaggt ccaagcgtcc ctcttgggga cattaagttg agcccagcca 5700
tcatccctga tgtgacaact attccgagtg acttggcatc gtccttctgt tctgtccccg 5760
tgatggaagg tggcctctca actgtccagc ttttgtgcgt ctttttctt ctctggcgca 5820
tgatgggcca tgcctggaca cccattgttg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc 5880
tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgcaact ctttgtactt gcatgggcca 5940
ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggctctc aaccgcaaca 6000
ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga 6060

ES 2 729 838 T3

cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgccc 6120
 ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtgggctc catgccctcg 6180
 gcgtaattht gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctgggtt ggtgatggga 6240
 gtttctcaag cgctttcttc ctacggattt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt 6300
 cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc 6360
 aagctgacct tgatthtttg tccagthtaa cgaacttcaa gtgctthtggt tccgcttcaa 6420
 acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg 6480
 agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt 6540
 tcgctgagac ggccactcog tcaactgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac 6600
 acccccatgg atccatcctc gacattaatg tggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc 6660
 aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc 6720
 ccgtggatac cttgaccgggt atcccacttc agacgccaac cccactthtt gaaaatggcc 6780
 cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat 6840
 ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg 6900
 gcgacacctt ttacacggat gattcccgat aactcaaga ccatgcttht caggacaggt 6960
 caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg 7020
 atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc 7080
 atctggtcaa aggtaaggag gtcctagttc ccaaacctga caactgcctt gaagctgcca 7140
 gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaac ttgtgacctt acagctaccg 7200
 aagtgagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt 7260
 taaactgcta gccgccagcg gcttgacctg ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga 7320
 aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaacttht accttaggct ctttagacct 7380
 aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc 7440
 gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct 7500
 cctcaaaccg ggacttgaca caacaccggc cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat 7560
 gggcgtgaac ggttctattht gggatthtga aactgcacct acaaaggtag aactagagtt 7620
 gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt caggcgcggg gacgccccta acctccaact 7680
 cccctacaag cthttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa 7740
 cactaggttht ggagatthac cttacaaaac tccccaaagc accaagtccg caattcatgc 7800
 ggcttgttgc ctgcatccca atggggctct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac 7860
 cactcttcaa catggthtctg agctthtatgt cccactgta ccttatagtg tcatggaata 7920
 ccttgattca cgcctgaca cccctthttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc 7980

ES 2 729 838 T3

tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctcct 8040
 acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttggttaag gcgccaccac tgttccttcc 8100
 atcaacctac cctgccaaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa 8160
 ggatgtccag agcataacctg aaattgatga aatgtgcgcc cgtgccgtca aggaaaattg 8220
 gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaaccta aaactagaac 8280
 catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtgggtgcac 8340
 ccaggcgctt atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa 8400
 ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg 8460
 cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg 8520
 tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctggtgccat gaccttgtgg caacgcagga 8580
 tggcgctttc acaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa 8640
 caccgtctac tcaactgataa tttacgcccga gcacatgggtg ctttcggcct tgaagatggg 8700
 tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaaat 8760
 ccagcccattg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc 8820
 caactacatg tgggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa 8880
 gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca 8940
 gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttgca tatcatatga aggcgcagaa 9000
 cgcctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga 9060
 ccatgacccc gagtggatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctcgccagga 9120
 cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca 9180
 taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgcg catctgcgac gccaaagccg actatgctc 9240
 cgcctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac 9300
 tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg 9360
 ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac 9420
 cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg 9480
 tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg 9540
 agactaccaa gtgggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc 9600
 ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg 9660
 gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatggt 9720
 tgacatagtc agtgccttta aagtttgag gtattccatc ccaggagcct caggactccc 9780
 tttccacca cctgccaggt ccgggccgtg ggttaggctc atcgccagcg gacatgtccc 9840

ES 2 729 838 T3

tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagc atattgcaat catctagaca ttctaaggct 9900
 gctttccaaa acacccttg tgtgtttggg tgaccttcag caacttcacc cggtcggctt 9960
 tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag 10020
 atttggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa 10080
 ggccaggaac accagagtgg tttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac 10140
 accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac 10200
 cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact 10260
 tntagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca 10320
 ggagtttttc aacttaacc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga 10380
 tgagctggtt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac 10440
 aggttcaccc cgatttcgag tatcggaccc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttggtc 10500
 ggccagtcta gaagggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta 10560
 cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc 10620
 agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgcc 10680
 aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cgggtgcaggg tatgtggtcg ggccatccat 10740
 ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg gggcgagcc 10800
 tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata 10860
 tctcgacgcy gctgaggaag aggcagcagc agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt 10920
 caaagcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggctcct 10980
 gcctaaagac tctgttgctg tggttgggtg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt 11040
 gtgactctc accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc 11100
 atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatggt cgactgatgg tctggaaagg 11160
 cgccacagcc tatttccagt tgggaagggt gacatggtca gcgctgcccg attatgctag 11220
 gttcattcag ctacccaagg atgccgttgt gtacatogat ccgtgtatag ggccggcaac 11280
 agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcgggccc gacctggcag tgacaccgta 11340
 tgattacggt gctcaggtca ttttgacaac agcctggttc gaggaccttg ggccgcagtg 11400
 gaagattttg gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg 11460
 ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg 11520
 tgtacgagaa cggccacacg caatttacgg gcgcgcccgt gaccatacgt atcattttgc 11580
 ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccgg ctgcctcctg agcaagtgcc 11640
 gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga 11700
 tgccttcaact gagttccttg ttagtgtggt tgacattgtc atctttctcg ccatattggt 11760

ES 2 729 838 T3

tgggttcact	gttgcaggct	ggttattggt	cttccttctc	agagtggttt	gctccgcggt	11820
tctcogttcg	cgctctgcca	ttcactcttc	cgaactatcg	aaggctctat	gagggcttgc	11880
taccaactg	cagaccggat	gtcccacaat	tcgcagttaa	gcaccgcttg	ggtatacttt	11940
ggcatatgcg	agtctcccac	ctaattgacg	aaatgggtctc	tcgccgcatt	taccggacca	12000
tggaacattc	gggtcaagcg	gcctggaagc	aggttgttag	tgaagccact	ctcacaaaac	12060
tgtcaaggct	tgacgtagtc	actcatttcc	aacacctggc	cgcagtgag	gctgattctt	12120
gccgcttct	tagctcacga	ctcgcgatgc	tgaaaaacct	tgccgttggc	aatgtgagcc	12180
tggagtacaa	cactactttg	gaccgcgctt	agctcatctt	tcccacacca	ggtacgaggc	12240
ccaagttgac	cgatttttag	caatggctta	tcagcgtgca	cgcttccatc	ttctcctctg	12300
tggcttcgtc	tgttaccttg	ttcacagtgc	tttggcttcg	aattccagct	ctacgctatg	12360
tttttggttt	ccattggccc	acggcaacac	atcattcgaa	ctaactatca	attacactat	12420
atgtaagcca	tgccctacca	gtcaagctgc	ccaacaaaga	ctcgagcctg	gccgtaacgt	12480
gtggtgcaaa	atagggcacg	acaggtgtga	ggaacgtgac	catgatgagt	tgtcaatgtc	12540
cattcogtcc	gggtacgaca	acctcaaaact	tgagggttat	tatgcttggc	tggttttttt	12600
gtccttttcc	tacgcggccc	aattccatcc	ggagctgttc	ggaataggaa	acgtgtcgcg	12660
cgtctttgtg	gataagcgac	accagttcat	ttgcgccgag	catgatggac	aaaattcaac	12720
catatctgcc	agacacaaca	tctccgcgtc	gtatgcggtg	tattaccatc	atcaaataga	12780
cgggggcaat	tggtttcatt	tggaatggct	gcgaccattc	ttttcctcct	ggctgggtct	12840
caacatctca	tggtttctga	ggcgttcgcc	tgcaagccct	gcttctcgac	gcatctatca	12900
gatattaaga	ccaacacgac	cgcggctgcc	ggtttcatgg	tccttcagaa	catcaattgt	12960
ttccaatctc	acggtagctc	ccatttacag	ttgatttata	agttaacggg	ctcatcccaa	13020
tgtcgtgaag	ccgtcggcat	tccccagtac	atcacgataa	cggctaattgt	gaccgatgaa	13080
tcgtatttgt	acaacgcgga	cttgctgatg	ctttccgcgt	gccttttcta	cgcctcggaa	13140
atgagcgaga	aaggcttcaa	agtcatcttt	gggaatattt	ctggcgttgt	ttccgcttgt	13200
gtaatttca	cagattatgt	ggcccatgtg	acccaacaca	ctcagcagca	ccatttggtg	13260
attgatcaca	ttcggttact	acacttcttg	acaccgtcta	cgatgaggtg	ggctacaacc	13320
attgcttggt	tgcttgccat	tcttttggcg	gtatgaaatg	ttcttgcaag	ttggggcatt	13380
tcttgactcc	tcactcttgc	ttctgggtggc	tttttttgc	gtgtaccggc	ttgtcttgg	13440
cctttgtoga	tggcaacgac	gacagctcga	catcccaata	catatataat	ttgacgatat	13500
gcgagctgaa	tgggaccgaa	tggttgtccg	gtcattttga	ttgggcagtc	gaaaccttgc	13560
tgcctttacc	agttgccact	catatcattt	cactgggttt	tctcacaaca	agccatttcc	13620

ES 2 729 838 T3

ttgatgcgct cggctctcggc gctgtgtccg ccacaggatt cattggcgag cggtatgtac 13680
 ttagcagcat gtacggcgtt tgcgccttcg cggcgttcgt atgttttgtc atccgtgctg 13740
 ctaaaaattg catggcttgc cgctatgcc gcacccgggt taccaacttc atcgtggacg 13800
 accggggaag aatccatcga tggaaagtctt caatagtggg ggagaaattg ggcaaagctg 13860
 aagtcggtgg tgaccttgtc aacattaagc atgttgtcct cgaaggggtt aaagctcaac 13920
 ctttgacgag gacttcggct gagcaatggg aagcctagac gacttttgca acgatcccac 13980
 cgccgcacaa aaactcgtgc tggcctttag catcacatat acaccataa tgatatacgc 14040
 ccttaagggtg tcacgcggcc gactcctggg gctgttgcac atcttgatat ttctgaattg 14100
 ttcctttact tttgggtaca tgacatatgt gcattttcaa tccaccaacc gtgtcgcatt 14160
 cactctgggg gctgtagtcg cccttttgtg ggggtgtttac agcctcacag agtcatggaa 14220
 gttcatcact tccagatgca gattgtggtt cctaggccgg cgatacattc tggcccctgc 14280
 ccatcacgta gaaagtgtg caggcctcca ttcaatccca gcgtctggta accgagcata 14340
 cgctgtgaga aagcccggac taacatcagt gaacggcact ctagtacctg ggcttcggag 14400
 cctcgtgctg ggcggcaaac gagctgttaa acgaggagtg gttaacctcg tcaagtatgg 14460
 ccggtaaaga ccagagccag aagaaaagaa gaaatgcagc tccgatgggg aaagccagc 14520
 cagtcaatca actgtgccag ttgctgggta caatgataaa gtcccagcgc cagcaatcta 14580
 ggggaggaca ggccaaaaag aagaagcctg agaagccaca ttttccccta gctgctgaag 14640
 atgacattcg gcaccatctc acccaggccg aacgttcctt ctgcttgcaa tcgatccaga 14700
 cggctttcaa tcaaggcgca ggaactgctg cgctttcatc cagcgggaag gtcagtttcc 14760
 aggttgagtt catgctgccg gttgctcata cagtgcgcct gattcgcgtg acttctacat 14820
 ccgccagtca gggtgcaaat taatttgaca gtcagggtgaa tggccgcgat tgacgtgtgg 14880
 cctctaagtc acctattcaa ttagggcgat cacatggggg tcaaacttaa ttaggcagga 14940
 accatgtgac cgaaattaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa 14984

<210> 58
 <211> 14984
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> SEQ ID NO: 48 con eliminación que codifica la proteína ORF4 con eliminación de 14 aa (aa 56-69), en donde se incluye el inserto que codifica la SEQ ID NO: 55

10

<400> 58

atgatgtgta gggatttccc cctacataca cgacactctt agtgtttgtg taccttgag 60
 gcgtgggtac agccctgcc caccctttgg tccctgttct agcccagacag gtacccttct 120
 ctctcggggc gagecgcgcg cctgctgctc ccttgccggc ggaaggacct cccgagtatt 180

ES 2 729 838 T3

tccggagagc acctgcttta cgggatctcc gccctttaac catgtctggg atgttctccc 240
 ggtgcatgtg caccocggct gcccggtat tttggaacgc cggccaagtc tattgcacac 300
 ggtgtctcag tgcacggtct cttctctctc cagaacttca ggacacggac ctccgtgcag 360
 ttggcttgtt tcacaagcct aaagacaagc tccattggaa agttcccatt ggtatcccc 420
 aggtggaatg ttctccatct ggggtgtgct ggctgtcaac catttttcct ttagcgcgca 480
 tgacctccgg caatcacaac ttccttcaac gactcgtgaa ggttgctgat gtattgtacc 540
 gtgacggttg cttaaccct agacacctcc gtgaactcca agtttacgag cgtggttgca 600
 attggtatcc gattacgggg cctgtgcctg ggatggctgt gtacgcgaac tccatgcacg 660
 tgtccgacca accgttccct ggtgccactc atgtgttaac aaattcccct ttgcctcaac 720
 gggcttgtcg gcagccgttc tgtccgttcg aagaggccca ttctagcata tacaggtggg 780
 aaaaatttgt aatttttatg gattcctcct ccgacggtcg atctcgcag atgtggactc 840
 cggaatccga tgactccacg gctttggaag ttctgccgcc cgagctagaa caccagggtca 900
 aggtccttgt tcggagcttt cccgccatc accttgtcga ccttgccgat tgggagctca 960
 ctgagtcccc tgataacggt ttttccttca gcacgtcaca tccttgccggc taccttgttc 1020
 gggacccggc tgtatccgaa ggcaagtgtt ggctttcctg ctttttgagc cagtcagccg 1080
 aagtgtctcag tcgcgaggcg catctggcta ccgcctatgg ttaccaaac aagtggggtg 1140
 tgccctggcaa gtacatccag cgcagacttc aagttcacgg tctccgtgct gtggctcacc 1200
 ctgatgttcc cattcacgtt gaagcattgt cttgccccca gtcttgatc aggcacttga 1260
 ccctgaatga tgatgtcacc ccgggattcg ttcgccta atgtctctcgc attgtgccga 1320
 acacagagcc taccacacac cggatctttc gttttggagt gcacaagtgg tatgggtgccg 1380
 ccggcaaacg ggcccgtggc aagcgtgccg ccaaaagtga gaaagactcg gcttccaccc 1440
 tcaaggttgc ccgaccgact tccaccagtg gaatcgtcac ctactcccca cctgcggacg 1500
 ggtcttgtgg ttggcatgcc cttgccgcca tactgaaccg gatgattaat aatgacttca 1560
 cgtcccctct gcctcgttac aacaggcccg aggacgattg ggcttctgat ggtgaccttg 1620
 ctcaggccat tcaatgtttg caactacctg ccgccatagc tcggaaccgc gcctgccta 1680
 acgcaaata cctcataaaa ctcaacggag ttcattggga ggtagagggtg aggcctggaa 1740
 tggctcctcg ctccctctct cgtgagtgcg ttgttggcgt ctgctctgaa ggctgtgtcg 1800
 cgtcgcctta cccggaggac gggtgccta aacgtgcact tgaggccctg gcgtctgctt 1860
 atagactgcc ttcagactgt gtttgtgatg gtattattga cttccttgcc aatccacctc 1920
 cccaggagtt ctggactctt gacaaaatgt tgacttcccc gtcaccggag cagtccggt 1980
 tctctagtct gtataaattg ttgttagaga tcttgccgca gaaatgcgga tccacagaag 2040

ES 2 729 838 T3

gggaattcat ctatactggt gagaggatgt tgaaggattg tccgagctcc aaacaggcca 2100
 tggccctcct tgcaaaaatt aaggtcccat cctcaaaggc cccatccgtg actctgaacg 2160
 agtgcttccc cacggatggt ccagtcaact ctgagttaat atcttgggaa gagcccaaag 2220
 accctggcgc tgctgttgtc ctatgtccat cggatgcaaa agaatactag gaaacagccc 2280
 ctgaagaagc tcaagcgaga aaccgtaag tccctcacc tgtggtcctt accgaggaac 2340
 ttagcgagca acaggtgcag gtggttgagg gtgatcagga tatgccactg gatttgactt 2400
 ggccaacctt aaccgctacg gcgacccctg ttagagggcc ggtaccggac aatttgagct 2460
 ctggcattgg tgcccagccc gctaccgttc aagaactcat tctggcgagg cctgcacccc 2520
 gtcttggtga gcgctgtggc acggagtcga acggcagcag ttcatttctg gatttgacctg 2580
 acgtgcagac ctccgaccag ccttagacc tgtccctggc cgcgtggcct gtaagggcta 2640
 ccgcgtctga ccccggttgg atccacgta ggcgtgagcc tgtctttgtg aagcctcgag 2700
 gtgttttctc tgatggcgag tcggcccttc agttcggaga gctttccgaa gccagttctg 2760
 tcgtcgatga ccggacaaaa gaagctccgg tggttgacgc cccatcgat ttgacaactt 2820
 cgaacgagac gctctctggg tctgaccctt ttgaattcgc caaattcagg cgcgccggtt 2880
 tctccgcgca agctttaatc gaccgaggtg gtccgcttgc cgatgttcat gcaaagataa 2940
 agagtcgggt atatgaacaa tgccttcaag cttgtgaacc tggtagtctg gcgaccccag 3000
 ccaccaagaa gtggctcgac aaaatgtggg acaggggtgga catgaaaact tggcgtgca 3060
 cctcgcagtt ccaagctggg cacattcttg agtccctcaa attcctccct gacatgattc 3120
 aagacacacc gcctcctggt cccaggaaga accgagctgg tgacagtgcc ggcctgaagc 3180
 aactggtggc gcagtgggat aggaaatcga gtgtgacacc cccacaaaa ccggttgac 3240
 cggtgcttga ccaggccgtc cctctgccta tggacatcca gcaaggagat gccatctccg 3300
 ctgacaagcc accccattcg caaaaccctt ctagtcaagt agatgtgggt ggaggttggg 3360
 aaagttttat gctctccggc acccgtttcg cggggtccgt tagtcagcgc cttacgacat 3420
 gggtttttga ggttctctcc catctcccag cttttatgct cacacttttc tcgccacggg 3480
 gctctatggc tccaggtgat tggctgtttg caggtgctgt tctacttgc ctctgctct 3540
 gccgttctta cccaatactc ggatgccttc ccttattggg tgtcttttct ggttctgtgc 3600
 ggtgtgttcg tttgggtggt tttggttctt ggatggcttt tgctgtattt ttattctcga 3660
 ctccaccoga cccagtcggg tcttcttctg accacgattc gccggagtgt catgctgagc 3720
 ttttgctct tgagcagcgc caactttggg aacctgtgcg cagccttctg gtcggggccat 3780
 cgggcctctt atgcgtcatt cttggcaagt tactcgggtg gtcacgttct ctctggtttg 3840
 ttctcctacg tatatgcatg ctccgagatt tggcaatttc tcttatttat gtgggtgtccc 3900
 aagggcgttg tcacaagtgt tggggaaagt gtataaggac ggctcctgca gaagtggccc 3960

ES 2 729 838 T3

ttaatgtggt	tcotTTTTcg	cgcgccaccc	gctcatctct	tgtgtccttg	tgtgatcggg	4020
tccaagcgc	aaaaggagtt	gaccccgTgc	acttggcgac	aggctggcgc	gggtgctggg	4080
gtggtgagag	ccctattcat	caatcacacc	aaaaaccgat	agcttatgcc	aacttgatg	4140
aaaagaagat	atccgcccag	acggtgattg	ctgtcccgtA	tgatcctagt	caggccatta	4200
aatgcctgaa	agTTTTgcag	gcaggagggg	ctattgtgga	ccagcctacg	cccgaggtcg	4260
tccgtgtgtc	tgagattccc	ttctcggccc	cattTTTTcc	gaaggTcca	gtcaaccag	4320
actgcagggt	tgtggtagat	tccgacactt	ttgtggctgc	ggTccgctgc	ggttattcga	4380
cagcacaact	ggTccttggt	cggggcaact	ttgccaagct	aaatcagacc	cccctcagga	4440
actctgtccc	cacaaaaaca	actggtgggg	cctcatacac	ccttgccgtg	gcccaggtat	4500
ctgtgtggac	tcttgttcat	ttcatcctcg	gcctttgggt	aacgtcacct	caagtgtgtg	4560
gtcgagggac	ctctgacccg	tggtgttcga	accTTTTtc	gtatcctact	tatggccccg	4620
gagttgtgtg	ttcctctcga	ctctgcgtgt	ctgccgacgg	agttaccctg	ccattgttct	4680
cagccgttgc	ccatctttcc	ggtagagagg	tggggatttt	tattttgggtg	cttgcctcct	4740
tgggcgcttt	agcccaccgc	ttggctctta	aggcagacat	gtcaatggTc	TTTTTggcgt	4800
tttTgtctta	cgcctggccc	atgagctcct	ggTtaatttg	cttctttcct	atgctcttga	4860
ggTgggtaac	ccttcatcct	ctcactatgc	tttgggtgca	ctcatttttg	gtgttttgcc	4920
taccagctgc	cggcgTtctc	tccgtgggaa	taaccggTct	tctttgggca	gttggccgTt	4980
tcaccaggt	tgccggaatt	atcacacctt	atgacatcca	ccagtatacc	tccggaccac	5040
gtggtgcagc	tgctgtagca	acggctccag	aaggTactta	catggcggcc	gttcggagag	5100
ccgctttgac	tggacggact	ttgatcttca	caccatctgc	agTccgatcc	cttcttgaag	5160
gtgctttcag	aactcaaaag	ccctgcctta	acaccgtgaa	tgTcgtaggc	tcttcccttg	5220
gttctggagg	agTTTTcacc	attgatggca	gaagagTcat	cgtcactgcc	accatgtgt	5280
tgaatggtaa	cacagccagg	gtcactggTg	attcctacaa	ccgcatgcac	acgttcaata	5340
ctaatggTga	ttatgcctgg	tcccatgctg	atgactggca	aggcgTtgcc	cctatggTta	5400
agatcgctaa	ggggTatcgc	ggTcgtgcct	actggcaaac	gtcaaccgga	gtcgaacctg	5460
gcatcatggg	ggaaggattc	gccttctgtt	tactaactg	tggcgactca	gggtcacctg	5520
tcatttcaga	agctggTgac	cttattggag	tccataccgg	ttcaaaaaa	ctcggttctg	5580
gtcttTgtgac	aaccctgaa	ggggagacct	gctccatcaa	ggaaactagg	ctctctgacc	5640
tttctagaca	TTTTgcaggT	ccaagcgtcc	ctcttgggggA	cattaagTtg	agcccagcca	5700
tcatccctga	tgtgacaact	attccgagTg	acttggcatc	gctccttgct	tctgtccccg	5760
tgatggaagg	tggcctctca	actgtccagc	TTTTgtgcgt	cttttTcctt	ctctggcgca	5820

ES 2 729 838 T3

tgatgggcca tgcctggaca cccattggtg ccgtaggctt ctttttgctg aatgaaattc 5880
 tcccagcagt cttggtccga gctgtgttct cttttgcaact ctttgtactt gcatgggcca 5940
 ccccctggtc ggcacaagtg ttgatgatta gactcctcac ggcggtctc aaccgcaaca 6000
 ggttgtccct ggcgttctac gcattcggag gtgtcgttgg cctggccaca gaaatcggga 6060
 cttttgctgg tggatggcct gaactgtccc aagccctctc gacatactgc ttctgcccc 6120
 ggttccttgc tgtgactagt tatgtcccca ccatcatcat cgggtggctc catgccctcg 6180
 gcgtaatttt gtggttattc aaataccgat gcctccacaa catgctgggtt ggtgatggga 6240
 gtttctcaag cgctttctc ctacggtatt ttgctgaggg taatcttagg aaaggcgtgt 6300
 cgcagtcctg tggcatgaat aacgaatccc tgacagctgc tttggcttgc aagttgtcgc 6360
 aagctgacct tgattttttg tccagttta cgaacttcaa gtgcttttg tccgcttcaa 6420
 acatgaaaaa tgcagctggc caatacatcg aggcggcgta tgctagagct ctgcgtcagg 6480
 agctggcctc cttggttcag gttgacaaga tgaaaggagt attggccaag ctcgaggctt 6540
 tcgctgagac ggccactccg tcacttgaca caggggacgt gattgttctg cttgggcaac 6600
 acccccatgg atccatcctc gacattaatg tgggggggtga aaggaaaact gtgtctgtgc 6660
 aagaaacacg atgcctgggt ggttccaaat tcagtgtctg cactgtcgtg tccaacacgc 6720
 ccgtggatac cttgaccggt atcccacttc agacgccaac cccacttttt gaaaatggcc 6780
 cgcgccatcg cagcgaggac gacgacctca aagttgagag aatgaaaaaa cactgtgtat 6840
 ccctcggctt ccacaaaatc aatggtaaag tttactgcaa aatttgggac aagtctaacg 6900
 gcgacacctt ttacacggat gattcccgat aactcaaga ccatgctttt caggacaggt 6960
 caaccgacta tagagacagg gattatgaag gtgtacagac cgcccccaa cagggattcg 7020
 atccaaagtc cgaagcccct gttggcactg ttgtaatcgg tggcattacg tataacaggc 7080
 atctggtcaa aggtaaggag gtccctagttc ccaaactga caactgcctt gaagctgcca 7140
 gactgtccct tgagcaagct cttgctggga tgggccaac ttgtgacctt acagctaccg 7200
 aagtggagaa actaaagcgc atcattagtc aactccaagg tctgaccact gaacaggctt 7260
 taaactgcta gccgccagcg gcttgaccgg ctgtggccgc ggcggcctag ttgtaactga 7320
 aacggcggta aaaatcgtaa aataccacag cagaacttcc accttaggct ctttagacct 7380
 aaaagtcacc tccgaggtgg aggtgaagaa atcaactgag caggggcacg ctgtcgtggc 7440
 gaacttatgt tccggtgtcg tcttgatgag gcctcaccca ccgtcccttg ttgacgttct 7500
 cctcaaaccg ggacttgaca caacaccgg cattcaacca gggcatgggg ccgggaatat 7560
 gggcgtgaac ggttctatth gggatthtga aactgcaccc acaaaggtag aactagagtt 7620
 gtccaagcaa ataatccaag catgtgaagt cagggcgggg gacgccccta acctccaact 7680
 cccctacaag ctttatcctg tcagggggga ccccgagcgg cgtaaaggtc gccttgtcaa 7740

ES 2 729 838 T3

cactaggttt ggagatttac cttacaaaac tccccaaagac accaagtccg caattcatgc 7800
 ggcttgttgc ctgcatccca atggggctct cgtgtctgat ggcaaatcca cgctgggtac 7860
 cactcttcaa catggtttcg agctttatgt cccactgta ccttatagtg tcatggaata 7920
 ccttgattca cgccctgaca ccccttttat gtgtactaaa catggcactt ccaaggctgc 7980
 tgcagaggac ctccaaaaat atgacctatc cactcaaggg tttgtcttgc ctggggctct 8040
 acgcctagtg cgcaggttca tctttagcca tgttggtaag gcgccaccac tgttccttcc 8100
 atcaacctac cctgccaaga actccatggc aggggtcaat ggccagaggt tcccaacaaa 8160
 ggatgtccag agcatacctg aaattgatga aatgtgccc cgtgccgtca aggaaaattg 8220
 gcagactgtg acaccttgca ccctcaaaaa acagtactgt tccaaacctt aaactagaac 8280
 catcctaggt accaacaact tcatagcctt ggctcacagg tcagcactca gtgggtgtcac 8340
 ccaggcgttc atgaagaagg cctggaagtc cccaattgcc ttggggaaaa acaagtttaa 8400
 ggaattgcat tgcactgtcg ccggcagatg ccttgaggct gacctggctt cctgcgatcg 8460
 cagcaccccc gccattgtga ggtggtttgt tgccaacctc ctgtatgaac ttgcaggatg 8520
 tgaagagtac ttgcctagct acgtgctcaa ctgttgccat gaccttgtgg caacgcagga 8580
 tggcgctttc aaaaaacgcg gtggcctgtc gtccggggac cccgtcacca gtgtgtccaa 8640
 cacogtctac tcaactgataa tttacgcca gcacatggtg ctttcggcct tgaagatggg 8700
 tcatgaaatt ggtctcaagt tccttgagga acagctcaaa tttgaggacc ttcttgaat 8760
 ccagcccatg ttagtgtatt ctgatgacct cgtcttgtat gcggaaagac ccacttttcc 8820
 caactaccat tgggtgggtcg agcatcttga cctgatgttg ggctttaaaa cggacccaaa 8880
 gaaaactgtc ataactgata aaccagttt tctcggctgc agaattgaag caggacggca 8940
 gttagtcccc aatcgcgacc gtattctggc tgctcttga tatcatatga aggcgagaa 9000
 cgctcagag tattatgcgt ccgctgccgc aattctgatg gattcgtgtg cttgcattga 9060
 ccatgacccc gagtggtatg aggatcttat ctgcggcatc gcccggtgtg ctcgccagga 9120
 cggttaccgt tttccaggcc cggcattttt catgtccatg tgggagaagc tgaaaagtca 9180
 taatgaaggg aagaaatgcc gtcactgccc catctgccc gccaaagccg actatgctc 9240
 cgctgtgga cttgatttgt gtttgttcca ttcacacttt catcaacact gccagtcac 9300
 tctgagctgt ggccaccatg ccggttcaaa ggaatgttcg cagtgtcagt cacctgtcgg 9360
 ggctggcaaa tcccccttg acgctgtgct gaaacaaatc ccgtacaaac ctctcgtac 9420
 cattatcatg aaggtggaca acaaaacaac gacccttgac ccgggaagat atcagtcccg 9480
 tcgaggtctt gttgcagtca aaagaggtat tgcaggtaat gaggttgatc tttctgatgg 9540
 agactaccaa gtgggtgcctc ttttgccgac ttgcaaagac ataaacatgg tgaaggtggc 9600

ES 2 729 838 T3

ttgcaacgta ctactcagca agtttatagt agggccgcca ggttccggaa aaaccacctg	9660
gctactgaac caagtccagg acgatgatgt catttacaca cctactcatc agacaatgtt	9720
tgacatagtc agtgctctta aagtttgag gtattccatc ccaggagcct caggactccc	9780
ttttccacca cctgccaggt ccgggcccgtg ggtaggctc atcgccagcg gacatgtccc	9840
tggccgagtg tcatatctcg atgaggcagg atattgcaat catctagaca ttctaaggct	9900
gctttccaaa acacccttg tgtgtttggg tgacctcag caacttcacc cggtcggctt	9960
tgattcctat tgttatgtgt tcgatcagat gcctcagaag cagctgacca ccatttatag	10020
atgtggccct aacatctgtg cagccatcca gccttgttac agggagaaac ttgaatccaa	10080
ggccaggaac accagagtggt ttttcaccac ccggcctgtg gcctttggtc aggtcctgac	10140
accgtaccac aaagatcgta ccggctctgc aataactata gattcatccc agggggcgac	10200
cttcgacatt gtgacattgc atctaccatc gccaaagtcc ctaaacaat cccgagcact	10260
tgtagccatc actcgggcaa gacatgggtt gttcatttat gaccctcatg accaactcca	10320
ggagtttttc aacttaacc ccgagcgcac tgattgtaac cttgcgttca gccgtgggga	10380
tgagctgggt gttttgaatg tggataatgc ggtcacaact gtagcgaagg ccctagagac	10440
aggttcacc cgatttcgag tatcggacc gaggtgcaag tctctcttag ccgcttgttc	10500
ggccagtcta gaaggagct gcatgccact accacaagta gcacataacc tggggtttta	10560
cttttccccg gacagcccag cttttgcacc cctgccaaaa gagctggcgc cacattggcc	10620
agtggtcacc caccagaata atcgagcgtg gcctgatcga cttgtcgcta gtatgcgccc	10680
aattgatgcc cgctacagca agccaatggt cggcgcaggg tatgtggtcg ggccatccat	10740
ttttcttggc actcctggtg tgggtgcata ctatctcaca ttatacatcg gggcgagcc	10800
tcaggccctg ccagaaacac tcgtttcaac aggacgtata gccacagatt gtcgggaata	10860
tctcgacgcg gctgaggaag aggcagcag agaacttccc cacgcattta ttggcgatgt	10920
caaaggcact acgatcgggg ggtgtcacca cattacatcg aaatacctac ctaggtccct	10980
gcctaaagac tctgttgctg tggttggggg gagttcgccc ggtagggctg ctaaagccgt	11040
gtgcaactct accgatgtgt acctccccga actccgacca tatttgcaac cggagacggc	11100
atcaaaatgc tggaaactta aactggattt cagggatgtt cgactgatgg tctggaaagg	11160
cgccacagcc tatttccagt tggaagggct gacatggtca gcgctgccc attatgctag	11220
gttcattcag ctaccaaggt atgccgttgt gtacatcgat ccgtgtatag ggccggcaac	11280
agccaatcgc aaggttgtgc gaaccacaga ctggcgggcc gacctggcag tgacaccgta	11340
tgattacggt gtcaggtca ttttgacaac agcctggttc gaggacctg ggccgagtg	11400
gaagattttg gggttgcagc ctttcagacg aacatttggc tttgagaaca ctgaagattg	11460
ggcaattctc gcacgccgta tgaatgacgg caaagattac actgactata attggcattg	11520

ES 2 729 838 T3

tgtacgagaa cgccacacg caatttacgg gcgcgcccgt gaccatacgt atcattttgc 11580
 ccttggcact gaactgcaag tagagctggg cagaccccgg ctgcctcctg agcaagtgcc 11640
 gtgaacgcgg agtgatgcaa tgggtttact gtggagtaaa atcagtcagt tgttcgtgga 11700
 tgccttcact gaggttccttg ttagtgtggg tgacattgtc atctttctcg ccatattggt 11760
 tgggttcact gttgcaggct ggttattggg cttccttctc agagtggttt gctccgcggt 11820
 tctccgttcg cgctctgcca ttcactcttc cgaactatcg aaggctctat gagggcttgc 11880
 tacccaactg cagaccgat gtcccacaat tcgcagtaa gcaccggtg ggtatacttt 11940
 ggcatatgcg agtctcccac ctaattgacg aatgggtctc tcgccgcatt taccggacca 12000
 tggaacattc gggcaagcg gcctggaagc aggttggttag tgaagccact ctcaaaaac 12060
 tgtcaaggct tgacgtagtc actcatttcc aacacctggc cgcagtgag gctgattctt 12120
 gccgcttct tagctcacga ctgcgatgc tgaaaaacct tgccgttggc aatgtgagcc 12180
 tggagtacaa cactactttg gaccgcggtg agctcatctt tcccacacca ggtacgaggc 12240
 ccaagttgac cgattttagg caatggctta tcagcgtgca cgcttccatc ttctcctctg 12300
 tggcttcgtc tgttaccttg ttcacagtgc tttggcttcg aattccagct ctacgctatg 12360
 tttttggttt ccattggccc acggcaacac atcattcgaa ctaactatca attacactat 12420
 atgtaagcca tgccctacca gtcaagctgc ccaacaaaga ctcgagcctg gccgtaacgt 12480
 gtggtgcaaa atagggcacg acaggtgtga ggaacgtgac catgatgagt tgtcaatgtc 12540
 cattccgtcc gggtagcaca acctcaaac tggaggttat tatgcttggc tggctttttt 12600
 gtccttttcc tacgcggccc aattccatcc ggagctgttc ggaataggaa acgtgtcgcg 12660
 cgtctttgtg gataagcgac accagttcat ttgcgccgag catgatggac aaaattcaac 12720
 catatctgcc agacacaaca tctccgcgtc gtatgcggtg tattaccatc atcaaataga 12780
 cgggggcaat tggtttcatt tggaaaggct gcgaccatc ttttcctcct ggctgggtgct 12840
 caacatctca tggtttctga ggcgttcgcc tgcaagccct gcttctcgac gcacatctca 12900
 gatattaaga ccaacacgac cgcggctgcc ggtttcatgg tccttcagaa catcaattgt 12960
 ttccaatctc ccggtagctc ccatttacag ttgatttata acttaacggg ctcatcccaa 13020
 tgtcgtgaag ccgtcggcat tccccagtac atcacgataa cggctaattgt gaccgatgaa 13080
 tcgtatttgt acaacgcgga cttgctgatg ctttccgcgt gccttttcta cgctcggaa 13140
 atgagcgaga aaggcttcaa agtcatcttt gggaaatatt ctggcgttgt ttccgcttgt 13200
 gttaatttca cagattatgt ggcccatgtg acccaacaca ctcagcagca ccatttggtg 13260
 attgatcaca ttcggttact acacttcttg acaccgtcta cgatgaggtg ggctacaacc 13320
 attgcttgtt tgcttgccat tcttttggcg gtatgaaatg ttcttgcaag ttggggcatt 13380

ES 2 729 838 T3

tcttgactcc	tcaactcttgc	ttctggtggc	tttttttgct	gtgtaccggc	ttgtcttgg	13440
cctttgtcga	tggcaacgac	gacagctcga	catcccaata	catatataat	ttgacgatat	13500
gcgagctgaa	tgggaccgaa	tggttgtccg	gtcattttga	ttgggcagtc	gaaacctttg	13560
tgctttaccc	agttgccact	catatcattt	cactgggttt	tctcacaaca	agccatttcc	13620
ttgatgcgct	cggctctcggc	gctgtgtccg	ccacaggatt	cattggcgag	cggtatgtac	13680
ttagcagcat	gtacggcggt	tgcgccttcg	cggcgttcgt	atgttttgtc	atccgtgctg	13740
ctaaaaattg	catggccttgc	cgctatgccc	gcacccgggt	taccaacttc	atcgtggacg	13800
accggggaag	aatccatcga	tggaagtctt	caatagtgg	ggagaaattg	ggcaaagctg	13860
aagtcggtgg	tgaccttgtc	aacattaagc	atgttgcct	cgaaggggt	aaagctcaac	13920
ctttgacgag	gacttcggct	gagcaatggg	aagcctagac	gacttttgca	acgatcccac	13980
cgccgcacaa	aaactcgtgc	tggcctttag	catcacatat	acaccataa	tgatatacgc	14040
ccttaaggtg	tcacgcggcc	gactcctggg	gctgttgcac	atcttgatat	ttctgaattg	14100
ttcctttact	tttgggtaca	tgacatatgt	gcattttcaa	tccaccaacc	gtgtcgcatt	14160
cactctgggg	gctgtagtgc	cccttttgtg	gggtgtttac	agcctcacag	agtcatggaa	14220
gttcatcact	tccagatgca	gattgtgttg	cctaggccgg	cgatacattc	tggcccctgc	14280
ccatcacgta	gaaagtgctg	caggcctcca	ttcaatccca	gcgtctggta	accgagcata	14340
cgctgtgaga	aagcccggac	taacatcagt	gaacggcact	ctagtacctg	ggcttcggag	14400
cctcgtgctg	ggcggcaaac	gagctgttaa	acgaggagtg	gttaacctcg	tcaagtatgg	14460
ccggtaaaga	ccagagccag	aagaaaagaa	gaaatgcagc	tccgatgggg	aaaggccagc	14520
cagtcaatca	actgtgccag	ttgctgggta	caatgataaa	gtcccagcgc	cagcaatcta	14580
ggggaggaca	ggccaaaaag	aagaagcctg	agaagccaca	tttccccta	gctgctgaag	14640
atgacattcg	gcaccatctc	accagggccg	aacgttccct	ctgcttgcaa	tcgatccaga	14700
cggctttcaa	tcaaggcgca	ggaactgcgt	cgctttcatc	cagcgggaag	gtcagtttcc	14760
aggttgagtt	catgctgccg	gttgctcata	cagtgcgcct	gattcgcgtg	acttctacat	14820
ccgccagtca	gggtgcaaat	taatttgaca	gtcaggtgaa	tggccgcat	tgacgtgtgg	14880
cctctaagtc	acctattcaa	ttagggcgat	cacatggggg	tcaaacttaa	ttaggcagga	14940
accatgtgac	cgaaattaa	aaaaaaaaaa	aaaaaaaaaa	aaaa		14984

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una molécula de ácido nucleico que codifica un virus del PRRS genotipo I y que es capaz de producir virus vivos cuando se transfecta en células, en donde dicha molécula comprende una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos un 99,6 %, aún más preferentemente al menos un 99,8 % o 99,9 % y en particular preferentemente al menos un 99,95 % de identidad de secuencia respecto de la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48 a lo largo de la longitud completa de la SEQ ID NO: 48 o en donde dicha molécula comprende la secuencia de ácido nucleico de la SEQ ID NO: 48.
- 10 2. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, en donde dicho virus está atenuado.
3. La molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en donde dicha molécula es una molécula de ADN.
- 15 4. Una construcción de ADN que comprende una molécula de ADN de acuerdo con la reivindicación 3.
5. Un transcrito de ARN de la construcción de ADN de la reivindicación 4.
- 20 6. Una célula que comprende la construcción de ADN de la reivindicación 4 o el transcrito de ARN de la reivindicación 5.
7. Un virus del PRRS genotipo I producido por la célula de la reivindicación 6.
- 25 8. Un virus del PRRS genotipo I cuyo genoma comprende una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 o cuyo genoma comprende una molécula de ARN codificada por una molécula de ácido nucleico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o cuyo genoma está codificado por la molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
- 30 9. Un método para producir un virus del PRRS genotipo I que comprende transfectar una célula con la construcción de ADN de la reivindicación 4 o que comprende transfectar una célula hospedadora con el transcrito de ARN de la reivindicación 5.
- 35 10. Una composición que comprende una molécula de ácido nucleico de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, suspendida en una cantidad adecuada de un diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
11. El virus del PRRS de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 8 para su uso en un método de profilaxis o tratamiento del síndrome reproductivo y respiratorio porcino, preferentemente en cerdos.
- 40 12. El virus del PRRS para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho virus se administra por la vía intranasal, intramuscular, oral o intrauterina a un animal.

Figura 1

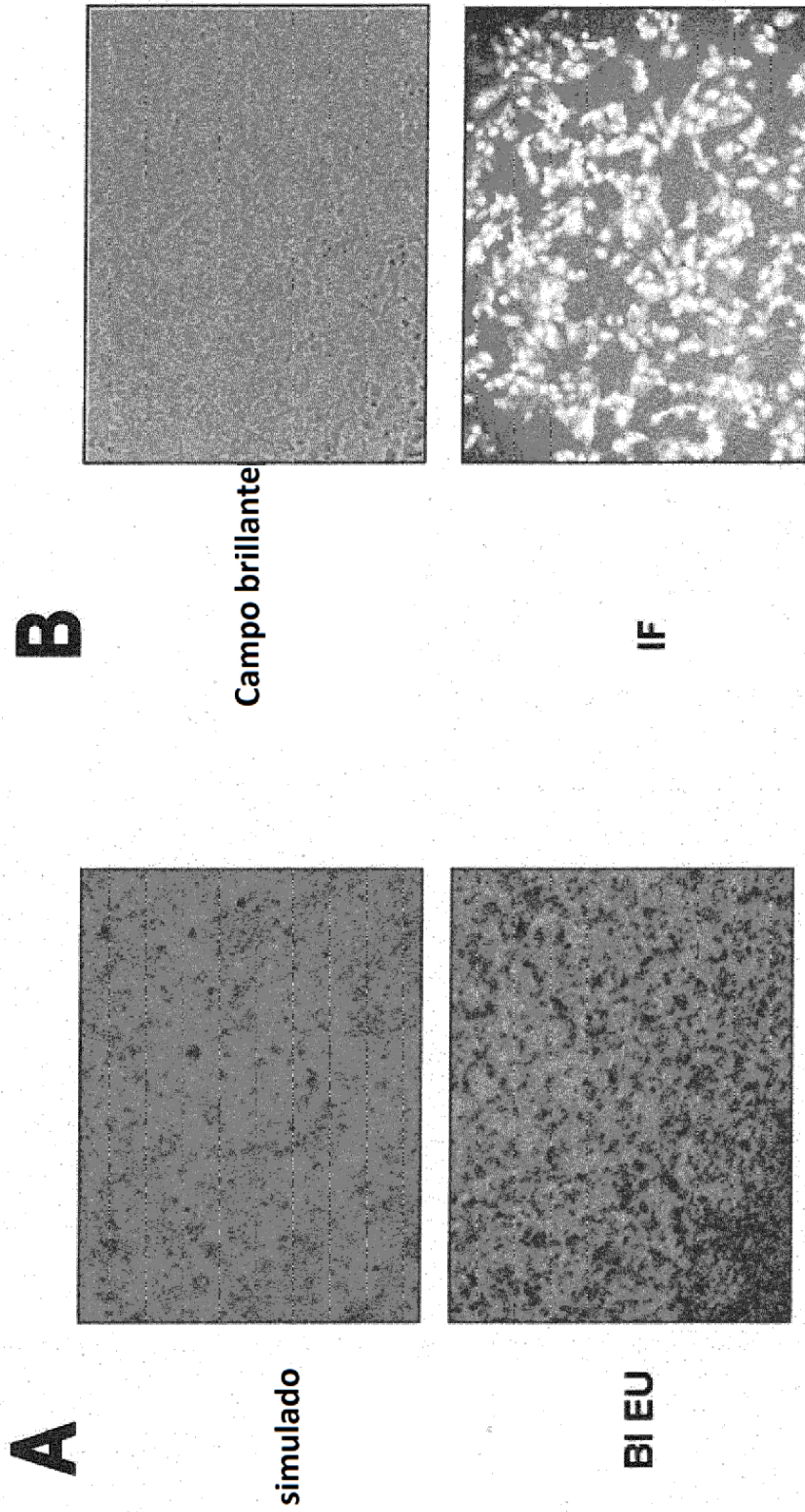


Figura 2

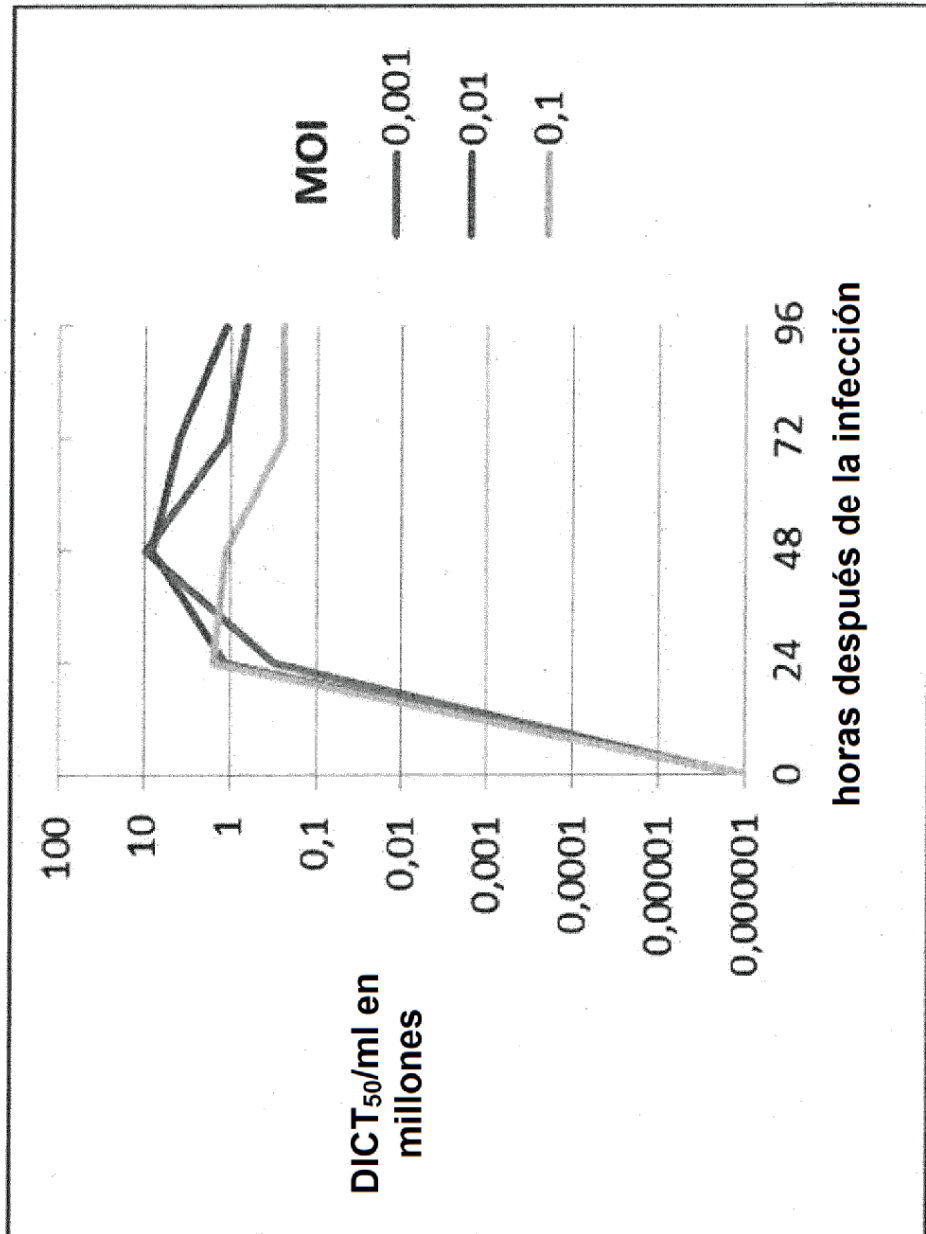


Figura 3

	RDM	RGG	PR24	R32	SFP	H52
01	325534751	QB	AD22	0000	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	325534724	QB	AD22	0001	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	325534651	QB	AEU5	0002	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3255347384	QB	AEW9	0003	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	325534601	QB	ACE4	0004	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3255347950	QB	ACG6	0005	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3255347930	QB	ACG6	0006	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	325534607563	QB	ACU1	0007	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3255345994	QB	AEF2	0008	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3260175948	QB	ACX3	0009	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3254771963	QB	ACT8	0010	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	327372763	QB	ACD0	0011	ADVDI	GRGANNVAG--G--KYSNAPRGGNEVKFEVPKELKLVANRLHTISFPFHHVDMRSRFEIEM
01	3231399	QB	AA4627	0012	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	32084088	QB	AA4795	0013	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	322393316	QB	CC45	0014	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	32221998	QB	AB12	0015	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	322518728	QB	ADX0	0016	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	322358376	QB	ACX5	0017	SSVYR	KRFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	325047818	QB	ACV8	0018	SSVYR	KRFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	322518732	QB	ADX0	0019	SSVYR	KRFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	325022373	QB	ABE66	0020	SDVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
01	3250019008	QB	AA37	0021	SDVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
			REP11	0022	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE
			REP15ED	0023	SSVYR	KKFVFIIDSSLNGRSRMMNTPESDDSAALEVLPPELGRQVEILIRSFPAHHPVLDADWELTE

Figura 4

	1	10	20	30	40	50	60
nsp1b-deIALEV_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSDST	---	LPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deIEV_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSDSTA	---	LLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deILEVL_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSDST	---	APPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deLE_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSDSTA	---	VLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deIDD_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSD	---	SSTALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-SDDS_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSD	---	ETALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deIHH_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSD	---	STALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deIGRSR_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSD	---	MMWTPE	SSD	STALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deIRSR_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDG	---	MMWTPE	SSD	STALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b-deISDGRSR_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSS	-----	MMWTPE	SSD	STALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	
nsp1b_BIEU	(1)	SSIYRWEKFVIFMDSSSDGRSRMMWTPE	SSDGRSRMMWTPE	SSD	---	STALEVLPPELEHQVKVLRSPFAHHLVLDLADWELTES	

Figura 5

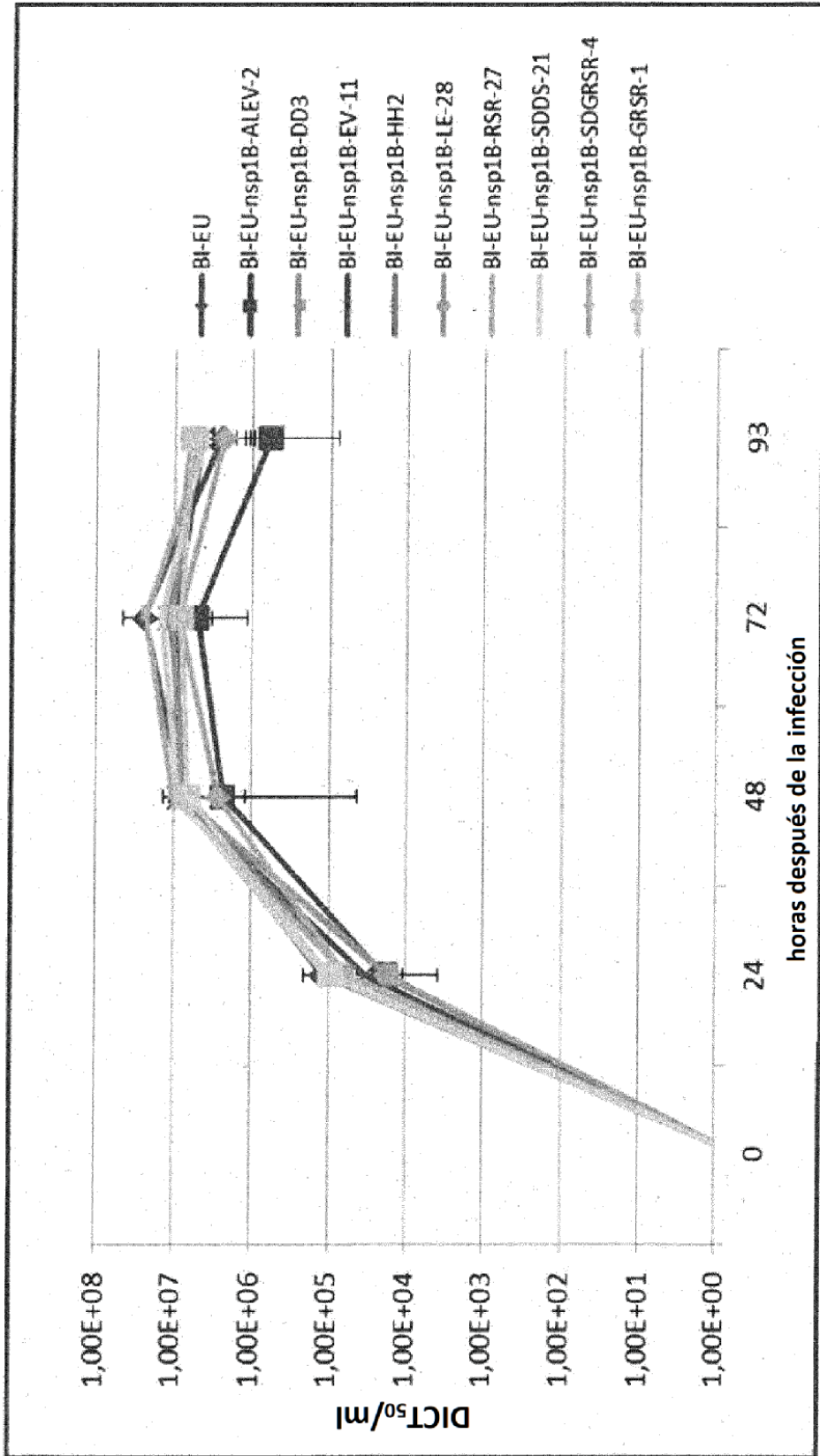


Figura 6

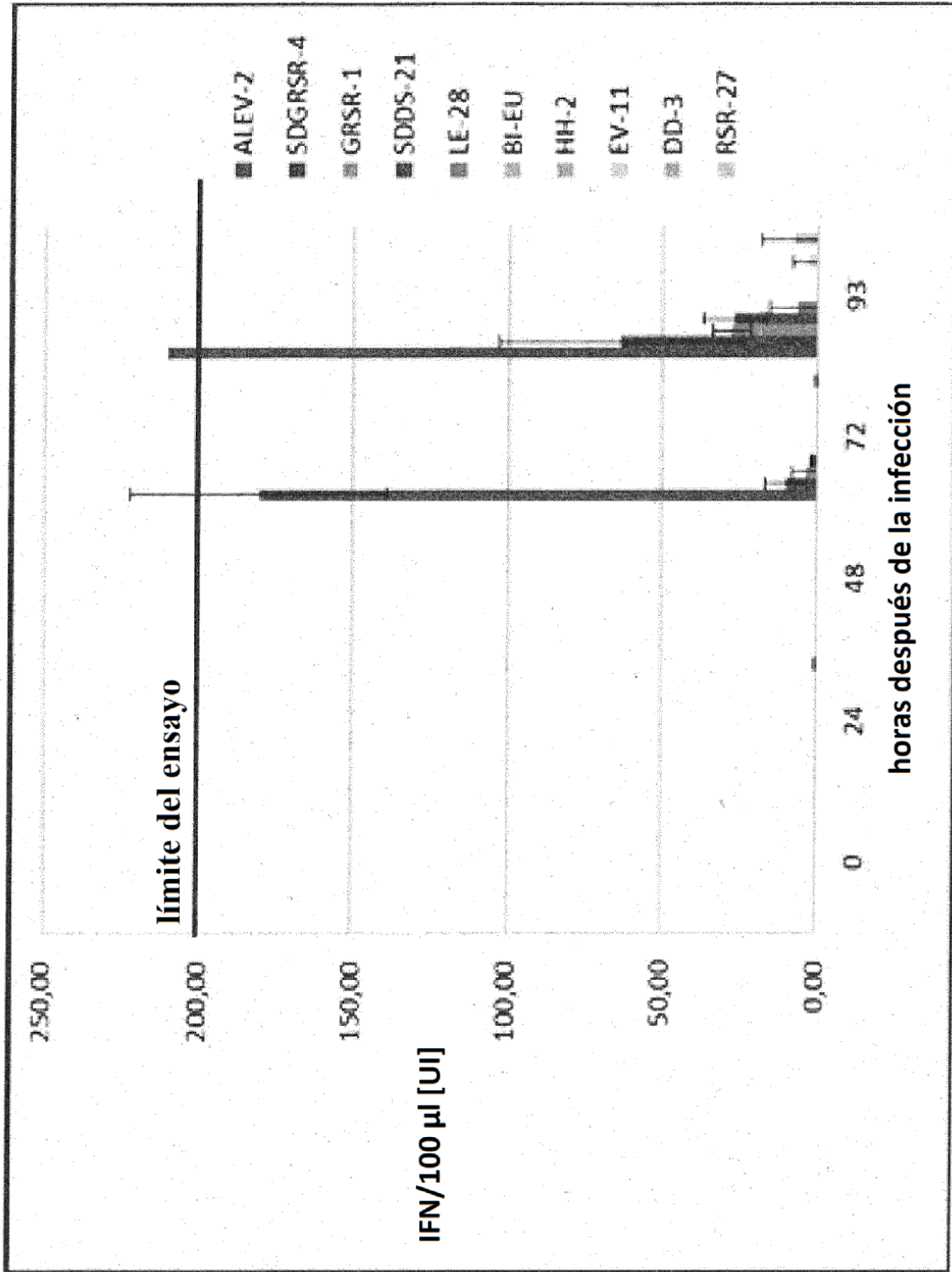


Figura 7

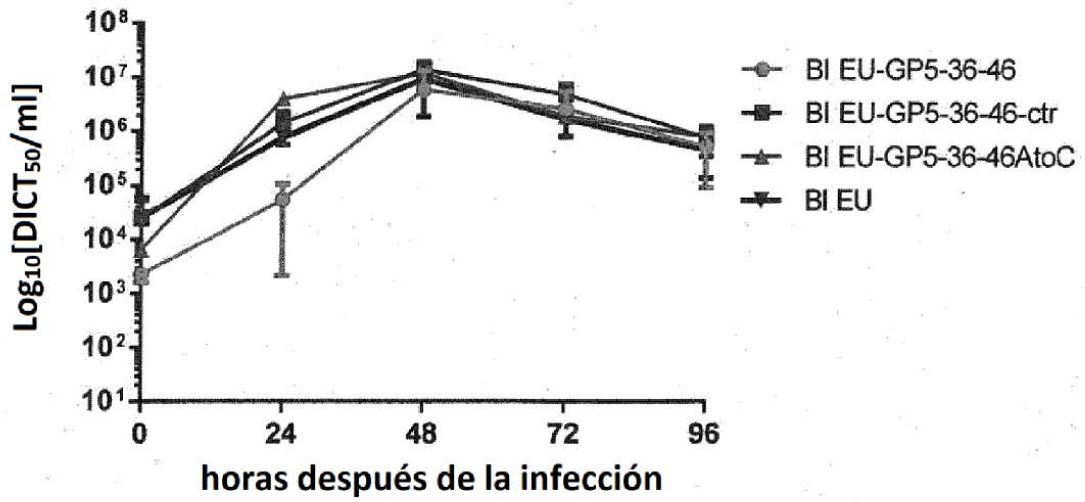


Figura 8

