

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 630 209**

51 Int. Cl.:

A61K 39/02

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010** **PCT/US2010/032149**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010** **WO10124154**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010** **E 10717367 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.04.2017** **EP 2421556**

54 Título: **Vacunas que comprenden cepas de Mycoplasma bovis atenuadas y método para la atenuación**

30 Prioridad:

24.04.2009 US 172543 P

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

18.08.2017

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.
(100.0%)
2621 North Belt Highway
St. Joseph, MO 64506, US**

72 Inventor/es:

**BECK, MICHAEL y
KNITTEL, JEFFREY**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 630 209 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

Vacunas que comprenden cepas de *Mycoplasma bovis* atenuadas y método para la atenuación

Antecedentes de la invención

Mycoplasma bovis (*M. bovis*) se considera una de las especies más patógenas del género *Mycoplasma* y produce pérdidas económicas significativas en todo el mundo. Los micoplasmas producen signos clínicos graves en el ganado bovino de todas las edades. *M. bovis* es el micoplasma patógeno más frecuente y se ha observado que produce neumonía, mastitis y artritis en el ganado bovino y su papel etiológico también se ha asociado con otitis, queratoconjuntivitis, sinovitis y trastornos reproductivos en vacas y toros. En general, los micoplasmas son difíciles de tratar ya que carecen de pared o membrana celular, lo cual tiende a hacer que sean resistentes a varias clases de tratamientos con antibióticos de amplio espectro usados comúnmente. Los micoplasmas difieren de los virus en que los micoplasmas son de mayor tamaño que la mayoría de los virus y dañan a las células de los tejidos uniéndose a la superficie de las células y destruyéndolas, en lugar de por medio de la entrada en las células. Los animales infectados con *M. bovis* tienen respuestas inmunes reprimidas y pueden presentar signos de infección por *M. bovis* tales como fiebre, depresión, anorexia, dificultad para respirar, descarga nasal y ocular, tos, estornudos, jadeos, gruñidos, cojera e hinchazón de articulaciones, mastitis, infecciones en el oído medio, abortos, postración y muerte. El organismo persiste en medios insalubres, cálidos y húmedos. Los micoplasmas pueden sobrevivir en la leche, e incluso parecen prosperar en presencia de grandes números de leucocitos que se producen en respuesta a la infección.

El documento US 6.548.069 describe una composición de vacuna que incorpora una bacteria inactivada de células enteras que contiene al menos dos cepas muertas de *M. bovis* y también describe que un aislado puede alterar rápidamente sus antígenos en cultivo. La patente enseña que cepas con un alto número de pases, con más de aproximadamente 50 pases, pueden perder infectividad e inducir una respuesta inmune peor cuando se usan en una bacterina. Enseña el uso de una cepa de *Mycoplasma* que se ha sometido a pases no más de aproximadamente 10 veces o menos antes de la producción a escala masiva porque se cree que los antígenos conservan su estado natural y por lo tanto inducirán una respuesta inmune protectora contra el microorganismo infeccioso.

El documento US 2009/068231 A1 describe de modo general cepas de *Mycoplasma* atenuadas que tienen una expresión reducida de una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en piruvato deshidrogenasa, fosfopiruvato hidratasa, 2-desoxirribosa-5-fosfato aldolasa y proteína ribosómica L35, con respecto a una bacteria *Mycoplasma* de tipo natural de la misma especie. Además, en la parte experimental, el documento US 2009/068231 A1 describe cepas atenuadas de *Mycoplasma gallisepticum*. *M. bovis* muerto no es tan eficaz o eficiente como se desea en la reducción de la gravedad de síntomas clínicos asociados con una infección por *Mycoplasma bovis*. Incluso el pase a bajo nivel no produce una vacuna de *Mycoplasma* con alta eficacia de tal forma que los síntomas clínicos se reduzcan en gran medida en animales en comparación con los animales que no reciben dicha vacuna. Las pocas vacunas de *M. bovis* inactivado, de bajo número de pases, que están disponibles no muestran una gran reducción en la gravedad de los síntomas clínicos en animales en comparación con los animales que no recibieron dicha vacuna.

La naturaleza del mercado requiere que los granjeros puedan inmunizar de forma eficaz a sus animales para una amplia diversidad de afecciones de una forma eficaz. Otras afecciones para las que sería adecuado conseguir una inmunización eficaz incluyen, pero sin limitación, virus de la diarrea viral bovina (BVDV), *Parainfluenza virus-3* (PI-3), virus sincitial respiratorio bovino (BRSV), *Herpesvirus Bovino* (BHV-1), *rotavirus bovino*, virus Breda, un virus parecido a los calicivirus, *Adenovirus*, *Astrovirus* y *Parvovirus*, *Mannheimia haemolytica* (anteriormente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Actinomyces* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, *Haemophilus somnus* (reclasificado como *Histophilus somni*), *Chlamydiae*, campilobacteriosis genital bovina, *Leptospirosis*, brucelosis, *Clostridia*, *Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Salmonella*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, Criptosporidiosis, mastitis, dermatomycosis, infecciones del tracto respiratorio inferior, tricomoniasis, *Neospora Canum*, babesiosis y similares.

Sigue existiendo la necesidad de una composición inmunogénica eficaz para inducir una respuesta inmunológica contra *M. bovis* para reducir la gravedad o reducir la incidencia de signos de infección por *M. bovis*, y para reducir o eliminar la incidencia de signos de infección por *M. bovis*.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona una cepa de bacteria *Mycoplasma bovis* atenuada, avirulenta, en la que la bacteria es pasada más de 110 veces, en la que la cepa de *Mycoplasma bovis* atenuada y avirulenta se selecciona del grupo que consiste en: la cepa de bacterias *Mycoplasma bovis* atenuada depositada en la ATCC bajo el número de acceso PTA-9666 o PTA-9667, cualquiera de sus cepas de bacterias *Mycoplasma bovis* descendientes atenuadas capaz de reducir la mortalidad en un grupo de animales de al menos el 83% en comparación con un grupo control no vacunado de animales.

Además, la presente invención proporciona una composición inmunogénica que comprende bacterias vivas de cualquiera de las cepas de bacterias *Mycoplasma bovis* atenuadas, avirulentas tal como se describe y reivindica aquí.

Se describe una composición inmunogénica o vacuna que usa cepas de *M. bovis* atenuadas de alto número de pases, de tal forma que se reducen los signos de infección por *M. bovis* y/o la propia infección por *M. bovis* y/o la incidencia o gravedad de dicha infección en animales que reciben la composición inmunogénica o vacuna en comparación con los animales con infección por cepas de *M. bovis* de tipo silvestre. Preferiblemente, la composición inmunológica proporciona un rápido inicio de la protección y una protección de larga duración a un animal que lo necesita.

Se describen aislados o cepas atenuadas y avirulentas de *M. bovis* que se han sometido a pases al menos 110 veces, que provocan o inducen una respuesta inmune cuando se administran a un animal. Se describen bacterias *M. bovis* atenuadas que tienen las mismas características que la cepa bacteriana de *M. bovis* depositada en la ATCC con los números de acceso PTA-9666 y PTA-9667.

Una cepa de *M. bovis*, atenuada por múltiples pases o atenuación en serie como se describe, puede usarse como medicina, preferiblemente como medicina veterinaria. Preferiblemente, las cepas de *M. bovis* atenuadas pueden usarse para la preparación de composiciones veterinarias, para la profilaxis o tratamiento de infecciones producidas por *M. bovis* en animales susceptibles a la infección por *M. bovis*.

Dicha composición inmunológica sería adecuada como un régimen de inmunización de una dosis, de dos dosis o de múltiples dosis (dosis inicial seguida de una o más dosis de refuerzo), una composición inmunológica adecuada y conveniente para la administración por varias vías, y una composición inmunológica que es compatible con otros inmunógenos y composiciones inmunológicas para la preparación de vacunas de combinación.

Preferiblemente, las cepas de *M. bovis* descritas aquí pueden combinarse con otros medicamentos, terapias o vacunas.

Se describe un método para preparar la composición inmunogénica descrita aquí. El método comprende obtener una cepa virulenta de *M. bovis* y someter a pases dicha cepa al menos 110 veces, de tal forma que se atenúe y sea avirulenta. La cepa de alto número de pases después puede mezclarse con componentes adicionales que incluyen, pero sin limitación, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes, otros medicamentos, composiciones terapéuticas o vacunas, y combinaciones de los mismos.

Se describe un método de tratamiento o profilaxis de animales que tienen una infección por *M. Bovis* para reducir los signos de infección por *M. bovis*, reducir la gravedad o incidencia de signos clínicos de la infección por *M. bovis*, reducir la mortalidad de animales por infección por *M. bovis* y combinaciones de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que ilustra puntuaciones de lesión pulmonar para animales que reciben un aislado de *M. bovis* sometido a pases 135 veces de acuerdo con el aislado de la presente invención;

La Figura 2 es un gráfico que ilustra las puntuaciones totales de cojera para animales que reciben un aislado de *M. bovis* sometido a pases 135 veces de acuerdo con la presente invención;

La Figura 3 es un gráfico que ilustra la hinchazón total de articulaciones para animales que reciben un aislado de *M. bovis* sometido a pases 135 veces de acuerdo con la presente invención;

La Figura 4 es un gráfico que ilustra puntuaciones de artritis para animales que reciben un aislado de *M. bovis* sometido a pases 135 veces de acuerdo con la presente invención;

La Fig. 5 es un gráfico que ilustra una comparación de serología para los Grupos Vac Viva I, II, III y el Grupo sin Vacuna (SC+IN sólo); y

La Fig. 6 es un gráfico que ilustra una comparación de serología para Vac Viva I usando diversas vías de administración.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Para los fines de la presente invención, los términos "aislado" y "cepa" se usan indistintamente y las diferencias entre cepas o aislados individuales pueden detectarse usando identificación del ADN (es decir, diferentes cepas o aislados tendrán diferentes huellas genéticas específicas). Para los fines de la presente invención, los términos "vacuna" y "composición" se usan indistintamente.

Aquí se usan los siguientes términos y expresiones:

"Atenuación" se refiere a la reducción de la virulencia de un patógeno. En la presente invención, "atenuación" es sinónimo de "avirulento". En la presente invención, una bacteria atenuada es una en la que la virulencia se ha reducido de forma que no produce signos clínicos de una infección por *M. bovis* pero es capaz de inducir una

respuesta inmune en el mamífero diana, pero también puede significar que los signos clínicos se reducen en incidencia o gravedad en animales infectados con *M. bovis* atenuado en comparación con un "grupo de control" de animales infectados con *M. bovis* no atenuado y que no recibe la bacteria atenuada. En este contexto, el término "reduce/reducido" significa una reducción de al menos 10%, preferiblemente 25%, incluso más preferiblemente 50%, aún más preferiblemente 60%, incluso más preferiblemente 70%, aún más preferiblemente 80%, incluso más preferiblemente 90% y aún más preferiblemente 100% en comparación con el grupo de control como se ha definido anteriormente. De esta manera, una cepa de *M. bovis* atenuada, avirulenta es una que es adecuada para la incorporación en una composición inmunogénica que comprende una bacteria *M. bovis* viva modificada.

Los "diluyentes" pueden incluir agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Los agentes isotónicos pueden incluir cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, entre otros. Los estabilizantes incluyen albúmina y sales alcalinas de ácido etilendiaminotetracético, entre otros.

Una "cantidad eficaz", para los fines de la presente invención, significa una cantidad de una composición inmunogénica capaz de inducir una respuesta inmune que reduce la incidencia o disminuye la gravedad de una infección por *M. bovis* en un animal. Particularmente, una cantidad eficaz se refiere a unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis. La composición inmunogénica o vacuna preferida de la presente invención tiene al menos 1,0 E7 UFC de la bacteria viva *M. bovis* atenuada avirulenta por dosis, más preferiblemente 8,4 E7 UFC o 9,4 E7 UFC de la bacteria viva *M. bovis* atenuada avirulenta por dosis. Un ejemplo (pero sin limitarse a dicho ejemplo) de una cantidad eficaz sería una vacuna de *M. bovis* administrada por vía intranasal y subcutánea simultánea administrada dos veces con intervalo de dos semanas a un alto nivel de dosificación (1E9 UFC).

"Cepa de alto número de pases" así como la expresión "sometido a pases al menos 110 veces", para los fines de la presente invención, se refiere a una cepa de *M. bovis* que se ha sometido a pases más de 110 veces, más preferiblemente más de 115 veces, más preferiblemente más de 120 veces, incluso más preferiblemente más de 125, incluso más preferiblemente más de 130 veces, más preferiblemente más de 133 veces, incluso más preferiblemente más de 135 veces, y aún más preferiblemente entre 135 y 145 veces, específicamente más preferiblemente más de 140 veces, y más preferiblemente más de 145 veces, y aún más preferiblemente más de 150 veces.

La expresión "que tiene las características de la cepa bacteriana de *M. bovis* depositada en la ATCC con los números de acceso PTA-9666 y PTA-9667" significa que dicha cepa bacteriana está atenuada y es capaz de reducir la tasa de mortalidad y de eutanasia en un grupo de animales al menos 83% en comparación con un grupo de control de animales no vacunados. Además, la expresión también significa que dicha cepa de bacterias está atenuada y es capaz de reducir la tasa de mortalidad y de eutanasia en un grupo de animales al menos 56% cuando se compara con un grupo de control de animales no vacunados después de la administración de una sola dosis de dicha vacuna. Además, la expresión también significa que dicha cepa bacteriana está atenuada y es capaz de reducir la tasa de mortalidad y de eutanasia en un grupo de animales al menos 65% cuando se compara con un grupo de control de animales no vacunados después de la administración de una sola dosis de dicha vacuna.

Una "composición inmunogénica o inmunológica" se refiere a una composición de materia que comprende al menos un antígeno, que induce una respuesta inmunológica en el hospedador que es una respuesta inmune celular y/o mediada por anticuerpos a la composición de vacuna de interés. Normalmente, una "respuesta inmunológica" incluye, pero sin limitación, uno o más de los siguientes efectos: la producción o activación de anticuerpos, células B, células T auxiliares, células T supresoras y/o células T citotóxicas y/o células T gamma-delta, dirigidas específicamente a un antígeno o antígenos incluidos en la composición o vacuna de interés. Preferiblemente, el hospedador exhibirá una respuesta inmunológica terapéutica o protectora, de modo que aumentará la resistencia a la nueva infección y/o se reducirá la gravedad clínica de la enfermedad. Esta protección se demostrará por una reducción o ausencia de signos clínicos presentados normalmente por un hospedador infectado, una recuperación más rápida y/o una menor duración o título bacteriano en los tejidos o fluidos corporales o excreciones del hospedador infectado.

La expresión "ensayo inmunogénico" significa infectar ganado bovino con la bacteria *M. bovis* sometida a pases y controlar el desarrollo de la respuesta humoral de anticuerpos contra *M. bovis* en el ganado bovino infectado.

La expresión "eficacia mejorada de tal manera que se redujeron los signos clínicos asociados con la infección por *M. bovis* y/o la propia infección por *M. bovis* en comparación con las vacunas disponibles actualmente cuando los individuos vacunados se exponen a *M. bovis* o padecen una infección por cepas de *M. bovis* de tipo silvestre" se refiere a una reducción en la incidencia o gravedad de los signos clínicos de la infección por *M. bovis* en comparación con las vacunas preparadas a partir de cepas sometidas a pases como se enseña en la presente invención con vacunas de *M. bovis* que estaban disponibles antes de esta invención. En este contexto, los animales no vacunados o vacunados con vacunas de *M. bovis* disponibles antes de la presente invención tendrán signos clínicos de infección por *M. bovis* que tendrán una gravedad o prevalencia al menos 30%, y posiblemente, más preferiblemente, hasta al menos 40%, aún más preferiblemente al menos 50%, incluso más preferiblemente al menos 60%, aún más preferiblemente al menos 70%, incluso más preferiblemente al menos 75%, aún más preferiblemente al menos 80%, incluso más preferiblemente al menos 85%, aún más preferiblemente al menos 90%, y aún más preferiblemente al menos 95% mayor que en animales que reciben una administración de una

composición inmunogénica de *M. bovis* de acuerdo con la presente invención.

La expresión “en necesidad de dicha administración” o “en necesidad dicho tratamiento de administración” significa que la administración o tratamiento está asociado con el refuerzo o mejora de la salud o cualquier otro efecto medicinal positivo sobre la salud de los animales que reciben la composición inmunogénica de acuerdo con la presente invención.

La expresión “protección de larga duración” se refiere a una eficacia mejorada que persiste durante al menos 3 semanas, pero más preferiblemente al menos 6 meses, aún más preferiblemente al menos 1 año, incluso más preferiblemente al menos 2 años para los animales de producción de carne, y al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 1 año, aún más preferiblemente al menos 2 años, aún más preferiblemente al menos 3 años, e incluso más preferiblemente al menos 4 años para animales para la producción de leche. Tanto en los animales para la producción de carne como en los animales para producción de leche, lo más preferido es que la protección de larga duración persista hasta la edad media a la que se comercializan los animales para la producción de carne y la edad a la que los animales para la producción de leche concluyen su vida de producción de leche.

La expresión “evaluación de patología pulmonar” se refiere a la observación de los pulmones después de la necropsia, incluyendo, pero sin limitación, la evaluación de la consolidación, lesiones y formaciones nodulares, así como la evaluación de la cavidad torácica incluyendo pleuritis y acumulación de líquidos.

El término “mortalidad” se refiere a la muerte producida por la infección por *M. bovis*. Esto incluye la situación en la que la infección es tan grave que un animal se sacrifica para impedir el sufrimiento y proporcionar un final humanitario de su vida.

La expresión “signos de infección por *M. bovis*” se refiere a las manifestaciones de infección o enfermedad producidas por *M. bovis* incluyendo tanto el síntoma o los síntomas clínicos como la patología experimentada típicamente por vacas infectadas con *M. bovis* de tipo silvestre. Estas manifestaciones de infección o enfermedad pueden tomar muchas formas incluyendo, pero sin limitación, fiebre, depresión, anorexia, dificultad para respirar, descarga nasal y ocular, tos, estornudos, jadeo, gruñidos, cojera e hinchazón de articulaciones, infecciones del oído medio, descarga por inflamación en el oído interno, abortos y otros trastornos reproductivos, postración, infección respiratoria, inclinación de la cabeza, ataxia, artritis, mastitis, otitis, queratoconjuntivitis, sinovitis, pleuritis, lesiones pulmonares, consolidación pulmonar y formación de nódulos en los pulmones, aumento de líquido sinovial, engrosamiento de cápsulas articulares y muerte.

La expresión un “vehículo veterinariamente aceptable”, “vehículo farmacéuticamente aceptable” o “vehículo” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, adyuvantes, agentes estabilizantes, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes para retrasar la adsorción y similares. En algunas realizaciones preferidas, y especialmente en las que incluyen composiciones inmunogénicas liofilizadas, los agentes estabilizantes para uso en la presente invención incluyen estabilizantes para liofilización o secado por congelación.

Se describe una composición inmunogénica o vacuna que soluciona los problemas intrínsecos de las vacunas previas y proporciona una vacuna segura y eficaz que utiliza cepas de *M. bovis* atenuadas con un alto número de pases, de tal forma que se reducen los signos de la infección por *M. bovis* y/o la propia infección por *M. bovis* y/o la incidencia o gravedad de dicha infección, en animales que reciben la composición inmunogénica o vacuna en comparación con la infección por cepas de *M. bovis* de tipo silvestre. Además, se reduce el efecto letal de *M. bovis* cuando la composición inmunogénica aquí descrita se administra a un animal (por ejemplo, los terneros que han recibido una vacuna de acuerdo con la presente invención tienen menor riesgo de desarrollar signos de infección por *M. bovis*, así como tener una muerte asociada con la infección por *M. bovis*, y cualquier signo clínico que se produjera sería menos grave o prevalente que en animales que no han recibido ninguna vacuna pero se infectaron con *M. bovis* o que han recibido una vacuna que no está de acuerdo con la presente invención).

Además, los rebaños tendrían un menor número de animales infectados y fallecidos si a los animales se les administrara la vacuna aquí descrita en comparación con animales no vacunados pero infectados, y preferiblemente incluso en comparación con animales vacunados con una o más vacunas disponibles convencionalmente. Las cepas atenuadas, de alto número de pases, aquí descritas proporcionan una eficacia adicional en comparación con otras vacunas actualmente en el mercado.

Se describen aislados o cepas atenuadas y avirulentas de *M. bovis* que se han sometido a pases al menos 110 veces, que provocan o inducen una respuesta inmune cuando se administran a un animal. Ventajosamente, dichos aislados y cepas atenuadas y avirulentas de *M. bovis* que se han sometido a pases al menos 110 veces provocan o inducen una respuesta inmune que protege a los animales que reciben la composición inmunogénica aquí descrita y reducen el riesgo de que los animales mueran o tengan que sacrificarse como resultado de la infección por *M. bovis*.

La composición inmunogénica también tiene el efecto beneficioso de reducir el número de animales en un rebaño que experimentan muerte o eutanasia como resultado de la infección por *M. bovis*. Además, se ha demostrado que la composición reduce la incidencia y gravedad de signos clínicos de infecciones por *M. bovis* en animales individuales y rebaños.

Se describe una composición inmunogénica que comprende una o más cepas de *M. bovis* de alto número de pases que se han sometido a pases al menos 110 veces y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición inmunogénica aquí descrita induce una respuesta inmune o inmunogénica contra la infección por *M. bovis* en animales, y preferiblemente en ganado bovino. La generación de la respuesta inmunogénica tiene el efecto de reducir la incidencia y gravedad de signos clínicos de la infección por *M. bovis* así como de reducir la mortalidad y la eutanasia como resultado de la infección por *M. bovis*.

Se describe un método para preparar la composición inmunogénica aquí descrita. El método comprende obtener una cepa virulenta de *M. bovis* y someter dicha cepa a pases al menos 110 veces, de tal forma que se atenúe y sea avirulenta. La cepa de alto número de pases opcionalmente después puede mezclarse con otros componentes adicionales que incluyen, pero sin limitación, adyuvantes, vehículos farmacéuticamente aceptables, diluyentes y combinaciones de los mismos. El método generalmente comprende (a) someter bacterias *M. bovis* a pases no más de 110 veces para producir una bacteria *M. bovis* cultivada; (b) obtener la bacteria *M. bovis* cultivada; y (c) propagar la bacteria *M. bovis* no patógena, pero inmunogénica para obtener la bacteria *M. bovis* atenuada.

En formas preferidas de este método hay una etapa adicional de ensayo de la bacteria *M. bovis* cultivada obtenida en la etapa (b) con respecto a su patogenicidad e inmunogenicidad. Preferiblemente, esta etapa se realiza antes de la etapa (c). El ensayo de patogenicidad comprende infectar ganado bovino con las bacterias *M. bovis* sometidas a pases y monitorizar en el ganado bovino infectado el desarrollo de síntomas clínicos de una infección por *M. bovis*.

Se describe un método para reducir la incidencia de muerte o eutanasia debida a la infección por *M. bovis* en una vaca individual o dentro de un rebaño de ganado bovino. El método comprende la administración de una cepa de alto número de pases de *M. bovis*, sometida a pases al menos 110 veces, a ganado bovino. Se ha demostrado que la composición inmunogénica aquí descrita reduce la mortalidad en vacas y en rebaños cuando se compara con esos mismos animales que no reciben una vacuna así como cuando se compara con esas cepas sometidas a pases menos de 110 veces. Preferiblemente, la mortalidad en vacas y en rebaños se reduce al menos 10%, más preferiblemente, la mortalidad se reduce al menos 20%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 25%, más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 30%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 40%, aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 50%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 56%, aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 60%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 70%, aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 75%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 80%, aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 83%, y aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 90% en comparación con los animales que no reciben una vacuna.

Además, la mortalidad en vacas y en rebaños se reduce al menos 10%, más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 20%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 25%, más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 30%, incluso más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 40%, aún más preferiblemente la mortalidad se reduce al menos 48% en comparación con las cepas sometidas a pases menos de 110 veces en comparación con otras cepas de *M. bovis*, incluyendo, por ejemplo, cepas de bacterias *M. bovis* depositadas en la ATCC con los números de acceso PTA-8694; PTA 8695; o PTA 8696.

Se describe un método para el tratamiento o profilaxis de infecciones producidas por *M. bovis*. El método comprende administrar una cantidad eficaz de la composición inmunogénica aquí descrita a un animal, donde dicho tratamiento o profilaxis se selecciona entre el grupo consistente en reducción de los signos de infección por *M. bovis*, reducción de la gravedad o incidencia de signos clínicos de infección por *M. bovis*, reducción de la mortalidad de animales por infección por *M. bovis* y combinaciones de los mismos.

Se describe un método para reducir la incidencia y/o gravedad de síntomas clínicos de infección por *M. bovis*. El método generalmente comprende la administración de una cepa de alto número de pases de *M. bovis*, sometida a pases 110 veces, a animales, preferiblemente ganado bovino. Más particularmente, el método puede usarse para reducir la consolidación pulmonar debida a la infección por *M. bovis*. La eficacia de la administración de una cepa de alto número de pases de *M. bovis* a un animal que lo necesita puede verificarse de varias maneras convencionales, incluyendo la evaluación de la patología pulmonar. Preferiblemente, la evaluación de la patología pulmonar, específicamente el porcentaje de consolidación pulmonar atribuida a lesiones debidas a *M. bovis*, como se puntúa habitualmente para diversas especies, puede realizarse después de la necropsia. Aún más preferiblemente, dicha patología pulmonar se reducirá en comparación con el grupo no vacunado al menos 33%, más preferiblemente al menos 50%, incluso más preferiblemente al menos 70%, aún más preferiblemente al menos 80%, incluso más preferiblemente al menos 90% y aún más preferiblemente al menos 95%.

Un resultado sorprendente de la presente invención descubrió que el pase adicional de la cepa de *M. bovis* conducía a un aumento de la eficacia de la vacuna. Cuando se compararon los resultados de estudios de eficacia para cepas previas sometidas a un alto número de pases, es decir, las sometidas a pases menos de 110 veces (por ejemplo, cepas de bacterias *M. bovis* depositadas en la ATCC con los números de acceso PTA-8694; PTA 8695 o PTA 8696), con los resultados de los estudios que usan la cepa con un mayor número de pases de la presente invención, sorprendentemente se descubrió que había una reducción en mortalidad o eutanasia por razones humanitarias para el ganado bovino debida a la infección por *M. bovis* usando la cepa de la presente invención.

Fue un resultado adicionalmente sorprendente que la administración de una dosis de la cepa sometida a un mayor número de pases de la presente invención fuera igual o más eficiente o eficaz que la administración de dos dosis de la cepa previa sometida a un alto número de pases, sometida a pases menos de 110 veces, en la reducción del número de vacas que experimentaban muerte o eutanasia como resultado de la infección por *M. bovis*. Aunque se proporcionó una reducción en mortalidad de aproximadamente 56%, en comparación con animales no vacunados, por una sola administración de las cepas de *M. bovis* atenuadas de la presente invención sometidas a pases más de 110 veces, se necesitaron dos administraciones de las cepas de *M. bovis* atenuadas sometidas a pases no más de 106 veces para obtener la misma reducción de mortalidad.

Preferiblemente la cepa de alto número de pases de *M. bovis* se somete a pases al menos 110 *in vitro* en cultivo celular, más preferiblemente entre 110 veces y 200 veces, incluso más preferiblemente entre aproximadamente 110 y 180 veces, aún más preferiblemente al menos 115 veces, incluso más preferiblemente al menos 120 veces, aún más preferiblemente entre 120 y 170 veces, incluso más preferiblemente al menos 125 veces, aún más preferiblemente entre 125 y 160 veces, incluso más preferiblemente al menos 130 veces, aún más preferiblemente entre 130 y 150 veces, incluso más preferiblemente al menos 131 veces, más preferiblemente al menos 132 veces, incluso más preferiblemente al menos 133 veces, más preferiblemente al menos 134 veces, e incluso más preferiblemente al menos 135 veces, y aún más preferiblemente entre 135 y 145 veces.

Las cepas de *M. bovis* útiles en la vacuna o composición inmunogénica pueden ser cualquier cepa o aislado de *M. bovis* que tenga las mismas propiedades que las cepas de la invención descritas aquí. Las cepas representativas incluyen las depositadas en la ATCC en Manassas, VA el 18 de diciembre de 2008, según los términos del Tratado de Budapest y denominadas con los números de depósito de la ATCC PTA-9666 y PTA-9667. Estas cepas son patógenas antes de someterse a pases, pero después de someterse a pases como se ha descrito anteriormente, y particularmente después de someterse a pases más de 110 veces, las cepas sometidas a pases resultantes se atenuaron, eran avirulentas y producían una respuesta inmune en un animal que recibía la administración de la composición inmunogénica de la cepa. En particular, estas cepas conducían a una mayor eficacia y mostraron una menor mortalidad en vacas y en rebaños cuando se usaban como una vacuna viva modificada. Ventajosamente, la vacuna o composición inmunogénica aquí descrita que utiliza dichas cepas depositadas presentaba una protección cruzada eficaz contra cepas de *M. bovis* distintas de la cepa sometida a pases para la atenuación y después usadas como componente antigénico.

Composiciones de Combinación

Preferiblemente las cepas de *M. bovis* aquí descritas pueden combinarse con otros medicamentos, terapias o vacunas. Las condiciones que serían adecuadas para una inmunización eficaz incluyen, pero sin limitación, virus de la diarrea viral bovina (BVDV), *Parainfluenza virus-3* (PI-3), virus sincitial respiratorio bovino (BRSV), *Herpesvirus Bovino* (BHV-1), *rotavirus bovino*, virus Breda, un virus parecido a los calicivirus, *Adenovirus*, *Astrovirus* y *Parvovirus*, *Mannheimia haemolytica* (anteriormente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Actinomyces* (*Arcanobacterium*) *pyogenes*, *Haemophilus somnus* (reclasificado como *Histophilus somni*), *Chlamydiae*, campilobacteriosis genital bovina, *Leptospirosis*, brucelosis, *Clostridia*, *Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Salmonella*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, Criptosporidiosis, mastitis, dermatomicosis, infecciones del tracto respiratorio inferior, tricomoniasis, *Neospora Canum*, babesiosis y similares.

El virus de la diarrea viral bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2) causa diarrea viral bovina (BDV) y enfermedad de las mucosas (MD) en ganado vacuno (Baker, 1987; Moennig y Plagemann, 1992; Thiel et al., 1996). La división de BVDV en 2 serotipos se basa en diferencias significativas a nivel de secuencias genómicas (resumidas en Heinz et al., 2000) que también son evidentes a partir de reacciones cruzadas de anticuerpos neutralizantes limitadas (Ridpath et al. 1994). La inactivación de la actividad ARNasa que reside en la E^{rms} da como resultado un BVDV apatógeno atenuado que puede usarse como vacuna viva modificada (documento WO 99/64604). La solicitud de Patente Internacional WO2005/111201 proporciona una generación adicional de un BVDV atenuado adecuado para vacunas de MLV, que comprende un BVDV modificado múltiple que tiene al menos una mutación en la secuencia codificante de la glicoproteína E^{rms} y al menos otra mutación en la secuencia codificante para N^{pro}, donde dicha mutación en la secuencia codificante de la glicoproteína E^{rms} conduce a la inactivación de la actividad ARNasa que reside en E^{rms} y/o dicha mutación en la secuencia codificante de N^{pro} conduce a la inactivación de dicha N^{pro}. Además, se conocen en la técnica diversos virus BVDV atenuados convencionales que también son candidatos adecuados para el desarrollo de vacunas.

El *Parainfluenzavirus-3* (PI-3) es un virus ARN clasificado en la familia de paramixovirus. Las infecciones causadas por PI-3 son comunes en ganado. Aunque PI-3 es capaz de causar enfermedad, habitualmente se asocia con infecciones de leves a subclínicas. El papel más importante de PI-3 es servir como iniciador que puede conducir al desarrollo de neumonía bacteriana secundaria. Los signos clínicos incluyen fiebre, tos, descarga serosa, nasal y lacrimal, frecuencia respiratoria aumentada y ruidos respiratorios aumentados. La gravedad de los signos clínicos empeora con la aparición de una neumonía bacteriana. Son raras las muertes por neumonía por PI-3 sin complicaciones. Las lesiones incluyen consolidación pulmonar craneoventral, bronquiolitis y alveolitis con congestión y hemorragias marcadas. Pueden identificarse cuerpos de inclusión. La mayoría de los casos mortales también tendrán una bronconeumonía bacteriana concurrente.

El *Virus Sincitial Respiratorio Bovino* (BRSV) es un virus ARN clasificado como un neumovirus en la familia de paramixovirus. Además del ganado, las ovejas y cabras también pueden infectarse por virus sincitiales respiratorios. Este virus se denominó así por su efecto citopático característico — la formación de células sincitiales. El BRSV está distribuido por todo el mundo y el virus es autóctono en la población de ganado bovino. Las infecciones por BRSV asociadas con enfermedad respiratoria aparecen predominantemente en ganado joven de carne y de leche. La inmunidad de origen pasivo parece no prevenir las infecciones por BRSV pero reducirán la gravedad de la enfermedad. Las exposiciones iniciales al virus se asocian con enfermedad respiratoria grave; exposiciones posteriores darán como resultado enfermedad de leve a subclínica. El BRSV parece ser un virus importante en el complejo de enfermedades respiratorias bovinas debido a su frecuencia de aparición, predilección por el tracto respiratorio inferior y su capacidad para predisponer al tracto respiratorio a una infección bacteriana secundaria. En brotes, la morbilidad tiende a ser elevada y la mortalidad de casos puede ser del 0-20%. Los signos incluyen temperatura rectal aumentada de 40-42°C, depresión, ingesta de alimento disminuida, frecuencia respiratoria aumentada, tos y descarga nasal y lacrimal. Generalmente, predominan los signos respiratorios. La disnea puede hacerse pronunciada en las fases posteriores de la enfermedad. A veces se describe enfisema subcutáneo. La neumonía bacteriana secundaria es una aparición frecuente. Se ha descrito un patrón de enfermedad bifásico pero no es uniforme. Las lesiones macroscópicas incluyen una neumonía intersticial difusa con enfisema subpleural e intersticial junto con edema intersticial. Estas lesiones son similares a y deben diferenciarse de otras causas de neumonía intersticial. El examen histológico revela células sincitiales en el epitelio bronquiolar y parénquima pulmonar, cuerpos de inclusión intracitoplásmicos, proliferación y/o degeneración del epitelio bronquiolar, epitelización alveolar, edema y formación de membranas hialinas.

El *Herpesvirus Bovino* (BHV-1) se asocia con varias enfermedades y síntomas en ganado: rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), vulvovaginitis pustular infecciosa (IPV), balanopostitis, conjuntivitis, aborto, encefalomiелitis y mastitis. Sólo se reconoce un solo serotipo de BHV-1; sin embargo, se han descrito tres subtipos de BHV-1 en base a patrones de escisión por endonucleasas del ADN viral. Estos tipos se denominan BHV-1.1 (subtipo respiratorio), BHV-1.2 (subtipo genital) y BHV-1.3 (subtipo encefálico). Recientemente, el BHV-1.3 se ha vuelto a clasificar como un herpesvirus diferente denominado BHV-5. Las infecciones por BHV-1 están muy extendidas en la población de ganado. En el ganado en estabulación intensiva, la forma respiratoria es la más común. La infección vírica en solitario no supone riesgo para la vida pero predispone al ganado a neumonía bacteriana secundaria, que puede dar como resultado la muerte. En el ganado de reproducción, son más comunes los abortos o las infecciones genitales. Las infecciones genitales pueden aparecer en toros (balanopostitis pustular infecciosa) y vacas (IPV) a los 1-3 días desde el cruce o el contacto estrecho con un animal infectado. La transmisión puede producirse en ausencia de lesiones visibles y por inseminación artificial con semen de toros infectados de forma subclínica. El ganado con infecciones por BHV-1 latentes generalmente no muestra signos clínicos cuando se reactiva el virus, pero sirven como fuente de infección para otros animales susceptibles y por lo tanto perpetúan la enfermedad. El periodo de incubación para las formas respiratoria y genital es de 2-6 días. En la forma respiratoria, los signos clínicos varían de leves a graves, dependiendo de la presencia de neumonía bacteriana secundaria. Los signos clínicos incluyen fiebre, anorexia, tos, salivación excesiva, descarga nasal que evoluciona de serosa a mucopurulenta, conjuntivitis con descarga lacrimal, orificio nasal inflamadas (de ahí el nombre común "nariz roja") y disnea si se ocluye la laringe con material purulento. Pueden desarrollarse pústulas en la mucosa nasal y más tarde formar placas diftéricas. La conjuntivitis con opacidad corneal puede desarrollarse como la única manifestación de infección por BHV-1. En ausencia de neumonía bacteriana, la recuperación se produce generalmente 4-5 días después del comienzo de los signos clínicos. Pueden producirse abortos simultáneamente con la enfermedad respiratoria pero también pueden producirse hasta 100 días después de la infección. Los abortos pueden producirse independientemente de la gravedad de la enfermedad en la madre. Los abortos se producen generalmente durante la segunda mitad de la gestación, pero también puede producirse muerte embrionaria temprana. Los primeros signos de infecciones genitales en vacas son micción frecuente, elevación de la cabeza de la cola y descarga vaginal leve. La vulva está hinchada y se presentan pequeñas pápulas, después de erosiones y úlceras en la superficie de la mucosa. Si no se producen infecciones bacterianas secundarias, los animales se recuperan en 10-14 días. Si se produce una infección bacteriana, puede haber inflamación del útero e infertilidad transitoria, con descarga vaginal purulenta durante varias semanas. En toros aparecen lesiones similares en el pene y el prepucio. La infección por BHV-1 puede ser grave en terneros jóvenes y causar una enfermedad generalizada. Puede aparecer fiebre, descargas oculares y nasales, dificultad respiratoria, diarrea, descoordinación y en última instancia convulsiones y muerte en un corto periodo después de una infección vírica generalizada. La IBR rara vez es mortal en ganado a menos que se complique por neumonía bacteriana. En infecciones por IBR sin complicaciones la mayoría de las lesiones se limitan al tracto respiratorio superior y tráquea. Pueden encontrarse hemorragias de petequiales a equimóticas en las membranas mucosas de la cavidad nasal y los senos paranasales. Se desarrollan áreas focales de necrosis en la nariz, faringe, laringe y tráquea. Las lesiones pueden unirse para formar placas. Los senos con frecuencia están cargados con un exudado seroso o serofibrinoso. A medida que avanza la enfermedad, la faringe se recubre con un exudado serofibrinoso y puede encontrarse fluido teñido de sangre en la tráquea. Los ganglios linfáticos faríngeos y pulmonares pueden hincharse intensamente y estar hemorrágicos. La traqueítis puede extenderse a los bronquios y bronquiolos; cuando esto sucede, el epitelio se desprende hacia las vías respiratorias. Las lesiones virales están con frecuencia enmascaradas por infecciones bacterianas secundarias. En animales jóvenes con infección por BHV-1 generalizada, pueden encontrarse erosiones y úlceras cubiertas con residuos en la nariz, esófago y preestómagos. Además puede encontrarse focos blancos en el hígado, riñón, bazo y ganglios linfáticos. Los fetos abortados pueden tener lesiones pálidas, focales y necróticas en todos los tejidos, pero que son especialmente visibles en el hígado.

Se ha identificado que varios otros virus respiratorios bovinos están implicados en la BRD. El *herpesvirus bovino-4* se ha implicado en varias enfermedades, incluyendo BRD. El adenovirus bovino se ha asociado con un amplio espectro de enfermedades, siendo el adenovirus bovino tipo 3 el serotipo más frecuentemente asociado con BRD. Se ha reconocido que dos serotipos de rinovirus bovino causan infecciones del tracto respiratorio en ganado. Otros virus que se ha descrito que están asociados con BRD incluyen *reovirus*, *enterovirus* y *coronavirus bovinos*. Estos virus tienen un papel similar al de los otros virus previamente analizados en el sentido de que, en combinación con otros agentes de agresión, pueden servir como iniciadores de una neumonía bacteriana. El *coronavirus bovino* también se asocia comúnmente con diarrea en terneros. Se replica en el epitelio del tracto respiratorio superior y en los enterocitos del intestino, donde produce lesiones similares a rotavirus pero también infecta las células epiteliales del intestino grueso para producir atrofia de las crestas del colon. No están disponibles vacunas para la prevención de estas enfermedades respiratorias virales.

El *rotavirus bovino* es la causa vírica más común de diarrea en terneros. Están implicados rotavirus de grupo A y B, pero el grupo A es el más prevalente y clínicamente importante y contiene varios serotipos de diferente virulencia. El rotavirus se replica en los enterocitos maduros para la absorción y productores de enzimas en las vellosidades del intestino delgado, conduciendo a ruptura y desprendimiento de los enterocitos con liberación de virus para infectar células adyacentes. El rotavirus no infecta a las células inmaduras de las criptas. Con cepas virulentas de rotavirus, la pérdida de enterocitos supera la capacidad de las criptas intestinales para sustituirlos; por lo tanto, se reduce la altura de las vellosidades con una disminución consiguiente en el área de superficie de absorción intestinal y la actividad enzimática digestiva intestinal.

Se han demostrado otros virus, incluyendo virus Breda, un virus similar a calicivirus, *Adenovirus*, *Astrovirus* y *Parvovirus* en las heces de terneros con diarrea y pueden producir diarrea en terneros experimentalmente. Sin embargo, estos agentes también pueden demostrarse en las heces de terneros sanos. La importancia de estos agentes en el síndrome de diarrea neonatal todavía está por determinar. La *Mannheimia haemolytica* (antiguamente *Pasteurella haemolytica*) biotipo A, serotipo 1 es la bacteria que se aísla más frecuentemente de los pulmones de ganado con BRD. Aunque menos frecuentemente cultivada que *M. haemolytica*, la *Pasteurella multocida* también es una causa importante de neumonía bacteriana. Cuando se produce la formación de abscesos pulmonares, generalmente junto con neumonía crónica, se aísla frecuentemente *Actinomyces (Arcanobacterium) pyogenes*. En condiciones normales, la *M. haemolytica* permanece generalmente confinada al tracto respiratorio superior, en particular a las fosas amígdalas, y es difícil de cultivar a partir de ganado sano. Después de una agresión o infección vírica, el índice replicación de *M. haemolytica* en el tracto respiratorio superior aumenta rápidamente, como lo hace la probabilidad de cultivar la bacteria. El índice de crecimiento bacteriano aumentado y la colonización de los pulmones pueden deberse a supresión del mecanismo de defensa del hospedador relacionada con agentes de agresión ambientales o infecciones víricas. Es durante esta fase de crecimiento logarítmico que se elaboran factores de virulencia por *M. haemolytica*, tales como una exotoxina que se ha denominado leucotoxina. La interacción entre los factores de virulencia de las bacterias y las defensas del hospedador da como resultado lesiones tisulares y desarrollo de neumonía. Los signos clínicos de neumonía bacteriana vienen precedidos con frecuencia por signos de infección vírica del tracto respiratorio. Con la aparición de la neumonía bacteriana, la gravedad de los signos clínicos aumenta y se caracteriza por depresión y toxemia. Habrá fiebre (40-41°C); descarga nasal de serosa a mucopurulenta; tos productiva; y una frecuencia respiratoria superficial rápida. La auscultación del campo pulmonar craneoventral pone de manifiesto ruidos bronquiales aumentados, crepitaciones y sibilancias. En casos graves puede desarrollarse pleuresía que se caracteriza por un patrón de respiración irregular y gruñidos en la espiración. El animal tendrá mal aspecto si la neumonía se hace crónica, que habitualmente se asocia con la formación de abscesos pulmonares. La *M. haemolytica* causa una neumonía fibrinosa o neumonía fibrinonecrótica aguda grave. La neumonía tiene un patrón bronconeumónico. Macroscópicamente existen amplias regiones craneoventrales de negro rojizo a marrón grisáceo de consolidación con engrosamiento gelatinoso de septos interlobulares y pleuritis fibrinosa. Existen amplias trombos, focos de necrosis pulmonar y pruebas limitadas de bronquitis y broncoilitis. La *P. multocida* se asocia con una bronconeumonía de fibrinosa a fibrinopurulenta menos fulminante. Al contrario que *M. haemolytica*, *P. multocida* se asocia sólo con pequeñas cantidades de exudación de fibrina, algunos trombos, necrosis pulmonar limitada y bronquitis y broncoilitis supurativa.

El *Haemophilus somnus* (recientemente reclasificado como *Histophilus somni*) se está reconociendo cada vez más como un patógeno importante en la BRD; estas bacterias son habitantes normales de la nasofaringe del ganado. La infección por *H. somnus* de los pulmones da como resultado una bronconeumonía purulenta que puede seguirse de septicemia e infección de múltiples órganos. Ocasionalmente, *H. somnus* se asocia con una pleuritis considerable. *H. somnus* puede causar una enfermedad septicémica aguda, habitualmente mortal, que puede implicar a los sistemas nervioso, musculoesquelético, circulatorio y respiratorio, por separado o en conjunto. El sistema reproductor se ve afectado con frecuencia pero habitualmente sin que los otros sistemas estén implicados clínicamente. La enfermedad puede caracterizarse por fiebre, depresión grave, ataxia, debilidad, ceguera, coma y muerte en un intervalo de varias horas a varios días. Aparece esporádicamente ganado de carne y de leche individuales y se encuentra casi por todo el mundo. *H. somnus* es un cocobacilo pleomórfico, gram negativo, inmóvil y no formador de esporas que requiere un medio enriquecido y una atmósfera microaerófila para cultivo. Parece ser idéntico a *Histophilus ovis* y *Haemophilus agni*, agentes etiológicos de septicemia, mastitis y epididimitis en ovejas; sin embargo, la transmisión de *H. somnus* entre ovejas y ganado no se ha demostrado. Se han diferenciado cepas patógenas y no patógenas por inoculación intracisternal de terneros jóvenes con organismos de diversas fuentes.

Las cepas patógenas y no patógenas de *H. somnus* se llevan en la cubierta y el prepucio de machos, la vagina de ganado hembra y en los conductos nasales de ambos sexos. El organismo puede colonizar el tracto respiratorio, presumiblemente después de inhalación y se encuentra frecuentemente en la orina. La prevalencia del organismo en ganado es probablemente elevada porque se encuentran altos títulos de anticuerpos específicos en una gran proporción de ganado ensayado. Se han reconocido varios síndromes patológicos causados por *H. somnus*, incluyendo tromboencefalitis, bronconeumonía fibrinopurulenta, pleuritis fibrinosa y poliartritis. Aparecen necrosis de músculo miocárdico y esquelético. Se ha documentado vaginitis, cervicitis y endometritis supurativa en vacas infectadas experimentalmente y naturalmente después de la reproducción y el organismo es una causa de aborto esporádico. Las cepas de *H. somnus* que causan enfermedad se adhieren al endotelio de los vasos, dando como resultado contracción, exposición del colágeno, adhesión de plaquetas y trombosis. La TME es el resultado cuando esto se produce en el cerebro y membranas asociadas, después de la invasión del organismo hacia el torrente sanguíneo de ganado susceptible. Las cepas pueden adherirse al endotelio en vasos de la pleura, miocardio, sinovio o una diversidad de otros tejidos y producir inflamación en esos sitios (por ejemplo, se han registrado infecciones de la laringe y oído medio). La susceptibilidad de animales y variaciones individuales en la preferencia de cepas del organismo por vasos en diferentes tejidos pueden ser importante en el desarrollo de la forma de enfermedad, pero los mecanismos implicados no se entienden completamente. Los problemas reproductivos no tienen que estar precedidos necesariamente por bacteriemia, pero la patogénesis está muy poco definida. Con frecuencia una fiebre tan alta como de 42°C es el primer signo de enfermedad; sin embargo, esta habitualmente desciende a normal o subnormal en horas. Otros descubrimientos están determinados por el sistema o sistemas implicados y pueden incluir respiración rápida, rigidez, que las articulaciones se doblen hacia delante en los espolones, depresión grave, ataxia, parálisis y opistótonos, seguido de coma y muerte en varias horas. Los animales afectados pueden estar ciegos y a veces se observan hemorragias retinianas con focos grises de necrosis retiniana. De forma irregular aparecen signos tales como hipersensibilidad, convulsiones, excitación, nistagmo y caminar en círculos y pueden estar relacionados con las regiones del SNC afectadas en el curso de desarrollo de la enfermedad. Ocasionalmente, se encuentran animales muertos indicando un curso rápidamente mortal. Es común un cambio marcado en el recuento total y diferencial de glóbulos blancos; aparecen leucopenia y neutropenia en enfermedad mortal grave, habitualmente aguda, mientras que puede existir neutrofilia en una enfermedad menos grave. En la TME, el recuento celular total del LCR está notablemente aumentado y predominan los neutrófilos. Durante la septicemia, el organismo puede recuperarse de la sangre, líquido sinovial, LCR, cerebro, riñones, orina y una diversidad de otros órganos. Las lesiones se caracterizan por trombosis vascular e infarto del tejido circundante. Son característicos focos de necrosis de rojos a marrones aleatoriamente distribuidos con hemorragia en la superficie y secciones de corte del cerebro y médula espinal, retina, músculo esquelético, miocardio, riñón, intestino y bazo. A veces puede observarse una meningitis fibrinopurulenta con LCR turbio en la superficie del cerebro y médula espinal y puede aparecer una poliserositis, especialmente de articulaciones y pleural. Puede desarrollarse una bronconeumonía fibrinosa aguda con una necrosis tisular después de infecciones de transmisión aérea.

Excepto para *M. bovis*, el papel exacto de micoplasmas y ureaplasmas en BRD requiere una mejor definición. Pueden recuperarse micoplasmas a partir del tracto respiratorio de terneros no neumónicos pero la frecuencia de aislamiento es mayor en los que presentan enfermedad del tracto respiratorio. Los micoplasmas comúnmente recuperados de los pulmones de terneros neumónicos incluyen *Mycoplasma dispar*, *Ureaplasma* spp. Las infecciones experimentales habitualmente dan como resultado signos de inaparentes a leves de enfermedad respiratoria. Esto no excluye un papel sinérgico para micoplasmas junto con virus y bacterias en BRD. Las lesiones descritas incluyen manguitos linfoides peribronquiales y peribronquiolares y alveolitis. El cultivo de estos organismos requiere medios y condiciones especiales y a los organismos les puede llevar hasta una semana crecer.

Se han identificado clamidias en diversas partes del mundo como una causa de neumonía enzoótica en terneros. El agente causal es *Chlamydia psittaci*. Algunos aislados respiratorios de terneros tienen propiedades de inmunotipos 1 y 6 y son similares a cepas recuperadas de infecciones intestinales y abortos de ganado y ovejas. Se ha recuperado el inmunotipo 6 a partir de pulmones neumónicos de terneros y cerdos. Por lo tanto, el tracto GI debe considerarse como un sitio importante en la patogénesis de infecciones clamidiales y como un depósito y fuente natural de los organismos. La neumonía clamidial ha afectado a terneros en una completa variedad de condiciones, incluyendo granjas de leche. Se ha demostrado experimentalmente un sinergismo entre *Chlamydia* y *P. haemolytica*. Habitualmente, los terneros con neumonía clamidial están febriles, letárgicos y disneicos y tienen una descarga nasal serosa y posteriormente mucopurulenta y una tos seca no productiva. Los terneros en edad de destete son los que se ven afectados más frecuentemente, pero ganado de más edad también puede mostrar signos de infección. La lesión pulmonar aguda es una neumonía broncointersticial. Las partes anteroventrales de los pulmones se afectan pero, en casos graves, pueden estar implicados lóbulos completos. La tos seca se atribuye a traqueítis. Los cambios microscópicos en los pulmones incluyen bronquitis y alveolitis supurativa que evolucionan a hiperplasia neumocítica tipo II y engrosamiento intersticial.

La campilobacteriosis genital bovina es una enfermedad venérea de ganado caracterizada principalmente por muerte embrionaria temprana, infertilidad, una estación de partos prolongada y ocasionalmente aborto. La distribución probablemente es mundial. La causa es la bacteria flagelada polar móvil, gram negativa, curvada o espiral *Campylobacter fetus venerealis* o *Campylobacter fetus fetus*. Durante muchos años, se pensaba que *C. fetus fetus* (antiguamente *C. fetus intestinalis*) era generalmente un organismo intestinal, que causaba sólo ocasionalmente abortos en ganado y que no era causa de infertilidad. Sin embargo, se ha demostrado que *C. fetus*

fetus también puede ser una causa significativa del síndrome de infertilidad clásico habitualmente atribuido a *Campylobacter fetus venerealis*. Existen varias cepas de *C. fetus fetus* y el único modo de determinar si una cepa es una causa de infertilidad es ensayar esa posibilidad en un grupo de novillas. Los *Campylobacter* spp son muy lábiles y se destruyen rápidamente por calor, sequedad y exposición a la atmósfera. A menos que se cultiven rápidamente después de la recogida del animal y que se cultiven en condiciones microaerófilas o anaerobias, no crecerán las campilobacterias. El *Campylobacter fetus* se transmite de forma venérea y también por instrumentos, cama contaminados o por inseminación artificial usando semen contaminado. Los toros individuales varían en su susceptibilidad a infección debido a que algunos se convierten en portadores permanentes mientras que otros parecen ser resistentes a la infección. Los toros también pueden transmitir la infección mecánicamente durante varias horas después de la cópula con una vaca infectada. En vacas, la duración del estado de portador también es variable; algunas eliminan la infección rápidamente mientras que otras pueden llevar *C. fetus* durante ≥ 2 años. Se desprenden anticuerpos IgA en el moco cervical en cantidades significativas en ~50% de vacas durante varios meses después de la infección y son útiles para el diagnóstico. Aunque la mayor parte del tracto genital puede estar libre de infección cuando una vaca concibe finalmente, la vagina puede permanecer crónicamente infectada, incluso durante la gestación. Las vacas son sistémicamente normales, pero existen grados variables de endometritis mucopurulenta que causa muerte embrionaria temprana, fases lúteas prolongadas, ciclos de estro irregular, reproducción repetida y, como resultado, periodos de partos prolongados. No son comunes abortos observados. En rebaños no manejados de forma intensiva, la enfermedad puede reconocerse solamente cuando los exámenes de gestación pongan de manifiesto índices de gestación bajos o marginalmente bajos, o lo que es más importante, grandes variaciones en las duraciones de gestación, especialmente cuando la enfermedad se ha introducido recientemente en el rebaño. En años posteriores, la infertilidad se limita habitualmente a sustituir novillas y unas pocas vacas susceptibles. Los toros son asintomáticos y producen semen normal.

La leptospirosis es una enfermedad contagiosa de los animales, incluyendo el hombre, causada por diversas serovariantes leptospirales inmunológicamente distintas, la mayoría de las cuales se consideran subgrupos de *Leptospira interrogans*. Las infecciones pueden ser asintomáticas o pueden causar diversos signos, incluyendo fiebre, ictericia, hemoglobinuria, insuficiencia renal, infertilidad, aborto y muerte. Después de una infección aguda, las leptospiras se localizan frecuentemente en los riñones u órganos reproductores y se desprenden en la orina, a veces en grandes cantidades durante meses o años. Dado que los organismos sobreviven en aguas superficiales durante periodos prolongados, la enfermedad es a menudo de transmisión hídrica.

En los Estados Unidos la enfermedad se debe principalmente a las serovariantes *Leptospira hardjo*, *Leptospira interrogans* serovar *hardjo* (*hardjo Prajitno*), *L. borgpetersenii* serovar *hardjo* (*hardjo Bovis*), *Leptospira pomona*, y *Leptospira grippotyphosa*. Sin embargo, también se han aislado las serovariantes *Leptospira canicola* y *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Los terneros pueden tener fiebre, anorexia y disnea y en infecciones por *Leptospira pomona*, ictericia, hemoglobinuria, y anemia. La temperatura corporal puede aumentar súbitamente a 40,5-41°C. La hemoglobinuria rara vez dura más de 48-72 h. La ictericia se elimina rápidamente y se sigue de anemia. Los glóbulos rojos comienzan aumentar en número en 4-5 días y vuelven a lo normal 7-10 días después. Sin embargo, las infecciones por *Leptospira hardjo* habitualmente no causan anemia hemolítica, lo que hace el diagnóstico más difícil. La morbilidad y mortalidad son mayores en terneros que en ganado adulto. En ganado de más edad, los signos varían enormemente y el diagnóstico es más difícil. Las infecciones enzoóticas por *Leptospira hardjo*, que habitualmente dan como resultado leche anormal, son más evidentes en ganado de leche que de carne. Los signos se limitan habitualmente a producción de leche y terneros disminuida; no se produce una crisis hemolítica. La leche es espesa, amarilla y teñida de sangre; puede contener coágulos aunque existen pocas evidencias de inflamación mamaria. La producción de leche vuelve a lo normal en 10-14 días incluso en ausencia de tratamiento. Los abortos y mortinatos, que son comunes en infecciones por *Leptospira pomona* y esporádicos en infecciones por *Leptospira hardjo* ocurren generalmente a las 3-10 semanas después de la infección inicial. Los abortos son más comunes durante el tercer trimestre. Una tormenta de abortos en un rebaño de reproducción es a menudo el primer indicio de que existe leptospirosis, debido a que los signos iniciales leves con frecuencia pasan desapercibidos. En rebaños infectados de forma endémica, los abortos se producen principalmente en animales más jóvenes y son esporádicos, más que manifestarse como tormentas de aborto. Los terneros criados por vacas infectadas previamente están protegidos por anticuerpos calostrales hasta 6 semanas. Los terneros generalmente tienen un título de anticuerpos similar al de sus madres. En la forma aguda, destacan anemia, ictericia, hemoglobinuria y hemorragia submucosas. Los riñones se hinchan, con hemorragias petequiales y equimóticas multifocales que se vuelven pálidas con el tiempo. El hígado puede hincharse, con áreas diminutas de necrosis focal. Se observan petequias en otros órganos en casos fulminantes; sin embargo, en las infecciones por *Leptospira hardjo* más prevalentes, las lesiones están principalmente limitadas a los riñones.

La brucelosis está causada por una bacteria del género *Brucella* y está caracterizada por aborto, retención de placenta y en menor grado, orquitis e infección de las glándulas sexuales accesorias en machos. La enfermedad en ganado, carabao y bisonte está causada casi exclusivamente por *Brucella abortus*; sin embargo, *Brucella suis* o *Brucella melitensis* están ocasionalmente implicadas en algunos rebaños de ganado. *Brucella suis* no parece contagiarse de una vaca a otra. La infección por *Brucella abortus* se extiende rápidamente y causa muchos abortos en rebaños no vacunados. Típicamente, en un rebaño en el que la enfermedad sea endémica, una vaca infectada aborta sólo una vez tras la exposición; las gestaciones y lactaciones posteriores parecen normales. Después de la exposición, mucho ganado se vuelve bacteriémico durante un periodo corto y desarrolla aglutininas y otros

anticuerpos; otros resisten la infección y un pequeño porcentaje de vacas infectadas se recupera. Un ensayo de aglutinación de suero positivo precede habitualmente al aborto o un parto normal, pero puede retrasarse en ~15% de los animales. El periodo de incubación puede ser variable y está relacionado con la fase de gestación en el momento de la exposición. Los organismos se desprenden en leche y descargas uterinas y la vaca puede volverse temporalmente estéril. La bacteria puede encontrarse en el útero durante la gestación, involución uterina y poco frecuentemente, durante un tiempo prolongado en el útero no grávido. El desprendimiento de la vagina desaparece en gran medida con la reducción de los fluidos después del parto. Algunas vacas infectadas que abortaron previamente desprenden brucelas desde el útero en partos normales posteriores. Los organismos se desprenden en leche durante un periodo de tiempo variable — en la mayoría del ganado de por vida. Se produce transmisión natural por ingestión de organismos que están presentes en grandes cantidades en fetos abortados, membranas fetales y descargas uterinas. El ganado puede ingerir pienso y agua contaminada o lamer los genitales contaminados de otros animales. Parece ser poco frecuente la transmisión venérea por toros infectados a vacas susceptibles. La transmisión puede producirse por inseminación artificial cuando se deposita semen contaminado con *Brucella* en el útero pero, según se dice, no cuando se deposita en el cuello uterino medio. Las brucelas pueden entrar en el cuerpo a través de membranas mucosas, conjuntivas, heridas o incluso piel intacta. Los vectores mecánicos (por ejemplo, otros animales, incluyendo seres humanos) pueden extender la infección. Se han recuperado brucelas de fetos y de estiércol que ha permanecido en un entorno fresco durante > 2 meses. La exposición a luz directa del sol destruye los organismos en pocas horas. El aborto es la manifestación más evidente. Las infecciones también pueden causar mortinatos o terneros débiles, retención de placenta y producción de leche reducida. Habitualmente, no se altera la salud general en abortos sin complicaciones. Las vesículas seminales, ampollas, testículos y epidídimos pueden infectarse en toros; por lo tanto, los organismos están en el semen. Pueden demostrarse aglutininas en el plasma seminal de toros infectados. Pueden aparecer abscesos testiculares. Las infecciones antiguas pueden dar como resultado articulaciones artríticas en algunos animales.

Los clostridios son organismos con forma de bacilo relativamente grandes, anaerobios, formadores de esporas. Las esporas son ovaladas, a veces esféricas y de posición central, subterminal o terminal. Las formas vegetativas de clostridios en líquidos tisulares de animales infectados aparecen individualmente, en parejas o rara vez en cadenas. La diferenciación de las diversas especies patógenas y relacionadas se basa en característica de cultivo, forma de spora y posición, reacciones bioquímicas y la especificidad antigénica de toxinas o antígenos de superficie. Los hábitats naturales de los organismos son el suelo y el tracto intestinal de animales, incluyendo el ser humano. Pueden adquirirse cepas patógenas por animales susceptibles por contaminación de heridas o por ingestión. Las enfermedades producidas de este modo son una amenaza constante para la producción de ganado con éxito en muchas partes del mundo.

El *Clostridium haemolyticum* es un organismo del suelo que puede encontrarse de forma natural en el tracto GI de ganado. Puede sobrevivir durante periodos prolongados en suelo contaminado o en huesos de canales de animales que se han infectado. Después de la ingestión, las esporas latentes se alojan en última instancia en el hígado. El periodo de incubación es extremadamente variable y el comienzo depende de la presencia de un lugar de anaerobiosis en el hígado. Dicho nido para la germinación está muy frecuentemente causado por infección por trematodos, mucho menos frecuentemente por alto contenido en nitrato de la dieta, perforación accidental del hígado, biopsia hepática o cualquier otra causa de necrosis localizada. Cuando las condiciones para anaerobiosis son favorables, las esporas germinan y las células vegetativas resultantes se multiplican y producen β toxina (fosfolipasa C), que causa hemólisis intravascular y sus secuelas, incluyendo anemia hemolítica y hemoglobinuria. Puede encontrarse ganado bovino muerto sin signos premonitorios. Habitualmente, existe un comienzo súbito de depresión grave, fiebre, dolor abdominal, disnea, disentería y hemoglobinuria. La anemia y la ictericia están presentes en grados variables. Puede aparecer edema de la faldita. Los niveles de hemoglobina y glóbulos rojos son muy bajos. La duración de los signos clínicos varía de ~12 h en vacas gestantes a ~3-4 días en otro ganado. La mortalidad en animales sin tratar es del ~95%. Algunas vacas sufren ataques subclínicos de la enfermedad y por lo tanto actúan como portadores inmunes. Están presentes deshidratación, anemia y a veces edema subcutáneo. Existe fluido corporal en las cavidades abdominal y torácica. Los pulmones no se afectan macroscópicamente y la tráquea contiene espuma sanguinolenta con hemorragias en la mucosa. El intestino delgado y ocasionalmente el intestino grueso están hemorrágicos; sus contenidos contienen con frecuencia sangre libre o coagulada. Un infarto anémico en el hígado es prácticamente patognomónico; está ligeramente elevado, más claro de color que el tejido circundante y perfilado por una zona rojo azulada de congestión. Los riñones están oscuros, friables y habitualmente tachonados con petequias. La vejiga contiene orina rojo púrpura. Después de la muerte, el *rigor mortis* se establece más rápidamente de lo habitual.

El *Clostridium chauvoei* aparece de forma natural en el tracto intestinal de animales. Probablemente puede permanecer viable en el suelo durante muchos años, aunque no crece activamente en el mismo. El pasto contaminado parece ser una fuente de organismos. Se han producido brotes de carbunco sintomático en ganado en granjas en las que se han realizado excavaciones recientes que sugieren que la alteración del suelo puede activar esporas latentes. Los organismos probablemente se ingieren, pasan a través de la pared del tracto GI y después de obtener acceso al torrente sanguíneo se depositan en el músculo y otros tejidos. En ganado, la infección por carbunco sintomático es endógena, al contrario que el edema maligno. Se desarrollan lesiones sin ninguna historia de heridas, aunque la aparición de cardenales o un ejercicio excesivo pueden precipitar algunos casos. Comúnmente, los animales que contraen el carbunco sintomático son de la variedad de carne, con un estado de

salud excelente, aumento de peso y habitualmente los mejores animales de su grupo. Aparecen brotes en los que se encuentran unos pocos nuevos casos cada día durante varios días. La mayoría de los casos se dan en ganado de 6 meses a 2 años de edad, pero pueden verse afectados terneros de buen aspecto tan jóvenes como de 6 semanas y ganado tan mayor como de 10-12 años. La enfermedad aparece habitualmente en verano y otoño y es poco común durante el invierno. En ovejas, la enfermedad no se limita a los jóvenes y la mayoría de los casos siguen a alguna forma de lesión tal como cortes por esquila, corte de cola, recortes de lana o castración. Habitualmente el comienzo es súbito y pueden encontrarse unos pocos animales de ganado bovino muertos sin signos premonitorios. Son comunes una cojera aguda y una depresión marcada. Inicialmente existe fiebre, pero en el momento en el que los signos clínicos son evidentes, la temperatura puede ser normal o subnormal. Se desarrollan hinchamientos edematosos y crepitantes característicos en la cadera, hombro, pecho, espalda, cuello o en otra parte. Al principio, el hinchamiento es pequeño, caliente y doloroso. A medida que la enfermedad evoluciona rápidamente, el hinchamiento aumenta, existe crepitación a la palpación y la piel se vuelve fría e insensible a medida que disminuye el suministro de sangre al área. Los signos generales incluyen postración y temblores. La muerte se produce a las 12-48 h. En algunos animales, las lesiones se limitan al miocardio y al diafragma, sin pruebas *ante mortem* fiables de la lesión localizada.

Se sospecha, aunque no se ha confirmado todavía, que *Clostridium novyi* es una causa de muerte súbita en ganado bovino y cerdos alimentados con dietas con alto contenido de cereales, y en los que no se podían detectar lesiones pre-existentes en el hígado. Las toxinas letales y necrosantes (principalmente toxina α) dañan el parénquima hepático, permitiendo de este modo que las bacterias se multipliquen y produzcan una cantidad letal de la toxina. Habitualmente, la muerte es súbita sin síntomas bien definidos. Los animales afectados tienden a quedarse rezagados detrás del rebaño, asumen una postura de postración esternal y mueren en pocas horas. La mayoría de los casos aparecen en verano y a principios del otoño, cuando la infección hepática provocada por trematodos está en su esplendor. La enfermedad es más prevalente en ovejas de 1 a 4 años de edad y se limita a animales infectados con trematodos en el hígado. La diferenciación de la fascioliasis aguda puede ser difícil, pero las muertes peragudas de los animales que muestran lesiones típicas en la necropsia deberían levantar sospechas de hepatitis necrótica infecciosa. Las lesiones más características son los focos necróticos amarillo grisáceo en el hígado que con frecuencia siguen las trayectorias migratorias de los trematodos jóvenes. Otros hallazgos comunes son un pericardio aumentado de tamaño relleno con un fluido de color paja, y un exceso de fluido en las cavidades peritoneal y torácica. Habitualmente, se produce una ruptura extensa de los capilares en el tejido subcutáneo, que hace que la piel adyacente se torne negra (de allí el nombre común de enfermedad negra).

El *Clostridium septicum* se encuentra en el suelo y los contenidos intestinales de animales (incluyendo el hombre) de todo el mundo. La infección comúnmente se produce a través de la contaminación de heridas que contienen tejido devitalizado, suciedad o algún otro debilitante de los tejidos. Se infectan heridas causadas por accidente, castración, recortes de lana, vacunación antihigiénica y parto. Los signos generales, tales como anorexia, intoxicación y fiebre alta, así como lesiones locales, se manifiestan al cabo de unas pocas horas o unos pocos días de la lesión predisponente. Las lesiones locales son hinchamientos blandos que se hunden al presionar y que se extienden rápidamente debido a la formación de grandes cantidades de exudado que infiltra el tejido conjuntivo subcutáneo e intramuscular de las áreas afectadas. El músculo en dichas áreas es de marrón oscuro a negro. Las acumulaciones de gas no son comunes. Se produce edema grave de la cabeza de carneros después de la infección de heridas inflingidas por la lucha. El edema maligno asociado con laceraciones de la vulva en el parto se caracteriza por edema marcado de la vulva, toxemia grave y muerte en 24-48 horas. La similitud con el carbunco sintomático es notable, y la diferenciación realizada en la necropsia es poco fiable; el único procedimiento seguro es la confirmación por laboratorio. Los caballos y cerdos son susceptibles al edema maligno pero no al carbunco sintomático.

La enfermedad infecciosa causada por *Clostridium sordellii* también se manifiesta como edema maligno en ganado y también se caracteriza por un hinchamiento edematoso, no hemorrágico ni gaseoso de la cabeza, cara y cuello de carneros jóvenes. Esta infección se inicia en carneros jóvenes por su sus topetazos continuos entre sí. Los tejidos subcutáneos amoratados y magullados proporcionan condiciones adecuadas para el crecimiento de clostridios patógenos y las roturas de la piel ofrecen una oportunidad para su entrada.

La infección con *C. perfringens* tipos A, B y C causa enteritis grave, disentería, toxemia y alta mortalidad en terneros jóvenes. Los tipos B y C producen ambos la toxina β altamente necrosante y letal que es responsable del extenso daño intestinal. Esta toxina es sensible a las enzimas proteolíticas, y la enfermedad está asociada con la inhibición de proteólisis en el intestino. Se ha sugerido que el calostro de las cerdas, que contiene un inhibidor de tripsina, es un factor en la susceptibilidad de los cerdos jóvenes. El tipo C también causa enterotoxemia en ganado adulto. En terneros, existe diarrea aguda, disentería, dolor abdominal, convulsiones y opistótonos. La muerte puede producirse en unas pocas horas, pero los casos menos graves sobreviven durante algunos días y es posible la recuperación en un periodo de varios días. La enteritis hemorrágica con ulceración de la mucosa es la lesión más importante en todas las especies. Macroscópicamente, la parte afectada del intestino presenta un color azul oscuro-púrpura y a simple vista parece ser un infarto asociado con torsión mesentérica. Se pueden analizar muestras de los contenidos intestinales para grandes cantidades de bacterias gram-positivas con forma de bacilos, y se pueden realizar filtrados para detectar toxinas y luego identificar por neutralización con antisuero específico.

Esta enterotoxemia clásica causada por *C. perfringens* tipo D se produce rara vez en ganado. Su distribución es

mundial y puede suceder en animales de cualquier edad. Se ha sospechado la enfermedad en terneros de carne bien nutridos que lactan de vacas altas productoras que pastan de pasto lozano y en síndrome de muerte súbita en ganado de estabulación intensiva; sin embargo, faltan pruebas de laboratorio que lo confirmen al final. Los terneros afectados de forma aguda que no se encuentra muertos muestran manía, convulsiones, ceguera y muerte en unas pocas horas. Los terneros afectados de forma subaguda presentan estupor durante unos pocos días y pueden recuperarse.

La toxemia por tétanos está causada por una neurotoxina específica producida por el *Clostridium tetani* en el tejido necrótico. Casi todos los mamíferos son susceptibles a esta enfermedad. Si bien el tétanos se distribuye por todo el mundo, hay algunas zonas, como la sección de Montañas Rocosas del Norte de los Estados Unidos, en donde el organismo es muy infrecuente en el suelo y en donde el tétanos prácticamente se desconoce. En general, la aparición de *C. tetani* en el suelo y la incidencia de tétanos en seres humanos y caballos es mayor en las partes más cálidas de los diversos continentes. *Clostridium tetani*, un anaerobio con esporas esféricas terminales, se halla en el suelo y en los tractos intestinales. En la mayoría de los casos, se introduce en los tejidos a través de heridas, particularmente heridas punzantes profundas que proporcionan un entorno anaerobio adecuado.

La infección con *Salmonella spp* puede producir diarrea en animales de todas las edades, especialmente aquellos que están estresados, amontonados o expuestos a alimentación o suministro de agua densamente contaminado. La salmonelosis está causada por muchas especies de salmonelas y se caracteriza clínicamente por uno o más de tres síndromes principales: septicemia, enteritis aguda y enteritis crónica. La incidencia ha aumentado con la intensificación de la producción de todo tipo de ganado. Los terneros jóvenes desarrollan habitualmente la forma septicémica. El ganado adulto desarrolla enteritis aguda. Puede desarrollarse una enteritis crónica ocasionalmente en ganado. Los animales gestantes pueden abortar. En animales de más edad, la enfermedad se manifiesta por disentería y toxemia y la mortalidad puede ser significativa. Aunque muchas otras *Salmonella spp* pueden causar enfermedad, los más importantes en ganado son *S. typhimurium*, *S. dublin* y *S. newport*. Aunque sus patrones clínicos resultantes no son diferentes, diferentes especies de salmonela tienden a diferir en su epidemiología. El perfil plasmídico y los patrones de resistencia a los fármacos a veces son marcadores útiles para estudios epidemiológicos. Las heces de animales infestados pueden contaminar pienso y agua, leche, carnes frescas y procesadas de mataderos, productos vegetales y animales usados como fertilizantes o piensos, pastos y pastizales y muchos materiales inertes. Los organismos pueden sobrevivir durante meses en áreas húmedas, templadas tales como en granjas de cerdos de engorde o en casetas de agua pero sobreviven menos de 1 semana en estiércol de ganado compuesto. Los roedores y las aves salvajes son también fuentes de infección. La prevalencia de la infección varía entre las especies y los países, y es mucho más alta que la incidencia de la enfermedad clínica, que comúnmente se precipita por situaciones de agresión tales como privación súbita del alimento, transporte, sequía, amontonamiento, parto y administración de algunos fármacos.

Son patógenos gastrointestinales relevantes adicionales que pueden usarse en la presente invención *Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum* y *Mycobacterium avium paratuberculosis*. La infección por *Escherichia coli* causa enfermedad intestinal grave en animales jóvenes caracterizada como diarrea neonatal, diarrea post destete, enfermedad de edema y/o septicemia dependiendo de los factores de virulencia presentes en la cepa que causa la infección. Los terneros infectados con *E. coli* patógena pueden desarrollar diarrea grave causando deshidratación mortal o infecciones septicémicas mortales. La paratuberculosis es una enteritis contagiosa crónica caracterizada por diarrea persistente y progresiva, pérdida de peso, debilitamiento y finalmente muerte. Afecta a ganado bovino, ovejas, cabras, llamas, camellos, ciervos de granja y otros rumiantes domésticos, exóticos y silvestres. También se ha reconocido en conejos silvestres; pueden infectarse caballos y cerdos experimentalmente. La distribución es mundial.

Los animales con paratuberculosis deberían considerarse como riesgos zoonóticos potenciales hasta que se aclare la situación. El organismo causal es *Mycobacterium avium paratuberculosis*, antiguamente conocido como *M. paratuberculosis* o *M. johnei*. Ocasionalmente, se aíslan otras subespecies de *M. avium* de casos. El organismo es muy resistente y puede sobrevivir en pasto durante más de 1 año, pero la luz del sol, suelos alcalinos y la sequedad reducen su índice de supervivencia. Se desprenden grandes cantidades en heces de animales infectados y la infección se adquiere por ingestión de pienso y agua contaminados. La introducción de la enfermedad en un rebaño limpio es habitualmente por portadores infectados de forma subclínica. La infección se adquiere pronto en la vida, pero rara vez se desarrollan signos clínicos en ganado < 2 años de edad. La resistencia aumenta con la edad, y es poco probable que el ganado expuesto por primera vez como adulto se infecte. La mayoría de los terneros se infectan poco después del nacimiento por lactación de ubres contaminadas con heces de animales infectados o por alojamiento en apriscos contaminados. El organismo también puede estar presente en el calostro y la leche de vacas infectadas y también se han descrito infecciones intrauterinas. Después de la ingestión, las bacterias infectan macrófagos en la mucosa del intestino delgado inferior y en ganglios linfáticos asociados. La mayoría de los animales eliminarán la infección por una respuesta inmune temprana mediada por células que estimula la actividad microbicida de macrófagos. En animales susceptibles, los organismos se multiplican y provocan una enteritis crónica que conduce a enfermedad clínica. Puede llevar de meses a años desarrollarse y habitualmente es paralela a una disminución en la inmunidad mediada por células y un aumento en la ineficacia de anticuerpos séricos. Sin embargo, el desprendimiento fecal comienza antes que sean evidentes signos clínicos. Puede aislarse *Mycobacterium avium paratuberculosis* de heces, ganglios linfáticos mesentéricos e ileocecales, paredes intestinales engrosadas y, menos frecuentemente, de la ubre y de los tractos reproductivos de ambos sexos.

La criptosporidiosis es una enterocolitis de distribución cosmopolita causada por el parásito coccidiano *Cryptosporidium parvum*. No es específico de hospedador y es común en rumiantes jóvenes, particularmente terneros; también se encuentra en seres humanos y cerdos y es poco frecuente en perros, gatos y caballos. Otros criptosporidios causan enfermedad en reptiles y aves. La enfermedad en terneros, caracterizada por pérdida de peso y diarrea acuosa, es clínicamente indistinguible de muchas otras causas de diarrea en terneros. *Cryptosporidium parvum* es un protozoo diminuto que se transmite por la vía fecal-oral. Se esporulan ooquistes (cuatro esporozoítos) cuando se desprenden en las heces y, por lo tanto, son inmediatamente infecciosos. El periodo de incubación media es de ~4 días. Los terneros de 1-3 semanas de edad parecen ser más susceptibles. Signos tales como anorexia, pérdida de peso, diarrea y tenesmo, se parecen a los causados por varios otros patógenos intestinales; sin embargo, se producen infecciones sin signos. La criptosporidiosis sin complicaciones rara vez es mortal. La enfermedad puede ser grave en individuos inmunocomprometidos. Si se observa enfermedad grave en terneros, deberían descartarse otros agentes de enfermedad o infecciones concurrentes. Aunque *C. parvum* puede infectar prácticamente el tracto intestinal completo, habitualmente se afecta más gravemente el intestino delgado distal. La infección en caballos se limita al intestino delgado. Las lesiones macroscópicas pueden consistir en mucosa intestinal hiperémica y contenidos intestinales amarillentos. Microscópicamente, es evidente una atrofia vellosa de leve a grave con organismos esféricos en el borde en cepillo. A diferencia de *Eimeria* e *Isospora* spp, que son parásitos intracelulares, *C. parvum* es intramembranoso y reside en el borde en cepillo de las células epiteliales intestinales.

La inflamación de la glándula mamaria (mastitis) se debe casi siempre a los efectos de la infección por patógenos bacterianos o micóticos. La mastitis puede asociarse con infección por muchos otros organismos, incluyendo *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinomyces pyogenes*, *Mycoplasma* spp, *Nocardia asteroides*, *Serratia*, *Mycobacterium* spp, *Clostridium perfringens*, *Pasteurella* spp y *Prototheca* spp.

Las dermatomicosis (Dermatofitosis) en animales son enfermedades antropozoonóticas de la piel y tejidos relacionados. Los síntomas clínicos se caracterizan por pérdida de pelo en el área afectada, hiperemia, descamación y costras similares a las producidas por exposición a asbestos. La inflamación se acompaña con frecuencia de supuración. Con frecuencia las dermatomicosis se caracterizan también por infección localizada de la piel. Las dermatomicosis en animales conllevan un impacto socioeconómico sustancial. Los animales enfermos requieren un tratamiento prolongado y pueden propagar la infección tanto a animales como a seres humanos. Las dermatofitosis están causadas por infecciones micóticas de *Trichophyton* spp. o *Microsporum* spp. Las causas más relevantes para ganado son *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* o *Trichophyton sarkisovii*.

Una infección del tracto respiratorio inferior, que habitualmente de como resultado bronquitis o neumonía, puede estar causada por cualquiera de varios nematodos parasitarios, incluyendo *Dictyocaulus viviparus* en ganado. Este verme pulmonar pertenece a la superfamilia Trichostrongyloidea y tiene ciclos biológicos directos. El verme pulmonar de ganado es común en el Noroeste de Europa y es la causa de brotes graves de bronquitis verminosa "husk" o "hoose" en ganado de pastoreo joven. Debido a que la infección por *D. viviparus* en ganado es la más económicamente importante, es la que más se ha investigado y muchas de las observaciones de la misma son aplicables a las otras especies. Habitualmente se desarrolla enfermedad clínica en la primera exposición a suficientes larvas infecciosas. En ganado, esto se produce habitualmente durante su primera estación en pastoreo; sin embargo, se ha descrito un aumento en el número de ganado de más edad afectado. Los signos de infección por gusanos pulmonares varían de tos moderada con frecuencias respiratorias ligeramente aumentadas a tos grave persistente y dificultad respiratoria e incluso insuficiencia. Aumentos de peso reducidos, producciones de leche reducidas y pérdida de peso acompañan a muchas infecciones en ganado. Pueden producirse infecciones subclínicas patentes en todas las especies. Los signos más uniformes en ganado son taquipnea y tos.

La tricomoniasis es una enfermedad protozoaria venérea de ganado caracterizada principalmente por muerte fetal temprana e infertilidad, dando como resultado intervalos de partos prolongados. La distribución probablemente es mundial. El protozoo causal, *Trichomonas (Tritrichomonas) foetus*, es piriforme y comúnmente de 10-15 × 5-10 µm, pero existe un pleomorfismo considerable. Puede volverse esférico cuando se cultiva en medios artificiales. En su extremo anterior existen tres flagelos de aproximadamente la misma longitud que el cuerpo del parásito. Una membrana ondulante se extiende por la longitud del cuerpo y está bordeada por un filamento marginal que continúa más allá de la membrana como flagelo posterior. Aunque *T. foetus* puede sobrevivir al proceso usado para congelar el semen, se destruye por sequedad o altas temperaturas. *Trichomonas foetus* se encuentra en los tractos genitales de ganado. Cuando las vacas se reproducen de forma natural por un toro infectado, el 30-90% se infectan, sugiriendo que existen diferencias entre cepas. También puede existir variación en la susceptibilidad de raza a la tricomoniasis. Los toros de todas las edades pueden permanecer infectados de forma indefinida pero esto es menos probable en machos más jóvenes. Por el contrario, la mayoría de las vacas están libres de infección a los 3 meses después de la reproducción. Sin embargo, la inmunidad no es duradera y se producen reinfecciones. La transmisión también puede suceder cuando el semen de toros infectados se usa para inseminación artificial. El signo más común es infertilidad causada por muerte embrionaria. Esto da como resultado reproducción repetida y una estación de partos prolongada. También pueden producirse muerte fetal y abortos que no son tan comunes como las pérdidas tempranas en la gestación. Se ha encontrado *Trichomonas foetus* en cultivos vaginales tomados tan tarde como a los 8 meses de gestación y, aparentemente, pueden nacer terneros vivos de madres infectadas. Ocasionalmente se desarrolla piómetra después de la reproducción.

Neospora caninum es un parásito protozooario intracelular obligado que se ha confundido anteriormente con *Toxoplasma gondii*. Solo se conocen fases asexuales y se parecen a *T. gondii*. Se desconoce el ciclo biológico completo de *N. caninum* pero puede transmitirse por vía transplacentaria en perros, ganado, cabras, ovejas y gatos y puede afectarse la descendencia posterior. Los taquizoítos son de $5-7 \times 1-5 \mu\text{m}$, dependiendo de la fase de división.

Se dividen por endodiogenia. Se encuentran taquizoítos en miocitos, células nerviosas, células dérmicas, macrófagos y otras células. Se encuentran quistes tisulares de hasta $100 \mu\text{m}$ de diámetro en células nerviosas; la pared quística es amorfa y de hasta $4 \mu\text{m}$ de grosor. Los quistes no tienen septos y encierran bradizoítos finos de $7 \times 1,5 \mu\text{m}$. En ganado de leche, *N. caninum* es una causa principal de abortos en muchos países, particularmente en los Estados Unidos. Los terneros pueden terminar en abortos, mortinatos, de bajo peso al nacimiento, débiles o paralizados o pueden paralizarse en un intervalo de 4 semanas desde el nacimiento. La lesión principal en los tejidos fetales abortados es encefalitis no supurativa. El aborto puede producirse durante toda la gestación y algunas vacas pueden abortar de nuevo; las madres de estos terneros son clínicamente normales.

La babesiosis está causada por parásitos protozoarios intraeritrocitarios del género *Babesia*. Una amplia variedad de animales domésticos y silvestres y ocasionalmente seres humanos se ven afectados por la enfermedad, que se transmite por garrapatas y tiene una distribución mundial. Dos especies importantes en ganado — *Babesia bigemina* y *Babesia bovis* — están ampliamente distribuidas en áreas tropicales y subtropicales y son el centro de esta discusión. En área endémicas, son importantes dos características en la determinación del riesgo de enfermedad clínica: 1) los terneros tienen un grado de inmunidad (relacionada tanto con los anticuerpos procedentes del calostro como con la edad) que persiste durante ~6 meses y 2) los animales que se recuperan de infecciones por *Babesia* son inmunes de por vida. Por lo tanto, a altos niveles de transmisión por garrapatas, todos los terneros recién nacidos se habrán infectado con *Babesia* a los 6 meses de edad, mostrarán escasos si algún signo clínico y posteriormente serán inmunes. Esta situación de estabilidad endémica puede alterarse por una reducción natural (por ejemplo, climática) o artificial (por ejemplo, tratamiento acaricida) en el número de garrapatas a niveles en los que la transmisión por garrapatas de *Babesia* a terneros sea insuficiente para asegurar que todos se infecten durante este periodo temprano crítico. Otras circunstancias que pueden conducir a brotes clínicos incluyen la introducción de ganado susceptible en áreas endémicas y la incursión de garrapatas infectadas con *Babesia* en áreas previamente libres de garrapatas. Se ha demostrado variación de cepa en la inmunidad pero probablemente no es significativa en el campo. La enfermedad aguda generalmente tiene un curso de ~1 semana. El primer signo es fiebre (frecuentemente de 41°C o superior), que persiste durante todo el proceso y se acompaña posteriormente de inapetencia, frecuencia respiratoria aumentada, temblores musculares, anemia, ictericia y pérdida de peso con hemoglobinemia y hemoglobinuria en las fases finales. Se produce frecuentemente implicación del SNC debido a residuos de eritrocitos parasitados en capilares cerebrales con infección por *B. bovis*. Puede existir estreñimiento o diarrea. Las vacas gestantes con frecuencia abortan. Con cepas virulentas de *B. bovis*, un síndrome de choque hipotensivo, combinado con inflamación inespecífica generalizada, alteraciones de la coagulación y estasis eritrocitaria en capilares contribuyen a la patogénesis. Con la mayoría de cepas de *B. bigemina*, los efectos patógenos se relacionan más directamente con destrucción de eritrocitos. Los animales que se recuperan de la enfermedad aguda permanecen infectados durante varios años con *B. bovis* y durante unos pocos meses en el caso de *B. bigemina*. No son evidentes signos durante este estado de portador. Las lesiones incluyen un bazo aumentado de tamaño y friable; un hígado hinchado con una vesícula biliar aumentada de tamaño que contiene bilis granular espesa; riñones congestionados de color oscuro; y anemia e ictericia generalizadas. Con frecuencia, pero no siempre, la orina es roja. Otros órganos, incluyendo el cerebro y el corazón pueden mostrar congestión o hemorragias petequiales. La susceptibilidad de razas de terneros a infecciones por *Babesia* varía; por ejemplo, el ganado Brahman es más resistente a la infección por *B. bovis* que las razas británicas.

Se describen vacunas de combinación y/o el uso combinado de composiciones inmunogénicas para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas, donde las infecciones se producen por *M. bovis* y al menos un patógeno relevante para el ganado bovino adicional. La vacuna de combinación como se describe aquí comprende al menos un antígeno de *M. bovis*, preferiblemente *M. bovis* atenuado avirulento descrito aquí y uno o más componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones producidas por uno o más patógenos relevantes para el ganado bovino adicionales. El uso combinado o el método de coadministración de dos o más antígenos de patógenos que afectan al ganado bovino comprende la administración de una primera composición inmunogénica que comprende antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado, avirulento descrito aquí y al menos otro componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones producidas por un patógeno relevante para el ganado bovino adicional.

Los patógenos de ganado bovino relevantes distintos de *M. bovis* incluyen los enumerados en la sección de antecedentes anterior pero no se limitan a: i) patógenos de origen viral tales como virus de la diarrea viral Bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2), Parainfluenzavirus-3 (PI-3), virus de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV), Herpesvirus Bovino (BHV), Rotavirus Bovino (BRV), Enterovirus Bovino (BEV), Coronavirus Bovino (BCV), Rabia Bovina (BR), Parvovirus Bovino (BPV) y Adenovirus y Astrovirus; ii) patógenos de origen bacteriano, tales como *Mannheimia haemolytica* (antiguamente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* y *Haemophilus agni*), *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Actinomyces pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter fetus venerealis* y *Campylobacter fetus fetus* (antiguamente *C. fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans*, *Leptospira pomona*, y *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo*).

bovis), *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella melitensis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Moraxella bovis*, *Klebsiella* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*; *Salmonella newport*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Mycoplasma dispar* y *Ureaplasma* spp., y *Streptococcus uberis* iii) patógenos de otro origen, tales como *Tritrichomonas foetus*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton sarkisovii*, *Neospora caninum* (antiguamente *Toxoplasma gondii*), *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*, *Babesia bigemina* y *Babesia bovis* y *Dictyocaulus viviparus* (enfermedad por gusanos pulmonares).

El uso combinado o el método de coadministración de dos o más antígenos de patógenos que afectan al ganado bovino comprende administrar una primera composición inmunógena que comprende antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* avirulento atenuado descrito aquí y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por un patógeno adicional de ganado bovino, donde dicho patógeno adicional de ganado bovino se selecciona del grupo que consiste en: i) patógenos de origen viral tales como virus de la diarrea viral Bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2), Parainfluenzavirus-3 (PI-3), virus de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV), Herpesvirus Bovino (BHV), Rotavirus Bovino (BRV), Enterovirus Bovino (BEV), Coronavirus Bovino (BCV), Rabia Bovina (BR), Parvovirus Bovino (BPV) y Adenovirus y Astrovirus; ii) patógenos de origen bacteriano, tales como *Mannheimia haemolytica* (antiguamente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* y *Haemophilus agni*), *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Actinomyces pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter fetus venerealis* y *Campylobacter fetus fetus* (antiguamente *C. fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans*, *Leptospira pomona*, y *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella melitensis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Moraxella bovis*, *Klebsiella* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*; *Salmonella newport*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Mycoplasma dispar* y *Ureaplasma* spp., y *Streptococcus uberis* y iii) patógenos de otro origen, tales como *Tritrichomonas foetus*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton sarkisovii*, *Neospora caninum* (antiguamente *Toxoplasma gondii*), *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*, *Babesia bigemina* y *Babesia bovis* y *Dictyocaulus viviparus* (enfermedad por gusanos pulmonares) o cualquier otro patógeno enumerado en la sección de antecedentes o que se sabe que es patógeno en ganado bovino.

Se describen vacunas de combinación y/o al uso combinado de composiciones inmunógenas para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas, donde las infecciones están causadas por *M. bovis* y al menos un patógeno relevante de ganado bovino adicional, donde dicha vacuna o uso combinado comprende o hace uso de un antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado avirulento que se describe aquí y un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por virus de la diarrea viral Bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2), Parainfluenzavirus-3 (PI-3), virus de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV), Herpesvirus Bovino (BHV), Rotavirus Bovino (BRV), Enterovirus Bovino (BEV), Coronavirus Bovino (BCV), Rabia Bovina (BR), Parvovirus Bovino (BPV), Adenovirus, Astrovirus, *Mannheimia haemolytica* (antiguamente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* y *Haemophilus agni*), *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Actinomyces pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter fetus venerealis* y *Campylobacter fetus fetus* (antiguamente *C. fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans*, *Leptospira pomona* y *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella melitensis*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Moraxella bovis*, *Klebsiella* spp, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*; *Salmonella newport*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Streptococcus uberis*, *Mycoplasma* spp, *Mycoplasma dispar* y *Ureaplasma* spp., *Tritrichomonas foetus*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton sarkisovii*, *Neospora caninum* (antiguamente *Toxoplasma gondii*), *Babesia bigemina* y *Babesia bovis* y *Dictyocaulus viviparus* (enfermedad por gusanos pulmonares) y/o cualquier otro patógeno que se sabe que es patógeno en ganado bovino, incluyendo los patógenos analizados en los antecedentes.

El uso combinado o el método de coadministración de dos o más antígenos de patógenos que afectan al ganado bovino comprende administrar una primera composición inmunógena que comprende antígeno de *M. bovis* preferiblemente el *M. bovis* avirulento atenuado descrito aquí y al menos una composición inmunógena adicional que comprende uno o más componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por un patógeno adicional de ganado bovino, donde dicho patógeno adicional de ganado bovino se selecciona del grupo que consiste en: virus de la diarrea viral Bovina (BVDV) tipo 1 (BVDV-1) y tipo 2 (BVDV-2), Parainfluenzavirus-3 (PI-3), virus de la Rinotraqueítis Infecciosa Bovina (IBR), Virus Sincitial Respiratorio Bovino (BRSV), Herpesvirus Bovino (BHV), Rotavirus Bovino (BRV), Enterovirus Bovino (BEV), Coronavirus Bovino (BCV), Rabia Bovina (BR), Parvovirus Bovino (BPV), Adenovirus, Astrovirus, *Mannheimia haemolytica* (antiguamente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* y

- Haemophilus agni*), *Actinomyces* (*Corynebacterium*), *Actinomyces pyogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Campylobacter fetus venerealis* y *Campylobacter fetus fetus* (antiguamente *C. fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans*, *Leptospira pomona* y *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajtino* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Brucella abortus*, *Brucella suis* y *Brucella melitensis*, *Escherichia coli*,
5 *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia psittaci*, *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium haemolyticum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Moraxella bovis*, *Klebsiella* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*; *Salmonella newport*, *Mycobacterium avium paratuberculosis*, *Cryptosporidium parvum*, *Cryptosporidium hominis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus dysgalactiae*,
10 *Streptococcus uberis*, *Mycoplasma* spp., *Mycoplasma dispar* y *Ureaplasma* spp., *Tritrichomonas foetus*, *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton sarkisovii*, *Neospora caninum* (antiguamente *Toxoplasma gondii*), *Babesia bigemina* y *Babesia bovis* y *Dictyocaulus viviparus* (enfermedad por gusanos pulmonares) y/o cualquier otro patógeno enumerado en una sección de antecedentes o que se sepa que es patógeno en ganado bovino. Preferiblemente, la composición inmunógena adicional comprende un antígeno de uno o más de cualquiera de los patógenos relevantes de ganado bovino que se han enumerado anteriormente.
- 15 Se describe una vacuna de combinación o al uso combinado de composiciones inmunógenas para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones de los sistemas respiratorio y/o reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación o el uso combinado comprende un antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR [combo 001]. Preferiblemente la vacuna de
20 combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de IBR [combo 002]. Preferiblemente el antígeno de IBR es un virus vivo modificado [combo 003]. Preferiblemente la vacuna de combinación de *M. bovis* atenuado e IBR contiene un antibiótico, por ejemplo neomicina para su conservación [combo 004].
- 25 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por PI-3 [combo 005]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de PI-3 [combo 006].
- 30 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 007]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende
35 *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 008].
- 40 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por BHV [combo 009]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de BHV [combo 010].
- 45 Se describe, la presente invención se refiere a una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y PI-3 [combo 011]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR -
3 y PI-3 [combo 012].
- 50 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y BVDV (tipo 1 y/o
55 tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 013]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 014].
- 60 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y BHV [combo 015].

Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR y BHV [combo 016].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 017]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 018].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por PI-3 y BHV [combo 019]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de PI-3 y BHV [combo 020].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 021]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 022]. Preferiblemente, todos los antígenos virales son virus vivos modificados [combo 023].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por BRSV y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 024]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de BRSV y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 025].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y BHV [combo 026]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR BHV y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 2 y/o tipo 2 [combo 027]).

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2 y BHV [combo 028]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2 y BHV [combo 029].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y BHV[combo 030]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, BHV y PI-3 [combo 031].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2 y BHV [combo 032]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos

un antígeno de cada uno de IBR BHV PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 033].

5 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones bacterianas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *H. somnus* [combo 034]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 035].

10 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas y bacterianas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y *H. somnus* [combo 036]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de *H. somnus* e IBR [combo 037].

15 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas y bacterianas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y *H. somnus* [combo 038]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3 y *H. somnus* [combo 039].

25 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y *H. somnus* [combo 040]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y un antígeno de *H. somnus* [combo 041]. Preferiblemente los antígenos de IBR, PI-3 son virus destruidos [combo 042]. Preferiblemente cualquiera de dichas vacunas de combinación, preferiblemente la vacuna de combinación que comprende antígenos de IBR destruido y PI-3 destruido, contiene neomicina y timerosal como conservantes [combo 043].

35 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y *H. somnus* [combo 044]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, BHV, PI-3 y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y un antígeno de *H. somnus* [combo 045].

45 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona*, [combo 046]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos de al menos una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 047].

55 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona*,

60

[combo 048]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR y una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 049].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y *Leptospira pomona* [combo 050]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de IBR, preferiblemente un virus vivo o modificado y al menos una bacterina de *Leptospira pomona* [combo 51].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 052]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos de cada uno de IBR, y PI-3 y uno o más antígenos de cada una de una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* - 3(*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 053].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* [combo 054]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí, y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* [combo 055].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona*, [combo 056]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 057].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, y *Leptospira pomona* [combo 058]. Más preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y virulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y uno o más antígenos de cada una de *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* [combo 059]. Preferiblemente, los antígenos virales son virus destruidos y los antígenos bacterianos son bacterianas [combo 060]. Preferiblemente, dichas vacunas de combinación como se describen en este párrafo contienen además neomicina y timerosal como conservantes [combo 061].

Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí, virus vivos modificados de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo y/o tipo 2), y bacterina de *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Leptospira pomona* [combo 062].

5 Preferiblemente la vacuna de combinación descrita en este párrafo comprende neomicina como conservante [combo 063].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona*, [combo 064]. Más

10

15 preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, BHV, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*),

20 *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 065].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus* [combo 066]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 067].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus* [combo 068]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de IBR y al menos un antígeno de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 069].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus* [combo 070]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3 y al menos un antígeno de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 071].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona* y *H. somnus* [combo 072]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, y *H. somnus* [combo 073].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus* [combo 074]. Preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*,

preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 075].

- 5 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona* y *H. somnus* [combo 076]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2)), *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona* y *H. somnus* [combo 077].
- 10
- 15 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2) preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus*[combo 078]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *H. somnus* [combo 079].
- 20
- 25 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *Campylobacter fetus* [combo 080]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 081].
- 30
- 35 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae* y *Campylobacter fetus* [combo 082]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada una de *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona* *Campylobacter fetus* [combo 083]. Más preferiblemente, los antígenos bacterianos están químicamente inactivados, adsorbidos en hidróxido de aluminio, cultivos completos de dichas bacterias [combo 084]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende gentamicina y anfotericina B como conservantes. [combo 085].
- 40
- 45 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *Campylobacter fetus* [combo 086]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de IBR y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 087].
- 50
- 55 Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *Campylobacter fetus* [combo 088]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3 y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 089].
- 60

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *Campylobacter fetus* [combo 090]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente, y al menos un antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 091].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *Campylobacter fetus* [combo 092]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 093].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 094]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente y al menos un antígeno de cada uno de *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 095].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 096]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente, [combo 097].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 098]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente, [combo 099].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 100]. Preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 101].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2) preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente y *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 102]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *H. somnus* y

Campylobacter fetus y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente [combo 100].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 103]. Preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira pomona*, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 104].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV y una o más especies patógenas de *Leptospira* como se han mencionado anteriormente, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* [combo 105]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV, *H. somnus* y *Campylobacter fetus* y uno o más antígenos de cada de una o más especies patógenas de *Leptospira*, como se han mencionado anteriormente, [combo 106].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino frente a infecciones de los sistemas respiratorio y reproductor en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente, el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por BHV, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), PI-3, IBR, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Lepstospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Campylobacter fetus* [combo 107]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, que se ha descrito aquí y al menos un antígeno de cada de BHV, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), IBR, PI-3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y/o *Leptospira hardjo-bovis*), *Lepstospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Campylobacter fetus* [combo 108].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* [combo 109]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de bacterina de *Pasteurella haemolytica* y bacterina de *Pasteurella multocida* [combo 110]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende neomicina y timerosal como conservantes [combo 111].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* [combo 112]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de IBR, preferiblemente como virus vivos modificados, bacterina de *Pasteurella haemolytica* y bacterina de *Pasteurella multocida* [combo 113]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende neomicina y timerosal como conservantes [combo 114].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* [combo 115]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de IBR, PI-3, preferiblemente como virus vivos modificados, bacterina de *Pasteurella haemolytica* y bacterina de *Pasteurella multocida* [combo 116]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende neomicina y timerosal como conservantes [combo 117].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* [combo 118]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de IBR, PI-3, preferiblemente como virus vivos modificados, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), bacterina de *Pasteurella haemolytica* y bacterina de *Pasteurella multocida* [combo 119]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende neomicina y timerosal como conservantes [combo 120].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV, *Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida* [combo 121]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV, preferiblemente virus vivos modificados, bacterina de *Pasteurella haemolytica* y bacterina de *Pasteurella multocida* [combo 122]. De acuerdo con una realización preferida adicional, dicha vacuna de combinación comprende neomicina y timerosal como conservantes [combo 123].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por BRSV [combo 124]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de BRSV [combo 125].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR y BRSV [combo 126]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, preferiblemente virus vivos modificados, y BRSV [combo 127].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3 y BRSV [combo 128]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende el *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, preferiblemente virus vivos modificados, y BRSV [combo 129].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BRSV y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), [combo 130]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BRSV, preferiblemente como virus vivos modificados, y BVDV (tipo -3 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 131].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), [combo 132]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada uno de IBR, PI-3, BRSV, preferiblemente como virus vivos modificados y BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2) [combo 133].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones víricas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y BRSV [combo 134]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*

y al menos un antígeno de cada de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente como virus vivos modificados y *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *H. somnus* [combo 149].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), preferiblemente BVDV atenuado (tipo 1 y/o tipo 2), BHV, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *H. somnus* [combo 150]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y al menos un antígeno de cada de IBR, PI-3, BVDV (tipo 1 y/o tipo 2), BHV, preferiblemente como virus vivos modificados, *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida* y *H. somnus* [combo 151].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 152]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además uno o más antígenos de cada de una o más especies de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* [combo 153].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Campylobacter fetus* [combo 154]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además antígeno de *Campylobacter fetus* [combo 155].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por una o más especies patógenas de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona* y *Campylobacter fetus* [combo 156]. Se describe una vacuna combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150 y 151], que comprende además uno o más antígenos de cada de *Campylobacter fetus* y de uno o más especies de *Leptospira*, preferiblemente seleccionadas del grupo que consiste en *Leptospira canicola*, *Leptospira grippityphosa*, *Leptospira borgpetersenii*, *Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* y *Leptospira hardjo-bovis*), *Leptospira prajitno*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, *Leptospira bovis*, *Leptospira interrogans* y *Leptospira pomona*, y. [combo 157].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium perfringens*, preferiblemente Tipos A, C y/o D [combo 158]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y toxinas de *Clostridium perfringens* Tipos C y D [combo 254]. Más preferiblemente, dicha vacuna comprende antígenos, preferiblemente toxinas de *Clostridium perfringens*, preferiblemente Tipos A, B, C y/o D [combo 159].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121,

122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Clostridium perfringens*, preferiblemente Tipos A, C y/o D [combo 160]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además antígeno de *Clostridium perfringens*, preferiblemente Tipos A, C y/o D [combo 161]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además antígeno de *Clostridium perfringens*, preferiblemente Tipos A, C y/o D [combo 162].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *Clostridium tetani* [combo 163]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y toxinas de *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *Clostridium tetani* [combo 164]. Más preferiblemente, dicha vacuna comprende antígenos, preferiblemente toxinas de *Clostridium perfringens* Tipos A, B, C y/o D, y *Clostridium tetani* [combo 165].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *Clostridium tetani* [combo 166]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además antígeno de *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *Clostridium tetani* [combo 167]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además uno o más antígenos de *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *Clostridium tetani* [combo 168].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D [combo 169]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos, preferiblemente toxinas de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*,

Clostridium novyi, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D [combo 170].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además componentes

inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D [combo 171]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044,

045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D [combo 172]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035,

036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156 y 157], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium tetani* [combo 173].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y BRSV [combo 174]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos, preferiblemente toxinas de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D [combo 175].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *H. somnus* [combo 176]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos, preferiblemente toxinas de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D y *H. somnus* [combo 177].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii*, *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D, BRSV y *H. somnus* [combo 178]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos, preferiblemente toxinas de cada uno de *Clostridium chauvoei*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi*, *Clostridium sordellii* y *Clostridium perfringens* Tipos A, C y/o D, *Mycoplasma bovis* y *H. somnus* [combo 179].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Salmonella* preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella newport* y *Salmonella typhimurium* [combo 180]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y una o más toxinas de *Salmonella*,

preferiblemente de cada una de *Salmonella dublin*, *Salmonella newport*, y/o *Salmonella typhimurium* [combo 181].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178 y 179], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Salmonella*, preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella newport* y *Salmonella typhimurium* [combo 182]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178 y 179], que comprende además uno o más antígenos, preferiblemente toxinas, de *Salmonella*, preferiblemente de cada una de *Salmonella dublin*, *Salmonella newport* y/o *Salmonella typhimurium* [combo 183].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella*, preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella newport* y *Salmonella typhimurium* [combo 184]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y Bacterina-Toxoide de *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella*, preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella newport* y *Salmonella typhimurium* [combo 185]. Más preferiblemente, dicha vacuna de combinación comprende múltiples aislados de *Pasteurella haemolytica* Tipo A1 y una fracción de toxoide asociado y aislados individuales de *P. multocida*, *S. dublin* y *S. typhimurium* [combo 186].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Moraxella bovis* y/o *Klebsiella* spp., preferiblemente *Klebsiella pneumoniae* [combo 187]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y una o más toxinas de cada una de *Moraxella bovis* y/o *Klebsiella* spp., preferiblemente *Klebsiella pneumoniae* [combo 188].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, y 186], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Moraxella bovis* y/o *Klebsiella* spp., preferiblemente *Klebsiella pneumoniae* [combo 189]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 163, 164, 165, 169, 170, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 184, 185 y 186], que comprende además uno o más antígenos, preferiblemente toxinas, de cada una de *Moraxella bovis* y/o *Klebsiella* spp., preferiblemente, *Klebsiella pneumoniae* [combo 190].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Escherichia coli* [combo 191]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y una o más toxinas de *Escherichia coli* [combo 192].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189 y 190], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Escherichia coli* [combo 193]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189 y 190], que comprende además un antígeno, preferiblemente una toxina de *Escherichia coli* [combo 194].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* [combo 195]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos de cada una de Bacterina-Toxoide de *Pasteurella haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli* [combo 196]. Más preferiblemente, dicha vacuna de combinación comprende múltiples aislados de *Pasteurella haemolytica* Tipo A1 y una fracción toxoide asociada y aislados individuales de *P. multocida*, *S. dublin* y *S. typhimurium* [combo 197].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Rotavirus bovino [combo 198]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y antígeno de Rotavirus bovino [combo 199].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 195, 196, y 197], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por Rotavirus bovino [200]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190,

191, 192, 193, 194, 195, 196 y 197], que comprende además antígeno de Rotavirus bovino [combo 201].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Coronavirus bovino [combo 202]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de Coronavirus bovino [combo 203].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 y 197], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por Coronavirus bovino [combo 204]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 y 197], que comprende además un antígeno de Coronavirus bovino [combo 205].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Coronavirus bovino y Rotavirus bovino [combo 206]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento que se describe aquí y uno o más antígenos de cada uno de Coronavirus bovino y Rotavirus bovino [combo 207].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196 y 197], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por Coronavirus bovino y Rotavirus bovino [combo 208]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 13> *Mycoplasma bovis* 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, y 197], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de Coronavirus bovino y Rotavirus bovino [combo 209].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Cryptosporidium parvum* [combo 210].

Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y un antígeno de *Cryptosporidium parvum* [combo 211].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Cryptosporidium parvum* [combo 212]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además un antígeno de *Cryptosporidium parvum* [combo 213].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Cryptosporidium hominis* [combo 214]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de *Cryptosporidium hominis* [combo 215].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Cryptosporidium hominis* [combo 216]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además un antígeno de *Cryptosporidium hominis* [combo 217].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Cryptosporidium parvum* y *Cryptosporidium hominis* [combo 218]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y uno o más antígenos de cada una de *Cryptosporidium parvum* y *Cryptosporidium hominis* [combo 219].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006,

- 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por *Cryptosporidium parvum* y *Cryptosporidium hominis* [combo 220]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208 y 209], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de *Cryptosporidium parvum* y *Cryptosporidium hominis* [combo 221].
- Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y la menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 222]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 223].
- Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220 y 221], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 224]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220 y 221], que comprende además antígeno de *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 225].
- Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Adenovirus [combo 226]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de Adenovirus [combo 227].
- Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075,

076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224 y 225], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por Adenovirus [combo 228]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224 y 225], que comprende además un antígeno de Adenovirus [combo 229].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Astrovirus [combo 230]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de Astrovirus [combo 231].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 y 229], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por infecciones causadas por Astrovirus [combo 232]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228 y 229], que comprende además un antígeno de Astrovirus [combo 233]. Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y al menos un componente inmunológicamente activo adicional eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Parvovirus bovino [combo 234]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de Parvovirus bovino [combo 235].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144,

145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232 y 233], que comprende además un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por Parvovirus bovino [combo 236]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, y 233], que comprende además un antígeno de Parvovirus bovino [combo 237].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Cryptosporidium parvum*, Adenovirus, Astrovirus, Parvovirus bovino y *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 238]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno o más antígenos de cada uno de *Cryptosporidium parvum*, Adenovirus, Astrovirus, Parvovirus bovino y *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 239].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por *Escherichia coli*, Salmonella spp., preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella newport*, Rotavirus bovino y Coronavirus bovino, *Cryptosporidium parvum*, Adenovirus, Astrovirus, Parvovirus bovino y *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 240]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y uno o más antígenos de cada una de *Escherichia coli*, Salmonella spp., preferiblemente *Salmonella dublin*, *Salmonella typhimurium* y *Salmonella newport*, rotavirus bovino y Coronavirus bovino, *Cryptosporidium parvum*, Adenovirus, Astrovirus, Parvovirus bovino y *Mycobacterium avium paratuberculosis* [combo 241].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Streptococcus spp., preferiblemente *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae* [combo 242]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y un antígeno de Streptococcus spp., preferiblemente de cada uno de *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, [combo 243]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno o más antígenos de Streptococcus spp., preferiblemente cada uno de *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae* [combo 244].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí, y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por Streptococcus spp., preferiblemente *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae* y/o *Staphylococcus aureus* [combo 245]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno más antígenos de Streptococcus spp., preferiblemente de cada uno de *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, y/o *Staphylococcus aureus* [combo 246].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240 y 241], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Streptococcus* spp., preferiblemente *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, y/o *Staphylococcus aureus* [combo 247]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240 y 241], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de *Streptococcus* spp., preferiblemente *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, y/o *Staphylococcus aureus* [combo 248]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240 y 241], que comprende además uno o más antígenos de varios serotipos de *Streptococcus* spp., preferiblemente de varios serotipos de cada uno de *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, y/o *Staphylococcus aureus* [combo 249].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Streptococcus* spp., preferiblemente *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae* y/o *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp. y *Mycoplasma* spp. [combo 250]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno o más antígenos de *Streptococcus* spp., preferiblemente de cada uno de *Streptococcus uberis*, *Streptococcus dysgalactiae*, y/o *Streptococcus aureus*, *Klebsiella* spp. y *Mycoplasma* spp. [combo 251]. Más preferiblemente, la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno o más antígenos de *Streptococcus* spp., preferiblemente cada uno de *Streptococcus uberis* y/o *Streptococcus dysgalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* spp., *Mycoplasma* spp. y endotoxina [combo 252].

Se describe una vacuna de combinación para el tratamiento y/o la profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas en ganado bovino, donde la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Trichophyton* y *Microsporium*, preferiblemente seleccionado del grupo constituido por *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton sarkisovii*, *Microsporium canis*, *Microsporium canis* var. *obesum*, *Microsporium canis* var. *distortum* y *Microsporium gypseum* [combo 253]. Preferiblemente la vacuna de combinación comprende *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado y avirulento como se ha descrito aquí y uno o más antígenos de cada uno de *Trichophyton* y *Microsporium*, preferiblemente seleccionado por el grupo constituido por *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton sarkisovii*, *Microsporium canis*, *Microsporium canis* var. *obesum*, *Microsporium canis* var. *distortum* y *Microsporium gypseum* [combo 254].

Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 254, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,

167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250 y 251], que comprende además componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por *Trichophyton* y *Microsporium*, preferiblemente seleccionados del grupo constituido por *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton sarkisovii*, *Microsporium canis*, *Microsporium canis* var. *obesum*, *Microsporium canis* var. *distortum* y *Microsporium gypseum* [combo 255]. Se describe una vacuna de combinación de acuerdo con uno cualquiera de [combo 001, 002, 003, 004, 005, 006, 007, 008, 009, 010, 011, 012, 013, 014, 015, 016, 017, 018, 019, 020, 021, 022, 023, 024, 025, 026, 027, 028, 029, 030, 031, 032, 033, 034, 035, 036, 037, 038, 039, 040, 041, 042, 043, 044, 045, 046, 047, 048, 049, 050, 051, 052, 053, 054, 055, 056, 057, 058, 059, 060, 061, 062, 063, 064, 065, 066, 067, 068, 069, 070, 071, 072, 073, 074, 075, 076, 077, 078, 079, 080, 081, 082, 083, 084, 085, 086, 087, 088, 089, 090, 091, 092, 093, 094, 095, 096, 097, 098, 099, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251 y 252], que comprende además uno o más antígenos de cada uno de *Trichophyton* y *Microsporium*, preferiblemente seleccionado del grupo constituido por *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton equinum*, *Trichophyton sarkisovii*, *Microsporium canis*, *Microsporium canis* var. *obesum*, *Microsporium canis* var. *distortum* y *Microsporium gypseum* [combo 256].

Se describe el uso combinado o coadministración de cualquiera de los antígenos descritos aquí en las vacunas de combinación [combo 256]. Preferiblemente, el antígeno de *M. bovis* se proporciona en una primera composición inmunógena y cualquier otro antígeno/antígenos se proporcionan en una o más composiciones inmunógenas adicionales a administrar.

Preferiblemente, el componente o componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por uno o más patógenos relevantes de ganado bovino como fuente de la vacuna de combinación descrita aquí es uno cualquiera incluido en las vacunas seleccionadas del grupo que consiste en: Alpha 7™, ALPHA-7/MB™, ALPHA-CD™, BAR-VAC® 7, BAR-VAC® 7/SOMNUS, BAR-VAC® 8, BAR-VAC® CD, BAR-VAC® C/DT, BREED-BACK™ FP 10, BREED-BACK™ FP 10 HS, BREED-BACK™ FP 5, BREED-BACK™ FP 5 HS, BREED-BACK-10™, CALIBER® 3, CALIBER® 7, ELITE 4™, ELITE 9™, ELITE 9-HS™, EXPRESS® 10, EXPRESS® 10-HS, EXPRESS® 3, EXPRESS® 3/Lp, EXPRESS® 4®, EXPRESS® 5, EXPRESS® 5-HS, EXPRESS® 5-PHM, EXPRESS® I, EXPRESS® I/LP, OCU-GUARD® MB, PULMO-GUARD™ MpB, PULMO-GUARD™ PH-M, PULMO-GUARD™ PH-M/SDT, PULMO-GUARD™ PHM-1, TETGUARD™, VIBRIO-LEPTO-5™ (todas de Boehringer Ingelheim, St. Joseph, MO); Cobalt™ 7, I-Site™, Lepto 5, Master Guard® Preg 5, Master Guard® 10, Master Guard® 10 + Vibrio, Master Guard® J5, P.H.M. Bac® 1, Pre-vent 6™, Respromune® 4, Respromune® 4 + Somnumune® (IM, SC), Respromune® 5 I-B-P+BRSV, Respromune® 5+L5, Respromune® 5+L5 Somnus, Respromune® 5+Somnumune, Respromune® 5+VL5, Respromune® 8, Respromune® 9, Respromune® 10, Scour Vac™ 4, Scour Vac™ 9, Scour Vac™ E coli + C, Somnumune®, Titanium™ 3, Titanium™ 4, Titanium™ 4 L5, Titanium™ 5, Titanium™ 5 L5, Titanium® 5+P.H.M. Bac®-1, Titanium™ BRSV 3, Titanium™ IBR, Titanium™ IBR-LP (todas de Agri Laboratories Inc., St. Joseph, MO); Herd-Vac® 3, Herd-Vac® 3 S, Herd-Vac® 8, Herd-Vac® 9, Surround™ 4, Surround™ 4+HS, Surround™ 8, Surround™ 9, Surround™ 9+HS, Surround™ HS, Surround™ L5, Surround™ V-L5 (todas de BioCor, Omaha, NE (Pfizer)); Mycomune® (Biomune Co., Lenexa, KS); vacuna de lengua azul, Vacuna de Diarrea Viral Bovina, bacterina de *Campylobacter fetus* bovina, Essential 1, Essential 2, Essential 2+P, Essential 3, Essential 3+T, Essential 4, Lepto-5, bacterina de *Mannheimia haemolytica*-*Pasteurella multocida*, Pre-breed 6, Pre-breed 8, Respira-1, Respira-3, Wart Vaccine (todas de Colorado Serum Company, Denver, CO); Pyramid® 3, Pyramid® 4, Pyramid® 4 + Presponse® SC, Pyramid® 5, Pyramid® 8, Pyramid® 9, Pyramid® IBR, Pyramid® IBR+Lepto, Triangle® 1 + Type II BVD, Triangle® 3 + VL5, Triangle® 4 + HS, Triangle® 4 + PH/HS, Triangle® 4 + PH-K, Triangle® 4 + Type II BVD, Triangle® 9 + HS, Triangle® 9 + PH-K, Triangle® + Type II BVD, Trichguard®, Trichguard® + V5L, TriVib 5L® (todas de Fort Dodge Animal Health, Overland Park, KS (Wyeth)); Bacterina de *Escherichia coli* J-5, Bacterina de Especies Serpens; bacterina-toxoide de *Staphylococcus aureus* (todas de Hygieia Biological Laboratories, Woodland, CA); Endovac-Bovi® con Immuneplus® (Immvac, Inc., Columbia, MO); 20/20 Vision® con Spur®, L5 SC, Neoguard™, MasterGuard® Preg 5, Once PMH®, Once PMH® SC, Vibralone™-L5, Vision® 7 Somnus con Spur®, Vision® 7 con Spur®, Vision® 8 Somnus con Spur®, Vision® 8 con Spur®, Vision® CD-T con Spur®, Vision® CD con Spur®, Vista™ IBR SC, Vista™ 3 SC, Vista™ 5 SC, Vista™ 5 L5 SC, Vista™ Once SC, VL5 SC, Volar®, (todas de Intervet Inc., Millsboro, DE); Vac®, Reliant® 3, Reliant® 4, Reliant® IBR, Reliant® IBR/BVD, Reliant® IBR/Lepto, Reliant® Plus BVD-K (Dual IBR™), Reliant® Plus (Dual IBR™), Respishield™ 4, Respishield™ 4 L5, Respishield™ HM (todas de Merial LTD, Duluth, GA); Arsenal® 4.1, Arsenal® IBR, Arsenal® IBR BVD, Bovine Pili Shield™, Bovine Pili Shield™+C, Clostri Shield® 7, Clostri Shield® BCD, Fusogard®, Lepto Shield™ 5, Pinkeye Shield™ XT4, Salmo Shield® T, Salmo Shield® TD, Scour Bos™ 4, Scour Bos™ 9, Somnu Shield™, Trep Shield™ HW, Vib Shield® L5, Vib Shield® Plus, Vib Shield® Plus L5, Vira Shield® 2, Vira Shield® 2+BRSV, Vira Shield® 3, Vira Shield® 3+VL5, Vira Shield® 4, Vira Shield® 4+L5, Vira

Shield® 5, Vira Shield® 5+L5, Vira Shield® 5+L5 Somnus, Vira Shield® 5+Somnus, Vira Shield® 5+VL5, Vira Shield® 5+VL5 Somnus, Vira Shield® 6, Vira Shield® 6+Somnus, Wart Shield™ (todas de Novartis Animal Health, Basel, Switzerland); Bovi-K® 4, Bovi-Shield™ 3, Bovi-Shield™ 4, Bovi-Shield™ BRSV, Bovi-Shield® FP™ 4+L5, Bovi-Shield® GOLD 3, Bovi-Shield® GOLD 5, Bovi-Shield® GOLD FP™ 5 L5, Bovi-Shield® GOLD FP™ 5 VL5, Bovi-Shield® Gold IBR-BVD, Bovi-Shield® Gold IBR-BVD-BRSV-LP, Bovi-Shield™ IBR, Bovi-Shield™ IBR-BRSV-LP, Bovi-Shield™ IBR-BVD, Bovi-Shield™ IBR-BVD-BRSV-LP, Bovi-Shield™ IBR-PI3-BRSV, Calf-Guard®, CattleMaster® 4, CattleMaster® 4+L5, CattleMaster® 4+VL5, CattleMaster® BVD-K, CattleMaster® Gold FP™ 5, CattleMaster® Gold FP™ 5 L5, Defensor® 3, Fortress® 7, Fortress® 8, Fortress® CD, Leptoferm®-5, One Shot®, One Shot Ultra™ 7, One Shot Ultra™ 8, PregGuard™ FP 9, PregGuard® Gold FP™ 10, Resvac® BRSV/Somubac®, Resvac® 4/Somubac®, ScourGuard 3® (K), ScourGuard 3® (K)/C, Somubac®, Spirovac®, Spirovac® L5, Spirovac® VL5, StayBred™ VL5, TSV-2™, Ultrabac® 7, Ultrabac® 7/Somubac®, Ultrabac® 8, Ultrabac® CD, UltraChoice™ 7, UltraChoice™ 8, UltraChoice™ CD, Upjohn J-5 Bacterin™, Vibrin® (todas de Pfizer Inc., New York, NY); vacuna Covexin® 8, Electroid® 7 Vaccine, Electroid® D, Guardian™, Jencine® 2, Jencine® 3, Jencine® 4, vacuna Nasalgen® IP, Piliguard® Pinkeye-1 Trivalent, Piliguard® Pinkeye + 7, Piliguard® Pinkeye Triview®, Siteguard® G, vacuna Siteguard® MLG (todas de Schering-Plough Animal Health Corporation, Kenilworth, NJ); Myco-Bac™ B, Poly-Bac B® 3, Poly-Bac B® Somnus, Super Poly-Bac B® Somnus (todas de Texas Vet Lab, Inc., San Angelo, TX), Virabos™-3 con Immunostim®, Virabos™-4 + *H. somnus* con Immunostim®, y Virabos™-4 con Immunostim® (todas de Bioniche Animal Health, Athens, GA), en el que se añade el antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado avirulento que se describe aquí. Como alternativa, cuando está presente antígeno de *M. bovis* en cualquiera de las vacunas, se añade *M. bovis* atenuado avirulento como se describe aquí o el antígeno de *M. bovis* presente en cualquiera de las vacunas se sustituye por *M. bovis* atenuado avirulento que se describe aquí.

Dosis y administración

Preferiblemente una cantidad eficaz de una vacuna de combinación administrada a ganado bovino proporciona una inmunidad eficaz contra infecciones microbiológicas causadas por *M. bovis* y al menos un patógeno adicional como se ha enumerado anteriormente. Se han enumerado anteriormente combinaciones preferidas de antígenos para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades microbiológicas.

En formas preferidas, el volumen de dosis de la vacuna de combinación así como de cada composición inmunógena cuando se coadministra por separado no es superior a 5 ml, más preferiblemente no es superior a 3 ml y más preferiblemente no es superior a 2 ml. Más preferiblemente la dosis es de 2 ml, preferiblemente administrada por vía intranasal, administrándose 1 ml en cada orificio nasal, más preferiblemente administrada por vía intramuscular, aún más preferiblemente administrada por vía subcutánea y más preferiblemente administrada tanto por vía intranasal como subcutánea en una ocasión como dosis individual. Preferiblemente después de la primera administración se administraría una segunda o posterior administración de la composición inmunógena. Dicha administración posterior se produciría preferiblemente al menos 10 días después de la administración inicial, más preferiblemente entre al menos 10-32 días, más preferiblemente entre al menos 12-30 días, aún más preferiblemente al menos 14 días y, más preferiblemente entre al menos 14 y 28 días. En formas más preferidas, la vacuna se administraría como una dosis individual, preferiblemente el Día 0 o en formas alternativas, 14-28 días a partir de entonces, preferiblemente el Día 0 y 14-28 días después de eso, no produciéndose la exposición a formas patógenas de *M. bovis* hasta después de terminar el régimen de inmunización. En una forma más preferida no se necesita refuerzo y la vacuna se administra sólo una vez. La vacuna se administra a animales desde 1 día de edad hasta que son adultos, preferiblemente a terneros desde 1 día de edad hasta que son ganado bovino adultos jóvenes de 2 años de edad, más preferiblemente a terneros desde 1 día de edad hasta 16 semanas de edad, y aún más preferiblemente a terneros desde 6 semanas hasta 12 semanas de edad. Dicha administración disminuía o reducía los signos de infección por *M. bovis* como se describe a continuación. Preferiblemente, los signos de infección por *M. bovis* en el grupo vacunado como se ha descrito anteriormente se reducían en al menos 50%, más preferiblemente al menos 60%, aún más preferiblemente al menos 70% y aún más preferiblemente al menos 75% en comparación con el grupo no vacunado. La evaluación de patología pulmonar, específicamente el porcentaje de consolidación pulmonar atribuido a lesiones debidas a *M. bovis*, según se puntúa normalmente para diversas especies, se realizó después de la necropsia. Preferiblemente las lesiones pulmonares se reducían en al menos 33%, más preferiblemente al menos 50%, aún más preferiblemente al menos 70%, aún más preferiblemente al menos 80% aún más preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos 95% en comparación con un grupo no vacunado.

La cantidad de la vacuna de combinación que es eficaz depende de los ingredientes de la vacuna y del programa de administración. Típicamente, cuando se usa antígeno bacteriano en la vacuna de combinación o en un uso combinado, la composición de vacuna o inmunógeno contiene una cantidad de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) del antígeno bacteriano por dosis, preferiblemente de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^9 UFC del antígeno bacteriano por dosis, más preferiblemente de aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^6 UFC del antígeno bacteriano por dosis. Por ejemplo, el *M. bovis* atenuado avirulento se usa preferiblemente en cantidades de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^{10} UFC por dosis, preferiblemente de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^9 UFC por dosis, aún más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 10^8 a aproximadamente 10^{10} UFC por dosis, más preferiblemente en una cantidad de aproximadamente $2,1 \times 10^9$ UFC por dosis.

Típicamente, cuando se usa una preparación de virus inactivado o virus vivo modificado en la vacuna de

combinación o en un uso combinado, la vacuna o composición inmunógena que contiene de aproximadamente 10^2 a aproximadamente 10^9 DICT₅₀ de antígeno viral por dosis, preferiblemente de aproximadamente 10^3 a aproximadamente 10^8 DICT₅₀ de antígeno viral por dosis, más preferiblemente de aproximadamente 10^4 a aproximadamente 10^8 DICT₅₀ de antígeno viral por dosis. Por ejemplo, de aproximadamente 10^5 a aproximadamente 10^8 DICT₅₀ por dosis de BVDV atenuado (tipos 1 y 2) es eficaz cuando se administra dos veces al animal durante un periodo de aproximadamente 3 a 4 semanas. En general, se usa normalmente antígeno inactivado en mayores cantidades que virus vivos modificados.

En el caso de la vacuna de que la vacuna de combinación comprenda IBR vivo modificado, la cantidad de antígeno de IBR está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 10^5 a $10^{7.5}$ DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda PI3 vivo modificado, la cantidad de antígeno de PI3 está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente 10^7 a 10^9 DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda BRSV vivo modificado, la cantidad de antígeno de BRSV está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{4.5}$ a $10^{6.5}$ DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda antígenos destruidos, la DICT₅₀ o UFC indica la cantidad de antígeno por dosis en el cultivo vivo antes de la inactivación y para IBR, la cantidad de antígeno de IBR está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{7.0}$ a $10^{9.0}$ DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda PI3 destruido, la cantidad de antígeno de PI3 está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{7.2}$ a $10^{9.2}$ DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda BRSV destruido, la cantidad de antígeno de BRSV está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{5.0}$ a $10^{7.5}$ DICT₅₀ por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda *Leptospira* spp. destruida, la cantidad de cada antígeno de *Leptospira* spp. está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{7.0}$ a 10^{10} (UFC) por dosis. En el caso de que la vacuna de combinación comprenda *H. somnus* destruido y/o *Pasteurella multocida* destruida y/o *Mannheimia haemolytica* destruida la cantidad de antígeno de *H. somnus* y/o antígeno de *Pasteurella multocida* y/o antígeno de *Mannheimia haemolytica* está preferiblemente en un intervalo de aproximadamente $10^{6.0}$ a 10^{10} unidades formadoras de colonias (UFC) por dosis.

Uso combinado/método de tratamiento

Se describe el uso combinado composiciones inmunógenas para el tratamiento y/o profilaxis de ganado bovino contra infecciones microbiológicas, donde las infecciones están causadas por *M. bovis* y al menos un patógeno relevante de ganado bovino adicional.

Se describe un método para la profilaxis o tratamiento de enfermedades causadas por *M. bovis* y un microorganismo o microorganismos patógenos de ganado bovino adicionales, donde un antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado avirulento como se ha descrito aquí y componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de la infección causada por dicho microorganismo patógeno de ganado bovino adicional, preferiblemente como se ha descrito aquí, se administran a un animal que lo necesite a una dosis adecuada, conocida por el especialista.

El uso combinado o el método de coadministración de dos o más antígenos de patógenos que afectan a ganado bovino comprende administrar una primera composición inmunógena que comprende un antígeno de *M. bovis*, preferiblemente el *M. bovis* atenuado avirulento que se describe aquí y al menos una composición inmunógena adicional que comprende un componente inmunológicamente activo eficaz para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por un patógeno de ganado bovino adicional. Preferiblemente, el patógeno adicional es uno de los patógenos que se enumeran aquí. Preferiblemente, la primera y las composiciones inmunógenas adicionales se administran por separado. Preferiblemente, la composición inmunógena adicional comprende uno o más componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones causadas por un patógeno de ganado bovino distinto de *M. bovis*. Más preferiblemente, la primera y las composiciones inmunógenas adicionales se administran juntas por medios tales como mezcla antes de la administración y/o por formulación de la primera y de las composiciones inmunógenas adicionales en un solo recipiente.

La coadministración de cada una de las composiciones inmunógenas se produce simultáneamente, que significa al menos en un intervalo de 48 horas, preferiblemente un intervalo de 24 horas, aún más preferiblemente en un intervalo de 12 horas, aún más preferiblemente en un intervalo de 6 horas, aún más preferiblemente en un intervalo de 3 horas, aún más preferiblemente en un intervalo de 2 horas, aún más preferiblemente en un intervalo de 1 hora. La vía de administración de cada una de las composiciones inmunógenas depende del modo de acción y puede ser igual pero también podría ser diferente.

Preferiblemente el antígeno de *M. bovis* que se describe aquí y uno o más componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones causadas por un patógeno relevante de ganado bovino adicional distinto de *M. bovis* pueden usarse como medicamento. Preferiblemente, este medicamento es una vacuna y puede usarse para disminuir o reducir los signos de una infección por *M. bovis*. Más preferiblemente, el medicamento o vacuna puede usarse para disminuir o reducir los signos de una infección por *M. bovis* y asociada con o causada por una infección del antígeno relevante de ganado bovino adicional.

Formulaciones

Se describe la preparación de la vacuna o vacunas de combinación. Un experto en la materia puede determinar componentes adicionales que están presentes en la composición de la invención. (Véase también Remington's Pharmaceutical Sciences, (1990) 18ª ed. Mack Publ., Easton). Pueden usarse soluciones estériles fisiológicamente aceptables inyectables conocidas. Para preparar una solución lista para el uso para inyección o infusión parenteral, se encuentran disponibles fácilmente soluciones isotónicas acuosas tales como, por ejemplo, una solución salina o las correspondientes soluciones de proteínas en plasma. Las composiciones farmacéuticas que se describen aquí pueden estar presentes como liofilizados o preparaciones secas, que pueden reconstituirse con una solución inyectable conocida directamente antes del uso o en condiciones estériles, por ejemplo, como un kit de partes.

Además, las composiciones inmunogénicas y de vacuna que se describen aquí pueden incluir uno o más vehículos veterinariamente aceptables. Tal como se emplea en esta memoria, "un vehículo veterinariamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, adyuvantes, agentes estabilizantes, diluyentes, conservantes, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos, agentes para retrasar la adsorción y similares.

Los diluyentes pueden incluir agua, solución salina, dextrosa, etanol, glicerol y similares. Los agentes isotónicos pueden incluir cloruro sódico, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa, entre otros. Los estabilizantes incluyen albúmina y sales alcalinas de ácido etilendiaminotetracético, entre otros.

Los adyuvantes incluyen, pero sin limitación, el sistema adyuvante RIBI (Ribi Inc.), alumbre, del de hidróxido de aluminio, colesterol, emulsiones de aceite en agua, emulsiones de agua en aceite tales como, por ejemplo, adyuvantes completo e incompleto de Freund, copolímero de bloque (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), CARBOPOL®, adyuvante AMPHIGENO, saponina, Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL) u otras fracciones de saponina, monofosforil lípido A, adyuvante de lípido-amina Avridine, enterotoxina termolábil de *E. coli* (recombinante o de otra forma), toxina colérica o muramil dipéptido, entre muchos otros.

Las composiciones inmunogénicas pueden incluir además uno o más de otros agentes inmunomoduladores tales como, por ejemplo, interleucinas, interferones u otras citocinas. Las composiciones inmunogénicas también pueden incluir gentamicina y mertiolato. Aunque las cantidades y concentraciones de adyuvantes y aditivos útiles en el contexto de la presente invención pueden determinarse fácilmente por el experto en la materia, preferiblemente la composición comprende de aproximadamente 50 µg a aproximadamente 200 µg de adyuvante y preferiblemente aproximadamente 250 µg/ml de dosis de la composición de vacuna. Preferiblemente está presente un antibiótico en una cantidad de aproximadamente 1 µg/ml a aproximadamente 60 µg/ml, y preferiblemente menor de aproximadamente 30 µg/ml.

Preferiblemente, la vacuna de combinación (o composición inmunogénica) primero se deshidrata. Si la composición se liofiliza o deshidrata primero por otros métodos, entonces, antes de la vacunación, dicha composición se rehidrata en soluciones acuosas (por ejemplo, solución salina, PBS (solución salina tamponada con fosfato)) o soluciones no acuosas (por ejemplo emulsión en aceite (aceite mineral, o basada en aceite vegetal/metabolizable/basada en emulsión sencilla o doble), basada en aluminio, adyuvante basado en carbómero).

Preferiblemente la composición inmunogénica o vacuna de combinación descrita aquí, que comprende al menos un antígeno de *M. bovis* y uno o más componentes inmunológicamente activos adicionales eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones producidas por un patógeno relevante para ganado bovino adicional distinto de *M. bovis*, se formula como una vacuna de combinación de dosis fija. Preferiblemente, la composición inmunogénica o vacuna de combinación descrita aquí, en particular la vacuna de combinación de dosis fija, se formula para uso como una vacuna de una sola dosis o de múltiples dosis, aunque la formulación para uso como una vacuna de una sola dosis es la más preferida. En otras palabras, las composiciones inmunogénicas o la vacuna, preferiblemente la vacuna de combinación de dosis fija proporcionada aquí, se formula para la administración como múltiples dosis o como una sola dosis, aunque la formulación para la administración como una sola dosis es la más preferida. Como se muestra en la sección de ejemplos, dicha administración de una sola dosis del antígeno de *M. bovis* es eficaz para disminuir o reducir los signos de una infección por *M. bovis*. Preferiblemente las composiciones inmunogénicas descritas aquí, en particular la vacuna de combinación de dosis fija, se formula para uso como una vacuna de una sola dosis, donde la administración de dicha dosis individual es eficaz para disminuir o reducir los signos de una infección por *M. bovis*.

Modos de Administración y Dosificación

Las composiciones descritas aquí pueden administrarse de cualquier manera convencional. Los ejemplos de métodos de administración incluyen cualquiera que permita el acceso por las células del sistema inmune a la composición inmunogénica, incluyendo pero sin limitación la vía oral, transdérmica, intradérmica, intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraocular, intraperitoneal, intrarrectal, intravaginal, intranasal, intragástrica, intratráqueal, intrapulmonar o cualquier combinación de las mismas. Son modos de administración preferidos las vías intramuscular, subcutánea e intranasal, siendo especialmente preferida la vía subcutánea e intranasal. Si se desea o es necesario, pueden administrarse inmunizaciones de refuerzo una o varias veces a diversos intervalos.

Sin embargo, preferiblemente la vacunación se administra como una sola dosis. Después de la administración de dicha vacuna, se induce una respuesta inmune en el animal y los signos de la infección por *M. bovis* se reducen en incidencia y/o gravedad, además de conseguirse una reducción en la tasa de mortalidad, en comparación con los animales expuestos a aislados o bacterias de tipo silvestre después de la exposición a una forma virulenta de *M. bovis*.

Preferiblemente el volumen de dosificación de la vacuna no es mayor de 5 ml, más preferiblemente no mayor de 3 ml, y más preferiblemente no mayor de 2 ml. Más preferiblemente la dosis sería de 2 ml, preferiblemente administrada por vía intranasal, administrándose 1 ml en cada orificio nasal, incluso más preferiblemente administrada por vía subcutánea, y aún más preferiblemente administrada tanto por vía intranasal como por vía subcutánea en una ocasión como una sola dosis. En algunas formas preferidas, después de la primera administración se administraría una segunda o posterior administración de la composición inmunogénica.

Dicha administración posterior preferiblemente se realizaría al menos 10 días después de la administración inicial, más preferiblemente entre al menos 10-32 días, más preferiblemente entre al menos 12-30 días, aún más preferiblemente al menos 14 días y aún más preferiblemente entre al menos 14-28 días. En formas más preferidas, la vacuna se administraría el Día 0 como una sola dosis o, en formas alternativas, el Día 0 y 14-28 días después, sin que tenga lugar la exposición a formas patógenas de *M. bovis* hasta después de que se haya completado el régimen de inmunización. En una forma más preferida no se necesita refuerzo y la vacuna se administra sólo una vez. La vacuna se administra a animales desde 1 día de edad hasta que son adultos, preferiblemente a terneros desde 1 día de edad hasta que son adultos jóvenes de 2 años de edad, más preferiblemente a terneros desde 1 día de edad hasta 16 semanas de edad, y aún más preferiblemente a terneros desde 6 semanas hasta 12 semanas de edad. Dicha administración redujo los signos de infección de *M. bovis* como se describe más adelante. De hecho, los estudios de la presente memoria demuestran que los signos de infección por *M. bovis* en el grupo vacunado como se ha descrito anteriormente se redujeron al menos 50%, más preferiblemente al menos 60%, incluso más preferiblemente al menos 70%, incluso más preferiblemente al menos 75%, más preferiblemente al menos 80%, aún más preferiblemente al menos 83%, más preferiblemente al menos 85% y aún más preferiblemente al menos 90% en comparación con el grupo no vacunado.

Preferiblemente las composiciones inmunogénicas aquí descritas son eficaces para estimular un inicio de la inmunidad en los 14 días siguientes a la administración de una sola dosis. Preferiblemente la composición inmunogénica aquí descrita es eficaz para estimular la duración de la inmunidad de al menos 42 días después de la administración de una sola dosis de la composición inmunogénica.

Preferiblemente las composiciones inmunogénicas aquí descritas pueden coadministrarse a un animal (preferiblemente ganado bovino). Específicamente, a un animal se le pueden administrar dos o más antígenos de *M. bovis* aquí descritos y al menos uno o más componentes inmunológicamente activos distintos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones producidas por un patógeno relevante para ganado bovino adicional distinto de *M. bovis* (analizado con más detalle más adelante). El antígeno de *M. bovis* de la presente invención y el componente o componentes inmunológicamente activos pueden coadministrarse o administrarse por separado. Un ejemplo de la coadministración separada incluye la administración del antígeno de *M. bovis* y del componente o componentes inmunológicamente activos dentro de un periodo de 2 días. Como alternativa, el antígeno de *M. bovis* y dichos uno o más componentes inmunológicamente activos pueden formularse como una vacuna de combinación de dosis fija. Preferiblemente la administración de los dos o más antígenos que comprenden el antígeno de *M. bovis* y uno o más componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones producidas por un patógeno relevante para ganado bovino adicional distinto de *M. bovis* es en una sola dosis. Como alternativa, pueden administrarse dos, tres o cuatro dosis que se coadministran o se administran por separado.

Preferiblemente la composición inmunogénica aquí descrita contiene un adyuvante. Los adyuvantes pueden incluir hidróxido de aluminio y fosfato de aluminio, saponinas, por ejemplo Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL), emulsión de agua en aceite, emulsión aceite en agua, y emulsión de agua en aceite en agua. La emulsión puede basarse, en particular, en aceite de parafina líquida ligera (del tipo de la Farmacopea Europea); aceite isoprenoide, tal como escualano o escualeno; aceite resultante de la oligomerización de alquenos, en particular de isobuteno o deceno; ésteres de ácidos o de alcoholes que contienen un grupo alquilo lineal, más particularmente aceites vegetales, oleato de etilo, di-(caprilato/caprato) de propilenglicol, tri-(caprilato/caprato) de glicerilo o dioleato de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos o alcoholes ramificados, en particular ésteres de ácido isoesteárico. El aceite se usa en combinación con emulsionantes para formar la emulsión. Los emulsionantes son preferiblemente tensioactivos no iónicos, en particular ésteres de sorbitán, de mannide (por ejemplo, oleato de anhidromanitol), de glicol, de poliglicerol, de propilenglicol y de ácido oleico, isoesteárico, ricinoleico o hidroxiesteárico, que están opcionalmente etoxilados, y copolímeros de bloques de polioxipropileno-polioxi-etileno, en particular los productos Pluronic, especialmente L121. Véase Hunter et al., *The Theory and Practical Application of Adjuvants* (Ed. Stewart-Tull, D. E. S.). John Wiley and Sons, NY, pp51-94 (1995) y Todd et al., *Vaccine* 15:564-570 (1997). Por ejemplo, es posible usar la emulsión SPT descrita en la página 147 de "Vaccine Design, The Subunit and Adjuvant Approach" editado por M. Powell y M. Newman, Plenum Press, 1995, y la emulsión MF59 descrita en la página 183 de este mismo libro.

Un ejemplo adicional de un adyuvante es un compuesto elegido entre los polímeros de ácido acrílico o metacrílico y

los copolímeros de anhídrido maleico y derivado de alqueno. Son compuestos adyuvantes ventajosos los polímeros de ácido acrílico o metacrílico que están reticulados, especialmente con polialqueno éteres de azúcares o polialcoholes. Estos compuestos se conocen por el término carbómero (Farmacopea Vol. 8, N° 2, junio de 1996). Los expertos en la materia también pueden consultar la patente de Estados Unidos N° 2.909.462 que describe dichos polímeros acrílicos reticulados con un compuesto polihidroxilado que tiene al menos tres grupos hidroxilo, preferiblemente no más de 8, estando los átomos de hidrógeno de al menos 3 hidroxilos reemplazados por radicales alifáticos insaturados que tienen al menos 2 átomos de carbono. Los radicales preferidos son los que contienen de 2 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, vinilos, alilos y otros grupos etilénicamente insaturados. Los radicales insaturados también pueden contener otros sustituyentes, tales como metilo. Los productos vendidos con el nombre Carbopol (BF Goodrich, Ohio, USA) son particularmente apropiados. Están reticulados con una alilsacarosa o con alilpentaeritritol. Entre ellos, se pueden mencionar Carbopol 974P, 934P y 971P. Lo más preferido es el uso de Carbopol 971P. Entre los copolímeros de anhídrido maleico y derivados de alqueno están los copolímeros EMA (Monsanto), que son copolímeros de anhídrido maleico y etileno. La disolución de estos polímeros en agua produce una solución ácida que se neutralizará, preferiblemente hasta un pH fisiológico, con el fin de proporcionar la solución adyuvante en la que se incorporará la propia composición inmunogénica, inmunológica o de vacuna.

Otros adyuvantes adecuados incluyen, pero sin limitación, el sistema adyuvante RIBI (Ribi Inc.), copolímero de bloque (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), monofosforil lípido A, adyuvante de lípido-amina Avridine, enterotoxina termolábil de *E. coli* (recombinante o de otra manera), toxina colérica, IMS 1314 o muramilo dipéptido, o citocinas naturales o recombinantes o análogos de las mismas o estimuladores de la liberación de citocinas endógenas, entre muchos otros.

Preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 1 g por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 100 µg a aproximadamente 500 mg por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 250 mg por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 750 µg a aproximadamente 100 mg por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg por dosis. Incluso más preferiblemente, el adyuvante se añade en una cantidad de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por dosis. Lo más preferido es que el adyuvante se añada en una cantidad de aproximadamente 1 mg por dosis.

Vehículos

Además, las composiciones inmunogénicas y de vacuna aquí descritas pueden incluir uno o más vehículos veterinariamente aceptables. Se describe el uso de una cepa de *M. bovis*, atenuada por múltiples pases o atenuación en serie como se ha descrito anteriormente, como una medicina, preferiblemente como una medicina veterinaria. Las cepas de *M. bovis* atenuadas como se ha descrito anteriormente pueden usarse para la preparación de una composición farmacéutica, como se ha descrito aquí, para la profilaxis o tratamiento de infecciones producidas por *M. bovis*. Como se ha indicado anteriormente, estas composiciones farmacéuticas/composiciones de vacuna pueden usarse para el tratamiento y/o profilaxis de animales susceptibles a la infección por *M. bovis*.

Métodos de tratamiento o profilaxis

Se describe un método para el tratamiento o profilaxis que incluye una reducción de la incidencia de la infección de tipo silvestre en un rebaño o la reducción de la gravedad de los signos de la infección por *M. bovis* asociada con los animales infectados por *M. bovis* de tipo silvestre que han recibido composiciones inmunogénicas como las descritas aquí en comparación con animales que no se vacunaron o se vacunaron con vacunas disponibles antes de la presente invención. Además, la administración de la vacuna descrita aquí reduce el número de animales de un rebaño que se infectan con *M. bovis*. Dicho método generalmente implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de una cepa de *M. bovis* atenuada por medio de los métodos descritos anteriormente, a un sujeto o rebaño de sujetos que necesitan dicho tratamiento. Preferiblemente, los síntomas clínicos se reducen en incidencia o gravedad al menos 10%, más preferiblemente al menos 20%, aún más preferiblemente al menos 30%, incluso más preferiblemente al menos 40%, aún más preferiblemente al menos 50%, incluso más preferiblemente al menos 60%, aún más preferiblemente al menos 70%, incluso más preferiblemente al menos 80%, aún más preferiblemente al menos 90%, y aún más preferiblemente al menos 95% en comparación con animales que no se vacunaron o se vacunaron con una composición inmunogénica de *M. bovis* que estaba disponible antes de la presente invención pero posteriormente se infectaron por *M. bovis* de tipo silvestre.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan con fines ilustrativos y no debe considerarse que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Preparación y ensayo de una vacuna de aislado de *M. bovis* de alto número de pases

Materiales y Métodos:

- 5 Se criaron cuarenta y cuatro (44) terneros. Después del destete, los terneros se asignaron aleatoriamente a 1 de 5 grupos. Los terneros tenían 6 ± 2 semanas de edad al inicio del estudio y recibieron vacunación de acuerdo con la asignación de grupos el Día 0 y el Día 14. Aproximadamente cuatro (4) semanas después (Día 27), los terneros se expusieron a *M. bovis* virulento o medio sólo de acuerdo con la asignación de grupos. Dieciséis (16) días después de la exposición (Día 43), los terneros se sometieron a necropsias. Los tratamientos de los grupos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Tratamientos de Grupos

Grupos	Animales/ grupo	Sustancia de Ensayo			Exposición		
		Artículo	Dosis / Vía	Programa de Administración	Material	Dosis / Ruta	Programa de Administración
Grupo 1	8	<i>M bovis</i> MLV	$\sim 10^9$ UFC en 2 ml/ SC y $\sim 10^9$ UFC en 2 ml IN	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (aislado individual reciente)	30 ml de material de exposición y 10 ml de PBS	Día 27 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 2	9	<i>M bovis</i> MLV	$\sim 10^9$ UFC en 2 ml SC	Día 0	<i>M. bovis</i> (aislado individual reciente)	30 ml de material de exposición y 10 ml de PBS	Día 27 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 3	9	<i>M bovis</i> MLV	$\sim 10^8$ UFC en 2 ml SC	Día 0	<i>M. bovis</i> (aislado individual reciente)	30 ml de material de exposición y 10 ml de PBS	Día 27 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 4	9	<i>M bovis</i> MLV	$\sim 10^7$ UFC en 2 ml SC	Día 0	<i>M. bovis</i> (aislado individual reciente)	30 ml de material de exposición y 10 ml de PBS	Día 27 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 5	9	Sólo Medio	2 ml SC	Día 0	<i>M. bovis</i> (aislado individual reciente)	30 ml de material de exposición y 10 ml de PBS	Día 27 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)

- 10 Para la vacunación se usó una cepa de *Mycoplasma bovis* vivo con un alto número de pases, ATCC PTA-9666 (candidato de vacuna 052823A131 MS+4), que se sometió a pases 135 veces en medio de cultivo de partida. Esta cepa se obtuvo a partir de un brote de la enfermedad natural y después se sometió a pases seriados en medio de Friis modificado (es decir modificado para eliminar los componentes del SNC del mismo) para preparar el material.
- 15 Más específicamente, el aislado se cultivó en medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%. El cultivo se dejó crecer 24 ± 2 horas a 37°C después de la inoculación con un volumen apropiado de cultivo de siembra determinado antes del estudio. El material después se congeló a $<-60^\circ\text{C}$. Antes de la vacunación, el material se descongeló rápidamente y se prepararon tres niveles de dosificación usando medio de

Friis como diluyente.

Preparación de 1e9 UFC (Grupos 1 y 2):

Dosis de 2 ml administrada por vía subcutánea y (grupo 1 sólo) dosis de 2 ml administrada por vía intranasal (1 ml en cada orificio nasal).

5 SC Total: 8,4E8 UFC / Animal

IN Total: 8,4E8 UFC / Animal

Preparación de 1e8 UFC (Grupo 3):

Dosis de 2 ml administrada por vía subcutánea.

SC Total: 9,4E7 UFC / Animal

10 Preparación de 1e8 UFC (Grupo 4):

Dosis de 2 ml administrada por vía subcutánea.

SC Total: 1,0E7 UFC / Animal

Vacuna Viva Modificada *M. bovis* PTA-9666 (2ª Vacunación)

Mycoplasma bovis vivo de alto número de pases PTA-9666 en medio de cultivo de partida.

15 El aislado usado para la vacunación se obtuvo a partir de un brote de la enfermedad natural y después se sometió a pases seriados en el medio de Friis modificado. El material se preparó en BIVI. El aislado se cultivó en medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%. El cultivo se dejó crecer 24 ± 2 horas a 37°C después de la inoculación con un volumen apropiado de cultivo de siembra determinado antes del estudio. El material se congeló (<-60°C). Antes de la vacunación, el material se descongeló rápidamente y se preparó un solo nivel de dosis usando medio de Friis como diluyente.

20

Preparación de 1e9 UFC (Grupo 1):

Dosis de 2 ml administrada por vía subcutánea y dosis de 2 ml administrada por vía intranasal (1 ml en cada orificio nasal).

SC Total: 7,2E8 UFC / Animal

25 IN Total: 7,2E8 UFC / Animal

Medio Sólo (1ª Vacunación) Medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%

Dosis de 2 ml administrada por vía subcutánea.

SC Total: 0 UFC / Animal de suero

Debajo de la Tabla 2 se proporciona un resumen del cronograma del estudio.

30 Tabla 2: Cronograma del Estudio

Día	Acontecimiento	Muestras	Ensayo
-42	Adquisición de Animales	--	--
De -42 a 0	Observaciones Generales (Diarias)	--	--
-35	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
		Muesca en la oreja	BVDV (IHC)
De -3 a -1	Transferencia de animales	--	--

Día	Acontecimiento	Muestras	Ensayo
De 0 a 28	Evaluación clínica	--	--
0	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	1ª Vacunación (Todos los Grupos)	--	--
	Evaluación en sitio de inyección	--	--
14	Evaluación en el sitio de inyección	--	--
	Recoger muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	2ª Vacunación (sólo Grupo 1)	--	--
27	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	Evaluación en el sitio de inyección	--	--
	Exposición	--	--
De 27 a 43	Observación clínica (Diaria)	--	--
34	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
43	Recogida de muestras (Pre)	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	Necropsia y Patología Macroscópica (% de Patología pulmonar)	--	--
	Recogida de muestras (Post)	Hisopo de amígdala (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Tejido Pulmonar (Conservado)	<i>M. bovis</i> (IHC)
		Tejido Pulmonar (Reciente)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)

Muestreo

Hisopos

- 5 Se recogieron hisopos nasales de todos los terneros los Días -22, 0, 14, 27, 34 y 43 (o el día de Post). En la necropsia, se recogieron hisopos de las amígdalas de todos los terneros. Se recogieron hisopos de articulaciones a partir de animales con anomalías clínicas. Además, se tomaron muestras de otras localizaciones en ciertos animales que mostraron implicación del área. En todos los casos, se frotaron tres hisopos estériles alrededor de las regiones, tan asépticamente como fue posible, durante algunos segundos y después se retiraron. Los hisopos se pusieron de nuevo en los recipientes de transporte. Se pusieron dos hisopos en recipiente de transporte individuales con medio y

uno se puso en un recipiente de transporte sin medio. Los hisopos se etiquetaron de manera apropiada con el número de estudio, número de ID del ternero y la fecha. Las recogidas de muestras se registraron en el Registro de Recogida de Muestras. Los hisopos se almacenaron en hielo y se transportaron el mismo día a BIVI – St. Joseph. Las salidas de los hisopos se documentaron en un Formulario de Salida de Muestras.

5 Sueros

Se recogió sangre de todos los terneros los Días -42, 0, 14, 27, 34 y 43 (o el día de Post). La sangre se recogió asépticamente de la vena yugular de cada ternero en un Tubo Separador de Suero (SST) de 12,5 ml. Las recogidas de muestras se registraron en el Registro de Recogida de Muestras. La sangre se administró a BIVI – St. Joseph documentándose la salida en un Formulario de Salida de Muestras. Después se recogió suero de cada tubo por centrifugación y se transfirió a un criovial estéril. Las muestras se almacenaron a 4°C hasta el ensayo, seguido de almacenamiento a largo plazo a -20°C.

Tejido

Se recogieron muestras de pulmón de todos los animales a la discreción del Investigador del Estudio. Para el muestreo se seleccionaron áreas en las que se observaron lesiones macroscópicas. Las muestras se pusieron en bolsas de transporte giratorias y se etiquetaron con el número del animal. Las muestras de tejido se almacenaron en hielo y se transportaron el mismo día a BIVI – St. Joseph. Se recogió una serie adicional de tejidos pulmonares y se pusieron en solución de formalina al 10% y se etiquetaron de manera apropiada. Las muestras de tejido fijado se transportaron a ISU - Veterinary Diagnostic Laboratory. Los sitios de muestra seleccionados para cada ternero se presentan en el Registro de Recogida de Muestras.

20 Ensayo

Microbiología

Los hisopos puestos en el medio de transporte y las muestras de tejido se transportaron a BIVI para el aislamiento de *Mycoplasma bovis* (sólo las muestras del día de Post). En resumen, los hisopos se giraron en 5 ml de caldo selectivo de micoplasma. Se cortó una pequeña muestra (aproximadamente 5 mm) de tejido pulmonar y se homogeneizó en 5 ml de medio de Friis completo. Se añadieron 100 µl de homogeneizado a caldo selectivo de micoplasma. Los cultivos se incubaron a 37°C/5% de CO₂. Después de 4-14 días, se examinó el caldo para determinar el crecimiento y se subcultivó en placas para el aislamiento. Todas las muestras de subcultivo positivas se almacenaron a -70°C.

PCR:

Los hisopos de cada ternero no puestos en el medio de transporte y las muestras de tejido se transportaron a BIVI donde el ADN se extrajo y se ensayó por PCR usando cebadores y sondas específicas para el gen *uvrC* de *M. bovis* desarrollado en BIVI. Los resultados de la PCR se expresaron como positivos o negativos para la detección de ADN de *M. bovis*.

Serología

Se ensayaron muestras de suero usando un ELISA disponible en el mercado por Biovet (Canadá) usando el protocolo proporcionado con el kit ELISA. Los resultados del ELISA se expresan como lecturas de Densidad Óptica (DO). Las DO de las muestras se compararon con el nivel de positividad (DOp media x 0,3) establecido por el control positivo incluido en el kit de ensayo. Después, los resultados positivos se interpretaron de acuerdo con el esquema de clasificación del fabricante, siendo 0 ausencia de seroconversión y siendo 4 una seroconversión muy fuerte (véase la seroconversión a continuación en la Tabla 3).

Tabla 3: Seroconversión

Intervalo	Interpretación
DO de Muestra < Nivel de Positividad	Negativo (0)
Nivel de Positividad < DO de Muestra < 1,75 * Nivel de Positividad	+1
1,75 * Nivel de Positividad < DO de Muestra < 2,3 * Nivel de Positividad	+2
2,3 * Nivel de Positividad < DO de Muestra < 3 * Nivel de Positividad	+3
DO de Muestra > 3 * Nivel de Positividad	+4

Histopatología/IHC

Se enviaron tejidos fijados con formalina al laboratorio ISU Veterinary Diagnostic y se ensayaron mediante portaobjetos teñidos con hematoxilina/eosina e inmunohistoquímica usando anticuerpos monoclonales específicos para *M. bovis*

5 Observaciones Clínicas

Se realizaron observaciones generales diarias desde el Día 0 al Día 27 y después se realizaron observaciones clínicas diarias desde el Día 28 hasta la eutanasia y necropsia. Las observaciones clínicas y generales detectaron desviación de la norma y se documentaron.

Necropsia

- 10 Después de la eutanasia, cada animal se sometió a necropsia. Se examinaron la cavidad torácica y la tráquea para cada ternero y las observaciones macroscópicas se registraron en el Registro de Informe de Necropsia. Se retiraron los pulmones y aproximadamente 6 pulgadas (15,24 cm) de tráquea intactos de cada ternero para un examen adicional y para recoger muestras.

Patología Pulmonar

- 15 Para cada serie de pulmones, se examinó cada lóbulo pulmonar por visualización y por palpación. Se determinó la calidad y cantidad de patología debida a *M. bovis* presente (como un porcentaje) por cada lóbulo pulmonar. Después se pesaron los porcentajes de lóbulo pulmonar y se sumaron para determinar el porcentaje de pulmón total con patología.

Patología Articular

- 20 Se examinaron las articulaciones afectadas y se registraron las observaciones generales.

Tabla 4: Métodos Estadísticos de Análisis entre grupos para cada parámetro

Parámetro	Sistema de Puntuación	Evaluación de Cada Parámetro	Análisis Estadístico entre grupos
% Total de Patología Pulmonar	Patología Macroscópica Suma de % de patología de lóbulo pulmonar multiplicado por fracción lobular de pulmón total por animal	%Total Puntuaciones de Patología Pulmonar entre grupos	Ensayo de Wilcoxon
Signos Clínicos de Tos Después de la Exposición	Observación Clínica (por día) 0 = Sin tos 1 = Tos	Número de animales con puntuaciones de tos > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de animales en el grupo.	Ensayo Exacto de Fisher
		Número de días con puntuaciones de tos > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43(DPC 16) / número total de días.	Ensayo Exacto de Fisher
Signos Clínicos de Cojera Después de la Exposición	Observación Clínica (por día) Puntuación de Gravedad de Cojera (por extremidad) 0 = Sin cojera 1 = Leve 2 = Moderada	Número de animales con puntuaciones de cojera total > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de animales en el grupo	Ensayo Exacto de Fisher
		Número de días con puntuaciones de cojera > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de días.	Ensayo Exacto de Fisher

Parámetro	Sistema de Puntuación	Evaluación de Cada Parámetro	Análisis Estadístico entre grupos
	3 = Severa Nota: Puntuación de 5 si se retira prematuramente del estudio por razones humanitarias Suma de puntuación de cojera por animal	Puntuaciones Totales de Cojera entre grupos	Ensayo de Wilcoxon
Signos Clínicos de Hinchazón Articular Después de la Exposición	Observación Clínica (por día) Puntuación de Hinchazón de Articulación (por animal) 0 = Sin hinchazón 1-12 = Número de articulaciones con hinchazón Nota: Última puntuación para el resto del estudio si se retira de forma prematura del estudio por razones humanitarias	Número de animales con puntuaciones totales de hinchazón de articulaciones > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de animales en el grupo	Ensayo Exacto de Fisher
		Número de días con puntuaciones totales de hinchazón de articulaciones > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de días.	Ensayo Exacto de Fisher
		Puntuación Total de Hinchazón de Articulaciones entre grupos	Ensayo de Wilcoxon
Porcentajes de Retirada Prematura (Tasa de Mortalidad o Sacrificio Selectivo)	Observación Clínica (por día) 0 = Vivo 1 = Muerto o retirada prematura por razones humanitarias	Número de animales retirados del estudio antes del Día 43 (DPC 16) / número total de animales en el grupo	Ensayo Exacto de Fisher
Signos Clínicos de Artritis, Puntuación Después de la Exposición	Observación Clínica (por día) Suma de cojera total y puntuación de hinchazón de articulaciones	Número de animales con puntuación de artritis > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de animales en el grupo	Ensayo Exacto de Fisher
		Número de días con puntuación de artritis > 0 desde el Día 27 (DPC 0) al Día 43 (DPC 16) / número total de días.	Ensayo Exacto de Fisher
		Puntuaciones Totales de Artritis entre grupos	Ensayo de Wilcoxon
		Puntuaciones Totales de Artritis entre grupos por día	Ensayo de Wilcoxon

Reducción en Porcentaje para Todos los Parámetros

Grupos comparados usando reducción en porcentaje [1-(vacunado/exposición)] y significado estadístico para cada parámetro.

Tabla 5. Porcentaje de Reducción y Significado para todos los Parámetros en comparación con el Grupo de Control de Exposición - Resumen

	% Total de Patología Pulmonar	Signos Clínicos de Tos Después de la Exposición		Signos Clínicos de Cojera Después de la Exposición		
Grupo	% Total de Puntuaciones de Patología Pulmonar	Número de animales con puntuaciones de tos > 0	Días con puntuaciones de tos > 0	Número de animales con puntuaciones totales de cojera > 0	Días con cojera total > 0	Puntuaciones de cojera total
1	68%	0%	-57 %	33%	-8 %	70%
2	30%	-19 %	-129 %	11%	-8 %	31%
3	57%	-14 %	-86 %	5%	-8 %	10%
4	71%	77%	85%	-11 %	-17 %	6%

Tabla 5 (continuación)

	Signos Clínicos de Hinchazón de las Articulaciones Después de la Exposición			Tasas de Retirada Prematura	Signos Clínicos de Puntuación de Artritis Después de la Exposición		
Grupo	Número de animales con puntuaciones totales de hinchazón articulación > 0	Días con puntuaciones totales de hinchazón de articulación > 0	Puntuaciones totales de hinchazón de articulaciones	Número de animales retirados prematuramente del estudio	Número de animales con puntuación de artritis > 0	Número de días con puntuación de artritis > 0	Puntuaciones totales de artritis
1	33%	0%	63%	83%	17%	-8 %	67%
2	26%	-8 %	58%	55%	11%	-8 %	39%
3	-33 %	-8 %	22%	43%	-33 %	-8 %	12%
4	-14 %	-17 %	32%	33%	-33 %	-17 %	10%

5

Grupo 1 = 2 Dosis elevadas (dual IN/SC Día 0 y Día 14)

Grupo 2 = 1 Dosis elevada (SC Día 0)

Grupo 3 = 1 Dosis Media (SC Día 0)

Grupo 4 = 1 Dosis Baja (SC Día 0)

10 Grupo 5 = Sólo Control de Exposición (todos los valores están en comparación con controles de exposición)

Análisis

15 El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de un candidato de vacuna de *M. bovis* de alto número de pases a 3 niveles de dosificación diferentes (1E9, 1E8 y 1E7 UFC por dosis) administrados por vía subcutánea (SC) con una sola dosis (Día 0). También se incluyó un grupo de control de vacuna y recibió dos dosis (días 0 y 14) SC y por vía intranasal (IN) con el nivel de dosificación elevado de vacuna.

Los aislados de *Mycoplasma bovis* de exposición y candidatos de vacuna usados en este estudio procedían de diferentes granjas infectadas de forma natural. El aislado de exposición previamente había demostrado que producía

- la enfermedad pulmonar y articular durante la exposición experimental y predominaba en estudios de exposición a aislados mixtos. Los candidatos de vacuna viva son aislados de alto número de pases procedentes originalmente de muestras de diagnóstico. El alto número de pases de los candidatos de vacunas se realizó por dilución limitante seriada en medio base de Friis suplementado con suero de caballo y extracto de levadura. Aunque no se ha observado ninguna diferencia apreciable en la velocidad de crecimiento en el medio completo de Friis, en el alto número de pases, el candidato de vacuna PTA-9666 ha demostrado un crecimiento restringido en algunas formulaciones de agar selectivas para *Mycoplasma* mientras que el aislado parental de bajo número de pases no muestra restricción de crecimiento aparente. Además, los genotipos de los aislados de exposición y de vacuna son distintos (como se determina por identificación genética por PCR de secuencias de inserción).
- El procedimiento de exposición usó un volumen total de 30 ml del aislado de exposición e hizo que el grupo de control de exposición mostrara patología pulmonar en todos los animales e implicación de articulaciones en 6 de 8 animales.
- Se investigaron múltiples parámetros durante este estudio para acceder a los efectos beneficiosos de la vacuna e identificar los posibles parámetros primarios para estudios futuros. De estos parámetros, se propusieron las tasas de retirada de animales y los signos clínicos de articulaciones (cojera e hinchazón de las articulaciones) como indicadores de protección de las articulaciones. La patología pulmonar (porcentaje de lesiones pulmonares macroscópicas) y los signos clínicos de tos se propusieron como indicadores de protección pulmonar. Las puntuaciones de lesiones pulmonares se proporcionan en la Figura 1. También se tomaron puntuaciones totales de cojera y se presentan en la Figura 2.
- Después de la exposición, el grupo de dos dosis de vacuna alta SC/IN (grupo 1) tenía una menor incidencia de hinchazón en las articulaciones y tasas de retirada, en comparación con el grupo de control de exposición (grupo 5). Además, el grupo 1 mostró una tendencia a una incidencia reducida de artritis como se muestra en la Figura 4. En el grupo de vacuna de alta dosis individual SC/IN (grupo 2), se observó una tendencia a una menor incidencia de hinchazón de las articulaciones como se muestra en la Figura 3. Otros grupos mostraron una reducción en la incidencia de signos clínicos de las articulaciones y tasas de retirada.
- Cinco animales dieron un resultado positivo en el ensayo de anticuerpos contra *M. bovis* antes o en el Día 0, y 5 de 9 animales del grupo de control de exposición dieron un resultado positivo en el ensayo durante la fase de vacunación antes de la exposición (véase la Desviación del Protocolo 3 y 4). Las razones de los títulos de suero antes de la exposición pueden incluir reactividad cruzada con reactivo del ELISA, anticuerpos maternos y/o material residual procedente de estudios previos.
- Los datos para este aislado sometido a pases 135 veces se compararon con los datos para este aislado cuando se sometió a pases 106 veces. Específicamente, los datos se compararon cuando los dos pases del aislado se administraron dos veces por vía subcutánea y por vía intranasal. En el estudio de 135 pases, sólo 1 animal de 8 se retiró del estudio debido a muerte y sacrificio selectivo. En el estudio de 106 pases, 4 de 9 animales se retiraron del estudio debido a muerte y sacrificio selectivo. La muerte y el sacrificio selectivo se redujeron en 31,9% en el aislado sometido a 135 pases. Los resultados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6: Comparación de 135 pases con 106 pases con respecto a muerte y sacrificio selectivo			
	Método de Administración	Número de Animales Retirados Debido a Muerte y Sacrificio Selectivo	Porcentaje
135 pases	Dos veces por vía subcutánea y por vía intranasal	1/8	12,5 %
106 pases (Vac Viva I)	Dos veces por vía subcutánea y por vía intranasal	4/9	44,4 %
Diferencia			31,9 %

Conclusiones

- El candidato de vacuna de *Mycoplasma bovis* PTA-9666 a través de la vía de administración simultánea intranasal y subcutánea administrado 2 veces con un intervalo de 2 semanas a un alto nivel de dosificación (1E9 UFC) mostró una reducción en las puntuaciones totales de hinchazón de articulaciones y en las tasas de retirada prematura (protección de las articulaciones) en sueros privados de calostro cuando se sometieron a la exposición.

Ejemplo 2: Eficacia de vacuna viva de *Mycoplasma bovis* (05-2823 P106) usando diversas vías de administración

Materiales y Métodos:

Se criaron 42 terneros destetados negativos para *Mycoplasma bovis*. Después del destete (6 semanas $\pm$ 2 semanas), los terneros se asignaron aleatoriamente a 1 de 6 grupos. Se dejó que los terneros se adaptaran durante (6) días y recibieron vacunación de acuerdo con la asignación de grupos el Día 0. Aproximadamente (4) semanas después (Día 28), todos los terneros se expusieron a *M. bovis* virulento de acuerdo con la asignación de grupos. Catorce (14) días después de la exposición (Día 42), los terneros se sometieron a necropsias. Se usaron tres candidatos de vacuna viva para inmunizar los terneros. Se denominan Vacuna Viva I de *M. bovis*, Vacuna Viva II de *M. bovis* y Vacuna Viva III de *M. bovis*. Estas tres cepas representativas incluyen 052823A106, depositada en la ATCC en Manassas, VA el 16 de octubre de 2007 según los términos del Tratado de Budapest y denominadas PTA-8694 (Vac Viva I); 05249A102, también depositada en la ATCC en Manassas, VA el 16 de octubre de 2007 según los términos del Tratado de Budapest y designada PTA 8696 (Vac Viva II); y 0519021B106, también depositada en la ATCC en Manassas, VA el 16 de octubre de 2007 y designada PTA 8695 (Vac Viva III).

A los grupos 1, 2 y 3 se les administró Vacuna Viva I el Día 0 y el Día 14. Al grupo 1 se le administraron 2 ml por vía subcutánea y 2 ml por vía intranasal para cada administración. Al Grupo II se le administraron 2 ml por vía subcutánea para cada administración. Al Grupo III se le administraron 2 ml por vía intranasal para cada administración. El Grupo IV era un grupo de control y se le administraron 2 ml de medio por vía subcutánea y 2 ml de medio por vía intranasal para cada administración. Al Grupo V se le administró Vacuna Viva II el Día 0 y el Día 14 a una dosis de 2 ml por vía subcutánea y 2 ml por vía intranasal para cada administración. Al Grupo VI se le administró Vacuna Viva III el Día 0 y el Día 14 a una dosis de 2 ml por vía subcutánea y 2 ml por vía intranasal para cada administración. Todos los grupos se expusieron a *M. bovis* virulento el Día 28. En la Tabla 7 se ilustra un resumen del diseño del estudio.

Tabla 7: Tratamientos de Grupos

Grupos	Animales/ grupo	Sustancia de Ensayo			Exposición		
		Artículo	Dosis / Vía	Programa de Administración	Material	Dosis / Vía	Programa de Administración
Grupo 1	10	<i>M bovis</i> Vivo I	2 ml SC y 2 ml IN	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 2	10	<i>M bovis</i> Vivo I	2 ml SC	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 3	9	<i>M bovis</i> Vivo I	2 ml IN	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 4	9	Medio Sólo	2 ml SC y 2 ml IN	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)
Grupo 5	2	<i>M bovis</i> Vivo II	2 ml SC y 2 ml	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)

			IN				
Grupo 6	2	<i>M. bovis</i> Vivo III	2 ml SC y 2 ml IN	Día 0 y 14	<i>M. bovis</i> (24466-192)	120 ml material de exposición con 15 ml de PBS	Día 28 (aproximadamente 4 semanas después de la vacunación)

5 El aislado de *M. bovis* Vacuna Viva I usado para la vacunación se obtuvo a partir de un brote de la enfermedad natural y después se sometió a pases seriados (106 veces) en medio de Friis modificado. El aislado se cultivó en medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%. El cultivo se dejó crecer 24 ± 2 horas a 37°C después de la inoculación con un volumen apropiado de cultivo de siembra determinado antes del estudio. El aislado se usó sin dilución. Se descubrió que la concentración media de vacunación previa y posterior era de 3,0E9 UFC/ml.

10 El aislado de *M. bovis* Vacuna Viva II usado para la vacunación se obtuvo a partir de un brote de la enfermedad natural y después se sometió a pases seriados (102 veces) en medio de Friis modificado. El aislado se cultivó en medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%. El cultivo se dejó crecer 24 ± 2 horas a 37°C después de la inoculación con un volumen apropiado de cultivo de siembra determinado antes del estudio. El aislado se usó sin dilución. Se descubrió que la concentración media previa a la vacunación era de 7,8E8 UFC/ml.

15 El aislado *M. bovis* Vacuna Viva III usado para la vacunación se obtuvo a partir de un brote de la enfermedad natural y después se sometió a pases seriados (106 veces) en medio de Friis modificado. El aislado se cultivó en medio de Friis suplementado con extracto de levadura al 10% y suero de caballo al 20%. El cultivo se dejó crecer 24 ± 2 horas a 37°C después de la inoculación con un volumen apropiado de cultivo de siembra determinado antes del estudio. El aislado se usó sin dilución. Se descubrió que la concentración media antes de la vacunación era de 1,7E8 UFC/ml.

20 El material de exposición, un aislado virulento de *M. bovis*, se obtuvo a partir del brote de la enfermedad natural. Se descubrió que la concentración media previa y posterior a la exposición era de 1,8E9 UFC/ml.

Se tomaron muestras de los animales, tales como hisopos nasales y pruebas de sangre. El programa de muestras se resume en la Tabla 8.

Tabla 8: Cronograma del Estudio

Día	Acontecimiento	Muestras	Ensayo
Aprox. -42	Adquisición de Animales	--	--
De -42 a 0	Observaciones Generales (Diarias)	--	--
Aprox. -35	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
		Muesca de oreja	BVDV (IHC)
-6	Transferencia de animales	--	--
De 0 a 28	Evaluación clínica	--	--
0	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	1ª Vacunación	--	--
14	Evaluación del sitio de inyección	--	--

Día	Acontecimiento	Muestras	Ensayo
	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
	2ª Vacunación	--	--
27	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
28	Exposición	--	--
De 29 a 42	Observación clínica (Diaria)	--	--
35	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
41	Recogida de muestras	Hisopo nasal (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Sangre (SST)	<i>M. bovis</i> (ELISA)
42	Necropsia y Patología Macroscópica	--	--
	Recogida de muestras (Post)	Hisopo de amígdala (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Tejido Pulmonar (Conservado)	<i>M. bovis</i> (IHC)
		Tejido Pulmonar (Reciente)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)
		Hisopo de articulaciones (Húmedo/Seco)	<i>M. bovis</i> (Cultivo/PCR)

Toma de muestras

5 Se recogieron hisopos nasales de todos los terneros los Días 0, 14, 27, 35 y 41. En la necropsia, se recogieron hisopos de las amígdalas de todos los terneros. Se recogieron hisopos de articulaciones a partir de animales con anomalías clínicas. Además, se tomaron muestras de otras localizaciones en ciertos animales que mostraron implicación del área. En todos los casos, se frotaron tres hisopos estériles alrededor de las regiones, tan asépticamente como fue posible, durante algunos segundos y después se retiraron.

Tejido

10 Se recogieron muestras de pulmón de todos los animales. Para el muestreo se escogieron áreas en las que se observaron lesiones macroscópicas. Se recogió una serie adicional de tejidos pulmonares y se pusieron en solución de formalina al 10%.

Sueros

Se recogió sangre de todos los terneros los Días 0, 14, 27, 35 y 41. La sangre se recogió asépticamente de una vena yugular de cada ternero en un Tubo Separador de Suero (SST) de 12,5 ml.

15 Ensayo

Microbiología

En resumen, los hisopos se giraron en 5 ml de caldo selectivo de micoplasma. Se cortó una pequeña muestra (de aproximadamente 5 mm) de tejido pulmonar y se homogeneizó en 2 ml de medio de Friis completo. Se añadieron 100 µl de homogeneizado a caldo selectivo de micoplasma. Los cultivos se incubaron a 37°C/5% de CO₂. Después

de 4-14 días, el caldo se examinó para determinar el crecimiento y se subcultivó en placas para el aislamiento. Todas las muestras de subcultivo positivas se almacenaron a -70°C.

PCR:

- 5 Se extrajo ADN y se ensayó por PCR usando cebadores y sondas específicas para el gen *uvrC* de *M. bovis*. Los resultados de la PCR se expresaron como positivos o negativos para la detección del ADN de *M. bovis*.

Serología

- 10 Se ensayaron muestras de suero usando un ELISA disponible en el mercado por Biovet (Canadá) usando el protocolo proporcionado con el kit de ensayo. Los resultados del ELISA se expresan como lecturas de Densidad Óptica (DO). Las DO de las muestras se compararon con el nivel de positividad (DOP media x 0,3) establecido por el control positivo incluido en el kit de ensayo. Después, los resultados positivos se interpretaron de acuerdo con el esquema de clasificación del fabricante, siendo 0 ausencia de seroconversión y siendo 4 una seroconversión muy fuerte.

Histopatología/IHC

- 15 Se enviaron tejidos fijados con formalina al laboratorio ISU Veterinary Diagnostic y se ensayaron mediante portaobjetos teñidos con hematoxilina/eosina e inmunohistoquímica usando anticuerpos monoclonales específicos para *M. bovis*

Signos clínicos

- 20 Se realizaron observaciones generales diarias desde el Día 0 al Día 28 y después, se realizaron observaciones clínicas diarias desde el Día 29 hasta la eutanasia y necropsia. Las observaciones clínicas y generales indicaron desviación de la norma y se documentaron.

Necropsia

- 25 Después de la eutanasia, cada animal se sometió a una necropsia. Se examinaron la cavidad torácica y la tráquea para cada ternero y las observaciones macroscópicas se registraron en el Registro de Informe de Necropsia. Se retiraron los pulmones y aproximadamente 6 pulgadas (15,24 cm) de tráquea intactos de cada ternero para un examen adicional y para recoger muestras.

Para cada serie de pulmones, las superficies pulmonares dorsal y ventral se fotografiaron con el crotal apropiado al lado de cada imagen.

Patología Pulmonar

- 30 Para cada serie de pulmones, cada lóbulo pulmonar se examinó por visualización y por palpación. Se determinó una aproximación de cuánta patología debida a *M. bovis* estaba presente (como un porcentaje) por cada lóbulo pulmonar. Después se pesó cada porcentaje de lóbulo pulmonar y se sumaron para determinar el porcentaje de pulmón total con patología.

Patología de Articulaciones

Se examinaron las articulaciones afectadas y se registraron las observaciones macroscópicas.

- 35 Cambios en el Protocolo de Estudio

- 40 Seis animales se excluyeron del análisis. Se excluyó un animal de cada uno de los Grupos I, II y III. Se excluyeron tres animales del Grupo IV. El animal del Grupo II se encontró muerto con una patología pulmonar no concordante con *M. bovis* y el resto se excluyeron del análisis por dar un resultado positivo en el ensayo de *M. bovis*. Veintidós animales se retiraron antes de terminar el estudio en los Días 30-38 por razones humanitarias. Un animal del Grupo 5 se retiró el Día 40 antes de la terminación del estudio, porque el animal murió por asfixia después de quedar atrapado en el pesebre.

Resultados y Análisis

Signos Clínicos Antes de la Exposición

- 45 Las observaciones clínicas se realizaron desde el Día 28 al Día 42. Las observaciones clínicas anotadas durante esta fase del estudio fueron tos, dificultad respiratoria, depresión, hinchazón de articulaciones, cojera y orejas caídas. Los signos clínicos se dividieron en tres tipos (respiratorios, articulares y otros) típicos de la infección por *Mycoplasma bovis*. Los signos respiratorios incluían tos, respiración rápida/difícil y descarga nasal. Los signos articulares incluían articulaciones hinchadas y cojera.

Patología Pulmonar

- En la necropsia, se recogieron los pulmones y se observaron para determinar las lesiones asociadas con la infección por *M. bovis*. Los animales presentaron variabilidad en características patológicas tales como consolidación y formación de lesiones nodulares. Los resultados de la implicación pulmonar se expresaron como porcentaje usando un sistema de puntuación que refleja el porcentaje del pulmón total con patología macroscópica asociada con infección por *M. bovis*. En algunos casos, la determinación del porcentaje de implicación pulmonar se vio obstaculizada por adhesiones o la naturaleza atípica de las lesiones.

Patología Articular

- En la necropsia, se examinaron las articulaciones de los animales que previamente presentaron síntomas clínicos (hinchazón y/o cojera) para la patología macroscópica. Las áreas afectadas variaban por animal y pueden implicar el carpo, corvejón, babilla, espolón y/o codo. Los animales presentaron hinchazón general, aumento del líquido sinovial, anomalías en el aspecto del líquido o engrosamiento de la cápsula articular. En terneros afectados de manera más grave, estaba presente fibrina y erosión de la superficie articular. Se ensayaron muestras de fluido articular y/o hisopos de superficie por medio del cultivo y PCR con respecto a la presencia de *Mycoplasma bovis*.

- 15 Detección por PCR de *M. bovis* en Muestras Nasales, de Amígdala y Pulmonares

- Se tomaron muestras de las vías nasales de cada animal por medio de hisopos los Días 0, 14, 27, 35 y 41 o el día de la necropsia. Además, durante el examen post-mortem, se tomaron muestras de las amígdalas por medio de un hisopo y se recuperaron muestras representativas de tejido pulmonar. Se analizó la frecuencia de detección usando PCR a tiempo real que se dirige a un marcador de *M. bovis* general (uvrC). Además, se analizaron tejidos de amígdala y pulmonar usando un ensayo de PCR de punto final desarrollado recientemente que se dirigía a marcadores no encontrados en el aislado de exposición de *M. bovis* pero encontrado en todos los candidatos de vacuna.

Serología de *M. bovis*

- 25 Todas las muestras se ensayaron en el ELISA de *M. bovis* Biovet para controlar la respuesta serológica a *M. bovis*. La seroconversión se puntuó de acuerdo con multiplicadores agrupados de DO de positividad. Se analizaron las puntuaciones serológicas medias detectadas a partir de cada grupo el Día 0, 14, 27, 35 y Post (post representa un intervalo de días de estudio de 37 a 41 debido a la retirada prematura de ciertos animales). La Figura 5 ilustra los resultados de serología para Vac Viva I, II, III y controles y la Figura 6 ilustra la comparación de serología para Vac Viva I usando diversas vías de administración.

- 30 Análisis

- El objetivo de este estudio era evaluar la eficacia de una vacuna viva de *Mycoplasma bovis* experimental (05-2823 P106) usando diversas vías de administración de 2 ml (SC, IN, SC+IN) con una separación de catorce días y un modelo de exposición doble en la especie diana. El modelo de exposición usó un alto volumen administrado en dos localizaciones del pulmón con la adición de una administración IV. Además, se evaluó la eficacia de otros dos candidatos de vacuna viva (05-249 P102 y 05-1902-1 P106) usando sólo la vía SC+IN.

- Los aislados de *Mycoplasma bovis* de exposición y de candidato a vacuna procedían de diferentes granjas infectadas de manera natural. Previamente se demostró que el aislado de exposición producía tanto enfermedad pulmonar como articular durante la exposición y predominaban en estudios de exposición a aislados mixtos. Los candidatos de vacuna viva son aislados de alto número de pases procedentes originalmente de muestras de diagnóstico. El alto número de pases de los candidatos de vacuna se realizó por dilución limitante seriada en medio base de Friis suplementado con suero de caballo y extracto de levadura. Aunque no se ha observado una diferencia apreciable en la velocidad de crecimiento en el medio completo de Friis, a alto número de pases, el candidato de vacuna 05-2823 P106 ha demostrado un crecimiento restringido en algunas formulaciones de agar selectivas para *Mycoplasma*, mientras que el aislado parental de bajo número de pases no ha mostrado una restricción del crecimiento evidente. Además, se demostró que eran diferentes los genotipos de los aislados de exposición y vacunal (como se determina por identificación genética de PCR de secuencias de inserción).

El procedimiento de exposición usando un volumen total de 120 ml del aislado de exposición administrado a cada animal hizo que sólo el grupo de exposición mostrara patología pulmonar e implicación de las articulaciones en todos los animales.

- 50 Durante este estudio se investigaron múltiples parámetros para evaluar las ventajas de la vacuna. De estos parámetros, las tasas de retirada de animales y los síntomas clínicos articulares se usaron como indicadores primarios de la protección articular. La patología pulmonar (porcentaje de lesiones pulmonares macroscópicas) se usó como indicador primario de la protección pulmonar. Otros datos tales como detección de organismos a partir de tejido, distribución articular y serología proporcionaron datos adicionales para confirmación.

- 55 Todos los grupos mostraron algunos efectos beneficiosos protectores de las articulaciones y del pulmón después de

recibir el candidato de vacuna Vacuna Viva de *Mycoplasma bovis* I (05-2823 P106) independientemente de la vía o la combinación de vías como se demuestra por una reducción en las lesiones pulmonares, síntomas clínicos de las articulaciones y tasas de retirada de animales. Las vías SC e IN combinadas (Grupo 1) produjeron la mayor reducción de las lesiones pulmonares (86%) en comparación con los grupos en los que se usó sólo una vía. Además, los resultados de las lesiones pulmonares, síntomas clínicos articulares y reducciones en tasas de retirada sugieren los efectos beneficiosos de recibir los otros dos candidatos de vacuna Vacuna Viva II (05-249 P102) y Vacuna Viva III (05-1902-1 P106) por una vía SC e IN combinada. Los resultados de ELISA demostraron una fuerte respuesta humoral a la vacunación con todos los candidatos de vacuna.

Todos los candidatos de vacuna demostraron seguridad. Ningún animal de ningún grupo que recibió una vacuna presentó síntomas clínicos durante el periodo de vacunación y sólo un animal que recibió la Vacuna Viva III (05-1902-1 P106) mostró reactividad en el sitio de inyección. Además, los resultados de la PCR demostraron detección de *M. bovis* sin exposición en el tejido de amígdala únicamente de los grupos que recibieron un candidato de vacuna a través de la vía IN y detección de no exposición a partir de tejido pulmonar únicamente en un solo animal que había recibido la Vacuna Viva I (05-2823 P106) tanto por vía IN como por vía SC. En la Figura 5 se proporciona una comparación de serología para Vac Viva I, II, III y sin vacuna en la que la vacuna se administró por vía subcutánea y por vía intramuscular. La Figura 5 ilustra que Vac Viva III tenía consistentemente el máximo nivel de serología, siendo Vac Viva II igual en serología a Vac Viva III para los Días 27, 35 y después de la necropsia. Todos los grupos tuvieron mayor serología que el grupo que no recibió vacuna. La Figura 6 ilustra una comparación de la serología para Vac Viva I, usando diversas vías de administración. La administración subcutánea e intramuscular consistentemente tenía la máxima serología durante el periodo del estudio, siendo la administración intramuscular únicamente la segunda. Todos los grupos tenían mayores valores de serología que los animales que no recibieron vacuna.

Conclusiones

Se observaron efectos beneficiosos protectores (respiratorios y articulares) para los candidatos de vacuna de *M. bovis* Vacuna Viva I (05-2823 P106), Vacuna Viva II (05-249 P102) y Vacuna Viva III (05-1902-1 P106) por vía intranasal y subcutánea simultáneas administrados 2 veces con un intervalo de 2 semanas en terneros privados de calostro usando una exposición doble de pulmón/articulación.

Se observaron efectos protectores beneficiosos (respiratorios y articulares) para el candidato de vacuna de *M. bovis* Vacuna Viva I (05-2823 P106) con la vía intranasal o subcutánea administradas 2 veces con un intervalo de 2 semanas en terneros privados de calostro usando una exposición doble de pulmón/articulación.

Ejemplo 3: Identificación de ADN

Se usó el proceso de identificación de ADN para diferenciar cepas de *M. bovis* por aislamiento, amplificación y detección de ADN usando los métodos y cebadores descritos en el documento WO 2008-030619.

Materiales y Métodos

En los estudios se usaron aislados de *Mycoplasma sp.* Los aislados se obtuvieron a partir de fuentes internas o aislados de campo obtenidos a partir de animales infectados. Los aislados se desarrollaron usando una combinación de agar selectivo para micoplasma y caldo durante 1-7 días. Para aislar el ADN, se centrifugaron y sedimentaron cultivos de caldo. Después se extrajo el ADN del sedimento (usando el Qiagen DNeasy Tissue Kit y se resuspendió en agua de calidad molecular). El ADN genómico se cuantificó usando Picogreen (Invitrogen). Se diseñaron cebadores basándose en las secuencias de inserción conocidas (elementos transponibles) presentes en el genoma bacteriano (*Mycoplasma bovis*) y se describen en el documento WO 2008-030619. Se seleccionaron manualmente cebadores dirigidos hacia el exterior a partir de los extremos de elementos (excluyendo las regiones de repetición terminal) a una Tm de 55-58°C. Después se realizaron las reacciones de PCR usando una mezcla maestra de PCR múltiple (Kit de PCR Qiagen Multiplex). Las reacciones contenían Mezcla maestra 1x, 300 nM de cada cebador y 1 ng de ADN de molde. Las condiciones de termociclado fueron 95°C durante 15 minutos, 35 ciclos de 94°C durante 30 segundos, 56,1°C durante 90 segundos, 72°C durante 2 minutos, con una extensión final de 72°C durante 4 minutos y un mantenimiento a 4°C. Los productos amplificados se separaron en un gel de agarosa al 4% con bromuro de etidio (Invitrogen E-gel), procesado durante 50 minutos a temperatura ambiente y se tomaron imágenes bajo luz UV.

Resultados y análisis

Los resultados demostraron que cada uno de los aislados usados en esta solicitud tenía una identificación genética única. Sin embargo, como se muestra en el Ejemplo 2, cada aislado también era una vacuna de cultivo viva atenuada eficaz que era eficaz para proporcionar protección cruzada contra un aislado de exposición que tenía una identificación genética diferente que cualquiera de los candidatos de vacuna. Se cultivaron tres aislados de campo, 05-2823 P106 (PTA-8694), 05-249 P102 (PTA-8696) y 05-1902-1-P106 (PTA-8695), y el ADN se aisló de acuerdo con el protocolo anterior. Se amplificaron 2-5 ng de ADN de cada aislado de acuerdo con el protocolo anterior usando un PCR múltiple de 4 conjuntos de cebadores de IS identificados como SEC ID N° 1-8 en el documento WO 2008-030619. Los productos amplificados se separaron en un gel de agarosa al 4% Invitrogen E-gel que contenía

bromuro de etidio (de acuerdo con el fabricante) durante 50 minutos y se visualizaron bajo luz UV. Todos los aislados produjeron patrones únicos. Los patrones fueron reproducibles usando alícuotas independientes en las condiciones de reacción de PCR de la muestra.

Ejemplo 4: Análisis comparativo de eficacia de vacuna de *Mycoplasma bovis* en el pase 135 en comparación con la vacuna al nivel de pase inferior de 106.

El estudio del Ejemplo 2 usó la vacuna de *Mycoplasma bovis* al menor número de pases de 106, y midió la eficacia en la protección de terneros vacunados a partir de 3 manifestaciones clave de la enfermedad por *Mycoplasma bovis*: signos clínicos de enfermedad respiratoria, cojera y “retirada prematura” o eutanasia y muerte debidas a una miríada severa de signos clínicos producidos por la enfermedad por *Mycoplasma bovis*. La última manifestación de la enfermedad evidentemente es la más importante y, por lo tanto, se consideró la característica más importante de la eficacia de la vacuna. Este parámetro más importante se usó para medir cualquier diferencia en eficacia entre la vacuna en el pase 106 y en el pase 135.

En el estudio descrito en el Ejemplo 2 con la vacuna del pase 106, el Grupo 1 (Vac Viva I SC+IN) recibió la vacuna dos veces a intervalos de 14 días y a través de dos vías de administración, intranasal (IN) y subcutánea (SC) en cada acontecimiento de vacunación. También se vacunaron grupos separados de terneros con la vacuna del pase 106. El más pertinente fue el Grupo 2 (Vac Viva I SC) que recibió la vacuna dos veces a intervalos de 14 días pero a través de una vía de administración, sólo por vía subcutánea (SC), en cada acontecimiento de vacunación.

Después de la vacunación, tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 vacunados y un conjunto separado (Grupo 4) de terneros no vacunados (No Vac) se expusieron a propósito a *Mycoplasma bovis* virulento administrado directamente en cada ternero. Se midió la enfermedad resultante de cada exposición y se comparó entre grupos, y específicamente, comparando el parámetro más significativo de la enfermedad “retirada prematura” (muerte) entre el Grupo 1 y Grupo 2 vacunados y los terneros no vacunados (No Vac) del Grupo 4 para medir la eficacia de la vacuna del pase 106. Como se presenta en la Tabla 8, el Grupo 2 vacunado con el pase 106 que recibió la vacuna dos veces a intervalos de 14 días pero a través de una vía de administración, subcutánea, proporcionó una notable reducción de 56% en la muerte/eutanasia. El Grupo 1 (Vac Viva I SC+IN) que recibió la vacuna del pase 106 dos veces a intervalos de 14 días y a través de dos vías de administración, intranasal (IN) y subcutánea (SC), en cada acontecimiento de vacunación, proporcionó la misma reducción notable de 56% en muerte/eutanasia de terneros vacunados.

Tabla 9

		Respiratorio			Articulaciones			Retirada prematura		
Grupo		Afectado	Frecuencia	% de Reducción	Afectado	Frecuencia	% de Reducción	Afectado	Frecuencia	% de Reducción
1	Vac Viva I (SC+IN)	3 / 9	33%	0%	6 / 9	67%	33%	4 / 9	44%	56%
2	Vac Viva I (SC)	0 / 9	0%	100%	7 / 9	78%	22%	4 / 9	44%	56%
4	No Vac	2 / 6	33%		6 / 6	100%		6 / 6	100%	

En este estudio también se evaluó la vacuna de *Mycoplasma bovis* al mayor número de pases de 135 con respecto a su eficacia en la protección de terneros vacunados de la manifestación más importante de la enfermedad por *Mycoplasma bovis* “tasas de retirada prematura” o eutanasia y muerte debidas a una miríada severa de signos clínicos producidos por la enfermedad por *Mycoplasma bovis*. En el estudio descrito en el Ejemplo 1, el Grupo 1 también recibió la vacuna dos veces a intervalos de 14 días a través de dos vías de administración, intranasal (IN) y subcutánea (SC), en cada acontecimiento de vacunación como se hizo en el estudio descrito en el Ejemplo 2, con la vacuna del pase 106. Sin embargo, la diferencia crítica entre las vacunas del Grupo 1 de cada uno de estos dos estudios fue el nivel de pases. En el estudio del Ejemplo 2, el Grupo 1 recibió vacuna en el nivel de pase 106, y en este segundo estudio del Ejemplo 1 el Grupo 1 recibió vacuna en el pase superior 135.

También se vacunaron grupos separados de terneros con la vacuna del pase 135 en el estudio descrito en el Ejemplo 1. El más pertinente, de nuevo, fue el Grupo 2 que recibió la vacuna sólo una vez y a través de una vía de administración, subcutánea (SC). Después de la vacunación, tanto el Grupo 1 como el Grupo 2 vacunados y un conjunto separado (Grupo 5) de terneros no vacunados se expusieron a propósito a *Mycoplasma bovis* virulento administrado directamente a cada ternero. Se midió la enfermedad resultante de la exposición y se comparó entre

los grupos. Específicamente, la eficacia se determinó comparando la enfermedad más significativa “tasas de retirada prematura” (muerte) en el Grupo 1 y Grupo 2 vacunados con los terneros no vacunados del Grupo 5 para medir la eficacia de la vacuna del pase 135. Como se presenta en la Tabla 10, el Grupo 1 que recibió la vacuna del pase 135 dos veces a intervalos de 14 Días a través de dos vías de administración, intranasal (IN) y subcutánea (SC), en cada acontecimiento de vacunación, proporcionó una eficacia bastante imprevista y muy alta reduciendo las tasas de retirada prematura de los terneros (muerte) en 83%, o una eficacia mucho mayor que la conseguida con la vacuna del pase 106 que proporcionó una reducción notable pero menor de 56% de las tasas de retirada prematura. Los resultados comparativos entre los dos estudios aparecen en la Tabla 11.

También fue imprevista la eficacia conseguida en el Grupo 2 del estudio del Ejemplo 1 con una sola dosis de vacuna. El Grupo 2 recibió sólo una dosis de vacuna de pase 135 a través de una vía de administración, subcutánea. Esta vacuna de pase superior 135 proporcionó una reducción de 55,6% (56%) en muerte/eutanasia de terneros. Por el contrario, la vacuna del pase 106 requirió dos dosis de vacuna, una dosis de sensibilización seguida por un refuerzo 14 días después en el estudio del Ejemplo 2, para conseguir una eficacia comparable a la vacuna administrada sólo en una dosis (sin necesitar refuerzo) a terneros que recibieron la vacuna del pase 135 en el estudio del Ejemplo 1.

Tabla 10: Porcentaje de Reducción y Significado para todos los Parámetros en comparación con el Control de Exposición

	% Patología Pulmonar Total	Signos Clínicos de Tos Después de la Exposición		Signos Clínicos de Cojera Después de la Exposición		
Grupo	% Total Puntuac. de Patología Pulmonar	Número de animales con puntuac. de tos > 0	Días con puntuac. de tos > 0	Número de animales con puntuac. totales de cojera > 0	Días con puntuac. totales de cojera > 0	Puntuac. totales de cojera
1	68% *	0%	-57 %	33%	-8 %	70% *
2	30%	-19 %	-129 %	11%	-8 %	31%

Tabla 10 (continuación)

	Signos Clínicos de Hinchazón de las Articulac. Después de la Exposición			Tasas de Retirada Prematura	Signos Clínicos de Puntuac. de Artritis Después de la Exposición		
Grupo	Número de animales con puntuac. totales de hinchazón de articulac. > 0	Días con puntuac. total de hinchazón de articulac. > 0	Puntuac. totales de hinchazón de articulac.	Número de animales con puntuac. de artritis	Número de días con puntuac. de artritis > 0	Número de días con puntuac. de artritis > 0	Puntuac. total de artritis
1	33%	0%	63% **	83% **	17%	-8 %	67% *
2	26%	-8 %	58% *	55% *	11%	-8 %	39%

Grupo 1 = 2 Dosis Superiores (dual IN/SC Día 0 y Día 14) Grupo 2 = 1 Dosis Superior (SC Día 0)

Tabla 11: Resultados Comparativos de la Vacuna del Pase 135 y el Pase 106

Número de estudio	Grupo	Pase de Vacuna	Dosis	Refuerzo	Vía de Vacunación	Reducción: Muerte debida a <i>M. bovis</i>
Ejemplo 2	1	106	2	Sí	IN & SC	56%
Ejemplo 1	1	135	2	Sí	IN & SC	83% ^a
Ejemplo 2	2	106	2	Sí	SC	56%
Ejemplo 1	2	135	1b	Nº	SC	56%

(a) la vacuna del pase 135 proporciona una reducción imprevista en la muerte debida a *M. bovis* en

comparación con el pase 106

(b) la vacuna del pase 135 es eficaz como una sola dosis sin necesidad de refuerzo, donde el pase 106 requiere un refuerzo para una reducción comparable en la muerte debida a *M. bovis*

- 5 Por lo tanto, la vacuna del pase 135 produjo un nivel mejorado e inesperadamente superior de eficacia al reducir significativamente la muerte debida a la infección por *Mycoplasma bovis* usando una sola dosis de vacuna más conveniente y menos costosa, mientras que la vacuna de menor número de pases, 106, requería dos dosis de vacuna para proporcionar una eficacia comparable. Además, se consiguió una eficacia sustancialmente mejor de reducción de 83% en la muerte con el Grupo 1 de alto pase del estudio del Ejemplo 1 usando un régimen de vacunación idéntico al usado con el Grupo 1 de bajo número de pases del estudio del Ejemplo 2, siendo la única
- 10 diferencia la vacuna de pase 135 en el primero y la vacuna de pase 106 en el último estudio. La vacuna de pase 135 redujo la muerte debida a *Mycoplasma bovis* en 83% en comparación con una eficacia menor pero notable con la vacuna del pase 106 de 56%. Típicamente, la eficacia de una vacuna se reduce en pases progresivos *in vitro* ya que el microorganismo se adapta adicionalmente al cultivo celular y pierde expresión de proteínas de virulencia potencialmente inmunogénicas. Inesperadamente, la vacuna de *M. bovis* avirulenta de esta invención demostró una
- 15 mejor eficacia en respuesta a un mayor número de pases *in vitro*, y específicamente en la progresión desde la vacuna del pase 106 a la vacuna del pase 135.

Ejemplo 5: Dosis mínimas de inmunización

Materiales y Métodos:

- 20 Se usó un cultivo bacteriano vivo a virulento de *M. bovis* en presentación liofilizada que se rehidrató con diluyente de agua estéril a 2 dosis x 2 ml administradas a intervalos de 2 a 3 semanas por inyección subcutánea en ganado bovino de 6 semanas de edad o mayor.

- 25 El diseño del estudio utilizó 3 grupos tratados con vacuna y un grupo tratado con placebo, conteniendo cada grupo de 15 a 17 terneros. Todos los animales de ensayo recibieron dos dosis subcutáneas de vacunas experimentales formuladas a 3 niveles de antígeno diferentes o una vacuna de placebo compuesta del medio usado para producir el cultivo de *Mycoplasma bovis*. Los terneros tenían 6 semanas de edad en el momento de la administración de la primera dosis de vacuna o placebo. Los terneros se expusieron el día 42 y las observaciones después de la exposición se realizaron durante 28 días. Se observaron los parámetros primarios de mortalidad/sacrificio selectivo, y cojera e hinchazón de articulaciones en cualquier día para evaluar la eficacia de la vacuna.

La Tabla 12 resume las conclusiones tomadas del análisis de los datos.

- 30 Tabla 12: Dosis Mínimas de Inmunización

Variable	Tratamiento	Nº de terneros	Fracción de Prevención	95% Inferior CL	95% Superior CL	Conclusión
Mortalidad/ Sacrificio selectivo	Dosis Baja = $10^{6,8}$ / dosis	16	0,04	-0,859	0,5113	Eficacia Incompleta
	Dosis Media = $10^{7,9}$ / dosis	15	0,1467	-0,631	0,6163	Eficacia Incompleta
	Dosis Alta = $10^{8,9}$ / dosis	17	0,6235	0,0855	0,9268	Eficacia Establecida
	Placebo	15				
Presencia de cojera	Dosis Baja = $10^{6,8}$ / dosis	16	0,2857	-0,1	0,5994	Eficacia Incompleta
	Dosis Media = $10^{7,9}$ / dosis	15	0,0857	-0,324	0,4046	Eficacia Incompleta
	Dosis Alta = $10^{8,9}$ / dosis	17	0,6667	0,3653	0,8513	Eficacia Establecida
	Placebo	15				

Variable	Tratamiento	Nº de terneros	Fracción de Prevención	95% Inferior CL	95% Superior CL	Conclusión
Presencia de hinchazón	Dosis Baja = $10^{6,8}$ / dosis	16	0,1818	-0,468	0,5908	Eficacia Incompleta
	Dosis Media = $10^{7,9}$ / dosis	15	0,0303	-0,693	0,4606	Eficacia Incompleta
	Dosis Alta = $10^{8,9}$ / dosis	17	0,5722	0,0498	0,866	Eficacia Establecida
	Placebo	15				

Conclusiones

La dosis preferida de $10^{8,9}$ CCU₅₀ fue eficaz según se evaluó.

Ejemplo 6: Seguridad – Diseminación y Transmisión

5 Materiales y Métodos

Se usó un cultivo bacteriano vivo avirulento de *M. bovis* en presentación liofilizada que se rehidrató con diluyente de agua estéril a 2 dosis x 2 ml administradas a intervalos de 2 a 3 semanas por inyección subcutánea en ganado bovino de 6 semanas de edad o mayor.

- 10 También se evaluó la diseminación y transmisión de la cepa de vacuna en terneros privados de calostro. En este estudio, se administraron >10 logs de vacuna derivada de siembra maestra, de bajo número de pases (MS +3) por vía subcutánea a 10 terneros. Se recogieron muestras que incluían 15 tejidos diferentes e hisopos de los terneros tratados a intervalos semanales durante 5 semanas después de la administración. Para evaluar la transmisión de la vacuna, se mezclaron 10 terneros centinela con los terneros vacunados a lo largo de todo el estudio. La Tabla 13 muestra los resultados de este estudio.

15 Tabla 13: Resumen de diseño experimental y resultados de diseminación y transmisión

Tratamiento	Administración	Nº de terneros	Dosis	Resultados
Siembra de trabajo de <i>Mycoplasma bovis</i> (MS + 3)	Inyección subcutánea	10	$10^{10,5}$ / dosis	No se aislaron <i>M. bovis</i> después de 14 días desde la vacunación. Sin lesiones o signos clínicos
Mezclados con terneros tratados	Contacto animal con animal	10	Centinelas	No se detectó <i>M. bovis</i> . Sin lesiones o signos clínicos

Conclusiones

- 20 El muestreo del día 14 fue la única recuperación del cultivo vivo avirulento de vacuna de *Mycoplasma bovis*, y sólo en una muestra de tejido de amígdala de un solo ternero del grupo vacunado. Las 129 muestras restantes recogidas a partir de los terneros que recibieron la dosis desde el día 7 al día 35 después de la vacunación fueron negativas para *M. bovis*.

Dentro de este estudio, se mezcló un número igual de terneros centinela con los terneros vacunados. No se aisló *M. bovis* de ninguna de las muestras de hisopos o tejidos de los terneros centinela.

Los datos de los Ejemplos 5 y 6 demostraron la seguridad y eficacia de la vacuna de la presente invención. Las vacunas de la presente invención fueron muy eficaces en la prevención de la enfermedad debida a *M. bovis* después de dos inyecciones subcutáneas a la dosis de inmunización mínima ($10^{8,9}$ /dosis). Las evaluaciones de seguridad en terneros privados de calostro (CD) muy susceptibles, jóvenes, confirmó la seguridad de una sobredosis de 20 veces inyectada por vía subcutánea. Los estudios de seguridad también demostraron que la vacuna es segura cuando se inyecta por vía subcutánea.

Ejemplo 7: Preparación de vacunas de combinación

Vacuna A

M. bovis, IBR y BVDV tipos 1 y 2

- Se cultivan cepas de BVDV vivo atenuado de tipo 1 y 2, que tienen al menos una mutación en la secuencia codificante de glicoproteína E^{ms} y/o al menos otra mutación en la secuencia codificante de N^{pro} , donde dicha mutación en la secuencia codificante de glicoproteína E^{ms} conduce a la inactivación de la actividad ARNasa que reside en E^{ms} y/o dicha mutación en la secuencia codificante de N^{pro} conduce a la inactivación de dicha N^{pro} (como se describe en el documento WO2005/111201, incorporado en su totalidad aquí como referencia), en células MDBK hasta una $DICT_{50}$ de aproximadamente $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ por ml de líquido de cultivo de células. Se cultiva una cepa viva atenuada de IBR en células MDBK hasta una $DICT_{50}$ de aproximadamente $10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ por ml de líquido de cultivo de células. Se cultiva una cepa viva atenuada de *M. bovis* como se ha descrito anteriormente en células MDBK hasta una UFC de aproximadamente 10^{10} por ml de líquido de cultivo de células. Cada líquido de cultivo se recoge. Se mezclan cantidades equivalentes de los antígenos y se liofilizan por técnicas convencionales. Para reconstitución, se usa una solución acuosa. Una dosis de la vacuna de combinación contiene 2 ml de los antígenos reconstituidos. Una dosis final incluye IBR (de $10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ $DICT_{50}$), BVDV-1 (de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$) y *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC).

Vacuna B

M. bovis, IBR y BVDV tipos 1 y 2 y PI3

- La preparación de los antígenos de IBR, BVDV 1 y 2 y *M. bovis* se cultiva como se ha descrito para la vacuna A. Además, se cultiva una cepa viva atenuada de PI3 en células MDBK hasta una $DICT_{50}$ de aproximadamente $10^{4,2}$ a $10^{6,5}$ por ml de líquido de cultivo de células. Después, se recoge el líquido de cultivo que contiene PI3. Se mezcla una cantidad de $10^{4,2}$ a $10^{6,5}$ ($DICT_{50}$) del antígeno de PI3 con el IBR y el BVDV tipos 1 y 2. Después la mezcla se liofiliza por técnicas convencionales de modo que una dosis de la vacuna de combinación reconstituida contiene 2 ml como se describe para la Vacuna A. Una dosis final incluye IBR (de $10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ $DICT_{50}$), BVDV-1 (de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), BVDV-2 (de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC) y PI3 (de $10^{4,2}$ a $10^{6,5}$ $DICT_{50}$).

Vacuna C

M. bovis, BVDV de tipos 1 y 2, PI3, *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica*

- Se cultivaron BVDV 1 y 2, bacteria *M. bovis* de acuerdo con la presente invención y virus PI3 como se ha descrito para la vacunas A y B. Después de que se recojan los líquidos de cultivo, los antígenos se liofilizan. Se cultiva *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* hasta que el título alcanza $10^{8,0}$ a 10^{11} células por ml de cultivo. Las bacterias se inactivan y el líquido de cultivo se liofiliza o se seca por congelación o se formula como un líquido que no inactivará cultivos atenuados de BVD, *M. bovis* y PI3. Se mezcla una cantidad de $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células bacterianas liofilizadas o secadas por congelación o formuladas como líquido con el antígeno liofilizado de BVDV tipos 1 y 2 (cada uno en una cantidad de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), antígeno de PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $DICT_{50}$) y antígeno de *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC). Las cantidades de antígeno final por dosis son BVDV-1 (de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), BVDV-2 (de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $DICT_{50}$), PI3 (de $10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $DICT_{50}$) *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC) y *Mannheimia (Pasteurella) haemolytica* (de $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células).

Vacuna D

- M. bovis* BVDV tipos 1 y 2, IBR, PI3, *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomoma*, *Leptospira borgpetersenii* hardjo-bovis

- Se cultiva BVDV 1 y 2, *M. bovis* y PI3 como se ha descrito para la vacunas A y B. Después de recoger los líquidos de cultivo, los virus y el *M. bovis* se liofilizan. *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomoma*, *Leptospira borgpetersenii* hardjo-bovis se cultivan por separado hasta alcanzar $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células por ml de cultivo. Los cultivos de *Leptospira* se inactivan y los líquidos de cultivo se liofilizan o secan por congelación o se formulan como un líquido que no es viricida para los antígenos vivos de la vacuna. Cada una de las $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células bacterianas liofilizadas o secadas por congelación se reconstituyen con el BVDV modificado liofilizado de tipos 1 y 2 (cada uno en una cantidad de $10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $DICT_{50}$), PI3 vivo modificado (de $10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $DICT_{50}$), *M. bovis* vivo modificado ($2,1 \times 10^9$ UFC) e IBR vivo modificado (de $10^{6,1}$ a $10^{7,7}$ $DICT_{50}$) usando agua estéril para inyección o los componentes liofilizados se reconstituyen usando la formulación líquida no viricida de los

cultivos de *Leptospira*. La suspensión reconstituida (2 ml por dosis) contiene trazas de neomicina como conservante. Las cantidades de antígeno finales por dosis son BVDV-1 (de $10^{5.0}$ a $10^{7.0}$ DICT₅₀), BVDV-2 (de $10^{5.0}$ a $10^{7.0}$ DICT₅₀), PI3 (de $10^{7.3}$ a $10^{8.3}$ DICT₅₀) *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC), PI3 (de $10^{7.3}$ a $10^{8.3}$ DICT₅₀) y *Leptospira canicola*, *Leptospira grippotyphosa*, *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomona* y *Leptospira borgpetersenii* hardjo-bovis (cada una de $10^{8.0}$ a $10^{11.0}$ células).

Vacuna E

M. bovis, BVDV tipos 1 y 2, IBR, PI3 y *H. somnus*

Se cultiva BVDV 1 y 2, *M. bovis*, IBR y PI3 como se ha descrito para la vacuna A y B. Después de recoger los líquidos de cultivo, los virus y el *M. bovis* se liofilizan. *H. somnus* se cultivó hasta lograr $10^{7.1}$ a $10^{9.2}$ células por ml de cultivo. El cultivo de bacterias se inactiva y el líquido de cultivo se liofiliza o se seca por congelación o se formula como un líquido que no sea viricida para los antígenos vivos de la vacuna. Se reconstituyen de $10^{7.1}$ a $10^{9.2}$ bacterias liofilizadas o secadas por congelación con el BVDV modificado liofilizado tipos 1 y 2 (cada uno en una cantidad de $10^{5.0}$ a $10^{7.0}$ DICT₅₀), PI3 vivo modificado (de $10^{7.3}$ a $10^{8.3}$ DICT₅₀), *M. bovis* vivo modificado ($2,1 \times 10^9$ UFC) e IBR vivo modificado (de $10^{6.1}$ a $10^{7.7}$ DICT₅₀) usando agua estéril para inyección o los componentes liofilizados se reconstituyen usando la formulación líquida no viricida del cultivo bacteriano de *H. somnus*. La suspensión reconstituida (2 ml por dosis) contiene trazas de neomicina como conservante. Las cantidades de antígeno final por dosis son BVDV-1 (de $10^{5.0}$ a $10^{7.0}$ DICT₅₀), BVDV-2 (de $10^{5.0}$ a $10^{7.0}$ DICT₅₀), PI3 (de $10^{7.3}$ a $10^{8.3}$ DICT₅₀) *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC), PI3 ($10^{7.3}$ a $10^{8.3}$ DICT₅₀) y *H. somnus* (de $10^{7.1}$ a $10^{9.2}$ células).

Vacuna F

M. bovis, IBR, BVDV tipos 1 y 2, PI3 y BRSV

La preparación de los antígenos de IBR, PI3, BVDV tipos 1 y 2 y *M. bovis* se cultiva como se ha descrito para la vacuna A y B. Además, se cultiva una cepa viva atenuada de BRSV en células MDBK hasta una DICT₅₀ de aproximadamente 10^5 a $10^{7.2}$ por ml de líquido de cultivo de células. Después, se recoge el líquido de cultivo que contiene BRSV. Después de que se recojan los líquidos de cultivo, los antígenos se mezclan y se liofilizan como se ha descrito para la vacuna A y B. Se mezcla una cantidad de $10^{5.0}$ a $10^{7.2}$ del antígeno de BRSV con los antígenos de IBR, BVDV tipos 1 y 2 y *M. bovis*. La mezcla se reconstituye después en un volumen de dosis de 2 ml como se ha descrito para la Vacuna A. Para la reconstitución, se usa una solución acuosa. Una dosis de la vacuna de combinación contiene 2 ml de los antígenos reconstituidos. Una dosis final incluye IBR (de $10^{5.0}$ a $10^{8.6}$ DICT₅₀), BVDV-1 (de $10^{5.0}$ a $10^{8.1}$ DICT₅₀), BVDV-2 (de $10^{5.0}$ a $10^{8.1}$ DICT₅₀), *M. bovis* ($2,1 \times 10^9$ UFC), PI3 (de $10^{4.2}$ a $10^{6.5}$ DICT₅₀) y BRSV (de $10^{5.0}$ a $10^{7.2}$ DICT₅₀).

Listado de secuencias

<110> BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA, INC.

<120> Vacuna viva modificada mejorada de *Mycoplasma bovis*, métodos para producir vacunas vivas modificadas de *Mycoplasma bovis*, vacunas de combinación y métodos de tratamiento

<130> 10-0118-PCT

<140>

<141>

<150> 61/172,543

<151> 2009-04-24

<160> 52

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> DNA

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 1

ccgcaagtta acttggtgtg c 21

<210> 2

<211> 24

<212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 2
 5 ggccatttc ttgtcagaac cacc 24
 <210> 3
 <211> 29
 10 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 3
 15 gcttttactc tggtagtaga tggctctgg 29
 <210> 4
 <211> 30
 <212> DNA
 20 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 4
 25 gtggcggttc tgacaataga acaattagtg 30
 <210> 5
 <211> 26
 <212> DNA
 30 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 5
 gatgttcttc attgtcttt gcacgc 26
 35 <210> 6
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 40 <400> 6
 cgacgagta caagaaagt ggc 23
 45 <210> 7
 <211> 29
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 7
 50 gaaacaccta tccagtagg tacaagac 29
 <210> 8
 <211> 33
 55 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 <400> 8
 60 gtctacattg tcaaaatgc gacatttgt ata 33
 <210> 9
 <211> 60
 <212> DNA
 65 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 9

cgcccgttta gctattggta caattaactt ctcgcttgca gttgaaggcc aaagaattga 60

5 <210> 10
<211> 60
<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

10 <400> 10
cgcccgttta gctattggta caattaactt ctcgcttgca gttgaaggcc aaataattga 60

15 <210> 11
<211> 60
<212> PRT
<213> *Mycoplasma bovis*

20 <400> 11
Leu Val Asn Thr Lys Tyr Lys Asn Trp Asp Trp Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5 10 15
Pro Arg Tyr Glu Tyr Asn Arg Asp Ala Arg Leu Ala Ile Gly Thr Ile
20 25 30
Asn Phe Ser Leu Ala Val Glu Gly Gln Arg Ile Glu Lys Ile Lys Ile
35 40 45
Ser Gly Asp Phe Phe Ala Lys Lys Asp Ile Thr Glu
50 55 60

25 <210> 12
<211> 60
<212> PRT
<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 12
Leu Val Asn Thr Lys Tyr Lys Asn Trp Asp Trp Asn Tyr Gly Leu Ser
1 5 10 15
Pro Arg Tyr Glu Tyr Asn Arg Asp Ala Arg Leu Ala Ile Gly Thr Ile
20 25 30
Asn Phe Ser Leu Ala Val Glu Gly Gln Ile Ile Glu Lys Ile Lys Ile
35 40 45
Ser Gly Asp Phe Phe Ala Lys Lys Asp Ile Thr Glu
50 55 60

30 <210> 13
<211> 35
<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 13
attcataaac cattgaattt gctaggggag tcatt 35

40 <210> 14
<211> 35

<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 14

5 attcataaac cattaaattt gctaggggag tcatt 35

<210> 15
<211> 60
10 <212> PRT
<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 15

Ile	His	Lys	Pro	Leu	Asn	Leu	Leu	Gly	Glu	Ser	Leu	Asn	Lys	Glu	Ala
1				5					10					15	

Phe	Ser	Ser	Ile	Asn	Asp	Ile	Asp	Cys	Ile	Leu	Phe	Leu	Thr	Pro	Val
			20					25					30		

Asn	Glu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Leu	Ile	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala
		35					40					45			

Asn	Ser	Lys	Asn	Lys	Ile	Ala	Val	Ile	Ser	Lys	Ile
	50					55					60

15

<210> 16
<211> 60
<212> PRT
20 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 16

Ile	His	Lys	Pro	Leu	Asn	Leu	Leu	Gly	Glu	Ser	Leu	Asn	Lys	Glu	Ala
1				5					10					15	

Phe	Ser	Ser	Ile	Asn	Asp	Ile	Asp	Cys	Ile	Leu	Phe	Leu	Thr	Pro	Val
			20					25					30		

Asn	Glu	Glu	Ile	Lys	Ser	Gly	Asp	Lys	Leu	Ile	Leu	Glu	Arg	Ile	Ala
		35					40					45			

Asn	Ser	Lys	Asn	Lys	Ile	Ala	Val	Ile	Ser	Lys	Ile
	50					55					60

25

<210> 17
<211> 60
<212> DNA
30 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 17

cacataaaat atttaaggac atattatgag taagaaaaat aaattaatga ttgggctttc 60

35 <210> 18
<211> 60
<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

40 <400> 18

cacataaaat atttaaggac atattattag taagaaaaat aaattaatga ttgggctttc 60

<210> 19
 <211> 54
 <212> PRT
 5 <213> *Mycoplasma bovis*

 <400> 19
 Met Ser Lys Lys Asn Lys Leu Met Ile Gly Leu Ser Ser Thr Ala Ile
 1 5 10 15

 Pro Leu Leu Ala Ala Val Ser Ala Lys Cys Gly Gly Thr Val Asn Tyr
 20 25 30

 Glu Asp Leu Gly Lys Asp Ala Lys Lys Ile Ser Leu Gly Val Ser Phe
 35 40 45

 Ser Ser Gly Gln Pro Gln
 50
 10
 <210> 20
 <211> 54
 <212> PRT
 <213> *Mycoplasma bovis*
 15
 <400> 20

 Ile Ser Lys Lys Asn Lys Leu Met Ile Gly Leu Ser Ser Thr Ala Ile
 1 5 10 15

 Pro Leu Leu Ala Ala Val Ser Ala Lys Cys Gly Gly Thr Val Asn Tyr
 20 25 30

 Glu Asp Leu Gly Lys Asp Ala Lys Lys Ile Ser Leu Gly Val Ser Phe
 35 40 45

 Ser Ser Gly Gln Pro Gln
 50
 20
 <210> 21
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 25
 <400> 21

 ttaacacag taacatctag aatatctaga gacaaccgtg aaagaagagt gttcggctat 60

 <210> 22
 <211> 60
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*
 30
 <400> 22
 35
 ttaacacag taacatctag aatatctaga gacgaccgtg aaagaagagt gttcggctat 60

 <210> 23
 <211> 51
 <212> PRT
 40 <213> *Mycoplasma bovis*

ES 2 630 209 T3

<400> 23

Ala Ala Ile Ile Asn Glu Asp Gly Thr Ile Ser Ser His Gly Phe Ala
1 5 10 15

Pro Asp Asp Gln Phe Asn Thr Val Thr Ser Arg Ile Ser Arg Asp Asn
20 25 30

Arg Glu Arg Arg Val Phe Gly Tyr Asp Ser Pro Tyr Gly Arg Ser Pro
35 40 45

Asp Asn Val
50

5 <210> 24
<211> 51
<212> PRT
<213> *Mycoplasma bovis*

10 <400> 24

Ala Ala Ile Ile Asn Glu Asp Gly Thr Ile Ser Ser His Gly Phe Ala
1 5 10 15

Pro Asp Asp Gln Phe Asn Thr Val Thr Ser Arg Ile Ser Arg Asp Asp
20 25 30

Arg Glu Arg Arg Val Phe Gly Tyr Asp Ser Pro Tyr Gly Arg Ser Pro
35 40 45

Asp Asn Val
50

15 <210> 25
<211> 60
<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

20 <400> 25

ggaaaagcta aatttgctta ccaaggagat gacaaagtta tattgcctga gtcaaaaca 60

25 <210> 26
<211> 60
<212> DNA
<213> *Mycoplasma bovis*

30 <400> 26

ggaaaagcta aatttgctta ccaaggagat gacaaagtta tattacctga gtcaaaaca 60

35 <210> 27
<211> 60
<212> PRT
<213> *Mycoplasma bovis*

40 <400> 27

ES 2 630 209 T3

Ala Lys Ser Ile Thr Leu Ile Met Thr Ile Leu Ala Asp Ala Ile Ala
1 5 10 15

Thr Ala Arg Gly Gly Lys Ala Lys Phe Ala Tyr Gln Gly Asp Asp Lys
20 25 30

Val Ile Leu Pro Glu Phe Lys Thr Asp Arg Val Gln Asn Pro Arg Phe
35 40 45

Val Asn Gln Arg Arg Ser Phe Glu Gln Thr Gly Ala
50 55 60

<210> 28

<211> 60

<212> DNA

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 28

10 atgattgccg atcagaatag tggcaagaga atttcgtcc ctgtgaagg atctattata 60

<210> 29

<211> 60

<212> DNA

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 29

20 atgattgccg atcagaatag tggcaagaga atttcgtcc ctgttaagg atctattata 60

<210> 30

<211> 60

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 30

Met Ile Ala Asp Gln Asn Ser Gly Lys Arg Ile Ser Phe Pro Val Glu
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ile Asp Val Gln Ala Tyr Lys Tyr Asp Gly Thr Leu Tyr
20 25 30

Arg Gln Trp Asn Gly Val Lys Val Leu Arg Asn Thr Asn Lys His Tyr
35 40 45

Val Leu Leu Met Tyr Lys Thr Arg Val Ser Glu Gln
50 55 60

30 <210> 31

<211> 15

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

35 <400> 31

Met Ile Ala Asp Gln Asn Ser Gly Lys Arg Ile Ser Phe Pro Val
1 5 10 15

<210> 32

40 <211> 44

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 32

Gly Ser Ile Ile Asp Val Gln Ala Tyr Lys Tyr Asp Gly Thr Leu Tyr
1 5 10 15

Arg Gln Trp Asn Gly Val Lys Val Leu Arg Asn Thr Asn Lys His Tyr
20 25 30

5 Val Leu Leu Met Tyr Lys Thr Arg Val Ser Glu Gln
35 40

<210> 33

<211> 55

<212> DNA

10 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 33

15 aatgaattta gtaagtcatt atatgaaagc gcaaaaagct ctgccaagtt gcata 55

<210> 34

<211> 55

<212> DNA

20 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 34

aataaatTTta gtaagtcatt atatgaaagc gcaaaaagct ctgccaagtt gcata 55

25 <210> 35

<211> 60

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

30 <400> 35

Ser Gly Tyr Trp Ala Gly Leu Asp Gly Phe Asp Val Ser Ser Leu Asp
1 5 10 15

Asn Gly Thr Val Glu Lys Met Phe Asp Glu Ile Phe Gly Ser Pro Asp
20 25 30

Lys Lys Gly Val Leu Glu Thr Gln His Gly Leu Thr Lys Asn Glu Ile
35 40 45

Ala Lys Phe Leu Asp Ser Ser Ala Asn Glu Phe Ser
50 55 60

<210> 36

35 <211> 60

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 36

40

ES 2 630 209 T3

Ser Gly Tyr Trp Ala Gly Leu Asp Gly Phe Asp Val Ser Ser Leu Asp
1 5 10 15

Asn Gly Thr Val Glu Lys Met Phe Asp Glu Ile Phe Gly Ser Pro Asp
20 25 30

Lys Lys Gly Val Leu Glu Thr Gln His Gly Leu Thr Lys Asn Glu Ile
35 40 45

Ala Lys Phe Leu Asp Ser Ser Ala Asn Lys Phe Ser
50 55 60

<210> 37

<211> 345

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 37

Met Ile Leu Val Glu Pro Ile Arg Asn Gly Lys Tyr Val Lys Asp Gly
1 5 10 15

ES 2 630 209 T3

Ala Tyr Trp Leu Ala Ile Gln Ile Trp Ala Met Asn His Leu Arg Leu
 20 25 30
 Asn Glu Lys Ile Val Phe Pro Gly Ile Ala Ala Pro His Ile Gln Leu
 35 40 45
 Gly Tyr Phe Gln Asn Pro Glu Val Glu Val Asn Phe Lys Tyr Leu Lys
 50 55 60
 Glu His Asn Leu Glu Val Val Arg Arg Asn Thr Gly Gly Gly Ala Ile
 65 70 75 80
 Tyr Ile Asp Asp Asn Ser Val Asn Val Cys Tyr Leu Ile Pro Tyr Asp
 85 90 95
 Glu Lys Asp Asn Ile Leu Gly Asn Tyr Asp Lys Phe Tyr Glu Pro Thr
 100 105 110
 Ile Lys Met Leu Lys Glu Leu Gly Ala Lys Asn Val Val Gln Ser Gly
 115 120 125
 Lys Asn Asp Leu Thr Ile Asp Gly Lys Lys Val Ser Gly Ala Ala Met
 130 135 140
 Met Leu Asn Gly Asp Val Ile Tyr Gly Gly Asn Ser Leu Leu Tyr Lys
 145 150 155 160
 Val Asp Tyr Asp Ala Met Val Asp Ser Leu Asn Pro Asn Arg Lys Lys
 165 170 175
 Ile Glu Ala Lys Gly Val Lys Ser Ile Arg Gln Arg Val Ala Pro Leu
 180 185 190
 Ser Asn Tyr Phe Asp Glu Gln Tyr Arg Asn Leu Asp Ile Phe Glu Phe
 195 200 205
 Lys Asp Leu Val Ile Lys Lys Leu Phe Gly Val Asp Asp Leu Ser Lys
 210 215 220
 Val Lys Arg Tyr Glu Leu Thr Glu Gln Asp Trp Ala Gln Val Asp Glu
 225 230 235 240
 Leu Val Asn Thr Lys Tyr Lys Asn Trp Asp Trp Asn Tyr Gly Leu Ser
 245 250 255
 Pro Arg Tyr Glu Tyr Asn Arg Asp Ala Arg Leu Ala Ile Gly Thr Ile
 260 265 270
 Asn Phe Ser Leu Ala Val Glu Gly Gln Arg Ile Glu Lys Ile Lys Ile

ES 2 630 209 T3

275

280

285

Ser Gly Asp Phe Phe Ala Lys Lys Asp Ile Thr Glu Leu Glu Lys Ala
290 295 300

Leu Val Gly Thr Lys Met Thr Phe Asp Asp Leu Val Lys Ala Phe Lys
305 310 315 320

Asp Ala Asp Ile Gln Ser Tyr Phe Phe Asn Glu Ile Ser Pro Glu Glu
325 330 335

Val Ser Lys Ile Ile Leu Asp Glu Glu
340 345

<210> 38

<211> 345

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 38

Met Ile Leu Val Glu Pro Ile Arg Asn Gly Lys Tyr Val Lys Asp Gly
1 5 10 15

Ala Tyr Trp Leu Ala Ile Gln Ile Trp Ala Met Asn His Leu Arg Leu
20 25 30

Asn Glu Lys Ile Val Phe Pro Gly Ile Ala Ala Pro His Ile Gln Leu
35 40 45

Gly Tyr Phe Gln Asn Pro Glu Val Glu Val Asn Phe Lys Tyr Leu Lys
50 55 60

Glu His Asn Leu Glu Val Val Arg Arg Asn Thr Gly Gly Gly Ala Ile
65 70 75 80

Tyr Ile Asp Asp Asn Ser Val Asn Val Cys Tyr Leu Ile Pro Tyr Asp
85 90 95

Glu Lys Asp Asn Ile Leu Gly Asn Tyr Asp Lys Phe Tyr Glu Pro Thr
100 105 110

Ile Lys Met Leu Lys Glu Leu Gly Ala Lys Asn Val Val Gln Ser Gly
115 120 125

Lys Asn Asp Leu Thr Ile Asp Gly Lys Lys Val Ser Gly Ala Ala Met
130 135 140

Met Leu Asn Gly Asp Val Ile Tyr Gly Gly Asn Ser Leu Leu Tyr Lys
145 150 155 160

ES 2 630 209 T3

Val Asp Tyr Asp Ala Met Val Asp Ser Leu Asn Pro Asn Arg Lys Lys
165 170 175

Ile Glu Ala Lys Gly Val Lys Ser Ile Arg Gln Arg Val Ala Pro Leu
180 185 190

Ser Asn Tyr Phe Asp Glu Gln Tyr Arg Asn Leu Asp Ile Phe Glu Phe
195 200 205

Lys Asp Leu Val Ile Lys Lys Leu Phe Gly Val Asp Asp Leu Ser Lys
210 215 220

Val Lys Arg Tyr Glu Leu Thr Glu Gln Asp Trp Ala Gln Val Asp Glu
225 230 235 240

Leu Val Asn Thr Lys Tyr Lys Asn Trp Asp Trp Asn Tyr Gly Leu Ser
245 250 255

Pro Arg Tyr Glu Tyr Asn Arg Asp Ala Arg Leu Ala Ile Gly Thr Ile
260 265 270

Asn Phe Ser Leu Ala Val Glu Gly Gln Ile Ile Glu Lys Ile Lys Ile
275 280 285

Ser Gly Asp Phe Phe Ala Lys Lys Asp Ile Thr Glu Leu Glu Lys Ala
290 295 300

Leu Val Gly Thr Lys Met Thr Phe Asp Asp Leu Val Lys Ala Phe Lys
305 310 315 320

Asp Ala Asp Ile Gln Ser Tyr Phe Phe Asn Glu Ile Ser Pro Glu Glu
325 330 335

Val Ser Lys Ile Ile Leu Asp Glu Glu
340 345

<210> 39

<211> 290

5 <212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 39

Met Lys Val Cys Ile Ile Ser Ile Leu Gly Arg Pro Asn Val Gly Lys
1 5 10 15

Ser Ser Leu Leu Asn Lys Ile Ile Lys Tyr Asp Leu Ala Ile Val Ser
20 25 30

Asn Val Pro Gln Thr Thr Arg Asp Gln Ile Met Gly Val Tyr Thr Glu
35 40 45

10

ES 2 630 209 T3

Asn Asp Tyr Gln Phe Val Phe Val Asp Thr Pro Gly Ile His Lys Pro
 50 55 60
 Leu Asn Leu Leu Gly Glu Ser Leu Asn Lys Glu Ala Phe Ser Ser Ile
 65 70 75 80
 Asn Asp Ile Asp Cys Ile Leu Phe Leu Thr Pro Val Asn Glu Glu Ile
 85 90 95
 Lys Ser Gly Asp Lys Leu Ile Leu Glu Arg Ile Ala Asn Ser Lys Asn
 100 105 110
 Lys Ile Ala Val Ile Ser Lys Ile Asp Leu Ala Lys Ser Pro Asp Asp
 115 120 125
 Ile Ser Lys Lys Ile Lys Ser Leu Glu Glu Phe Asn Phe Gln Lys Ile
 130 135 140
 Ile Ser Val Ser Asn Lys Asn Asp Lys Ser Ile Asp Ser Leu Ile Glu
 145 150 155 160
 Ile Leu Lys Glu Tyr Ser Tyr Glu Ala Pro Pro Phe Tyr Asp Glu Asp
 165 170 175
 Tyr Ile Thr Asp Lys Ser Met Arg Phe Met Ala Lys Glu Tyr Ile Arg
 180 185 190
 Glu Ser Ala Ile Asn Leu Leu Thr Asp Glu Leu Pro His Ser Ile Ala
 195 200 205
 Val Glu Val Gln Asp Phe Ile Glu Glu Glu Asp Arg Ile Thr Ile Asn
 210 215 220
 Ala Val Ile Tyr Val Lys Lys Asp Ser Gln Lys Gly Ile Leu Ile Gly
 225 230 235 240
 Lys Gly Ala Ser Met Ile Lys Lys Ile Gly Thr Asn Ala Arg Met Lys
 245 250 255
 Met Gly His Gln Phe Asn Ser Lys Val Thr Leu Asn Leu Lys Val Lys
 260 265 270
 Val Ser Asn Lys Trp Ile Asn Asp Lys Ser Ala Leu Lys Lys Phe Gly
 275 280 285

Tyr Asn
290

<210> 40

<211> 873

<212> DNA

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 40

atgaaggat	gtattattag	tatttttaggg	cgtccaaatg	ttggcaaata	ctcattatta	60
aacaaaatta	ttaaataatga	tcttgctatt	gtatctaacg	ttccgcaaac	aactagagat	120
caaataatgg	gagtgtacac	tgaaaatgat	tatcagtttg	tttttggtga	cacgcccggg	180
attcataaac	cattgaattt	gctaggggag	tcattaaaca	aagaagcatt	tagctcaata	240
aacgacattg	attgcatttt	atttttaacc	cccgtaaatg	aagagattaa	gtcaggggat	300
aaattaattc	tagaaagaat	tgctaattca	aaaaataaaa	ttgctgtaat	atcaaaaatt	360
gatttagcta	aatcaccaga	cgatatttct	aagaaaatta	agagcttaga	agaattcaat	420
tttcaaaaaa	ttatttctgt	ttctaataaa	aatgacaaat	caattgactc	actaattgaa	480
atattaaagg	agtattcata	cgaagctcct	ccatttttacg	acgaagacta	tattacagat	540
aaatcgatga	gatttatggc	taaagaatac	attcgtgaaa	gcgctataaa	tcttttaacg	600
gacgaattac	cgcattcaat	tgctgtcgaa	gtgcaggatt	ttattgaaga	agaagacaga	660
ataacaatta	atgccgtaat	ttatgttaaa	aaagattcgc	aaaaaggaat	tttaattggc	720
aaaggggcat	caatgattaa	aaaaattggc	accaatgcta	gaatgaaaat	gggccatcag	780
ttcaatagta	aagttacgct	taatttaaag	gtaaaagttt	ctaataaatg	gatcaatgac	840
aaaagtgcac	taaaaaaatt	tggtataat	taa			873

<210> 41
 <211> 873
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 41

atgaaggat	gtattattag	tatttttaggg	cgtccaaatg	ttggcaaata	ctcattatta	60
aacaaaatta	ttaaataatga	tcttgctatt	gtatctaacg	ttccgcaaac	aactagagat	120
caaataatgg	gagtgtacac	tgaaaatgat	tatcagtttg	tttttggtga	cacgcccggg	180
attcataaac	cattaaattt	gctaggggag	tcattaaaca	aagaagcatt	tagctcaata	240
aacgacattg	attgcatttt	atttttaacc	cccgtaaatg	aagagattaa	gtcaggggat	300
aaattaattc	tagaaagaat	tgctaattca	aaaaataaaa	ttgctgtaat	atcaaaaatt	360
gatttagcta	aatcaccaga	cgatatttct	aagaaaatta	agagcttaga	agaattcaat	420
tttcaaaaaa	ttatttctgt	ttctaataaa	aatgacaaat	caattgactc	actaattgaa	480
atattaaagg	agtattcata	cgaagctcct	ccatttttacg	acgaagacta	tattacagat	540
aaatcgatga	gatttatggc	taaagaatac	attcgtgaaa	gcgctataaa	tcttttaacg	600
gacgaattac	cgcattcaat	tgctgtcgaa	gtgcaggatt	ttattgaaga	agaagacaga	660
ataacaatta	atgccgtaat	ttatgttaaa	aaagattcgc	aaaaaggaat	tttaattggc	720
aaaggggcat	caatgattaa	aaaaattggc	accaatgcta	gaatgaaaat	gggccatcag	780
ttcaatagta	aagttacgct	taatttaaag	gtaaaagttt	ctaataaatg	gatcaatgac	840
aaaagtgcac	taaaaaaatt	tggtataat	taa			873

<210> 42
 <211> 728
 <212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 42

Met Ser Lys Lys Asn Lys Leu Met Ile Gly Leu Ser Ser Thr Ala Ile
1 5 10 15

Pro Leu Leu Ala Ala Val Ser Ala Lys Cys Gly Gly Thr Val Asn Tyr
20 25 30

Glu Asp Leu Gly Lys Asp Ala Lys Lys Ile Ser Leu Gly Val Ser Phe
35 40 45

Ser Ser Gly Gln Pro Gln Trp Asn Thr Met Ala Ser Leu Ile Lys Tyr
50 55 60

Tyr Asn Glu Ala His Lys Asn Asp Lys His Phe Leu Pro Val Glu Leu
65 70 75 80

Lys His Leu Gly Ser Gly Tyr Pro Glu Gly Glu Asn Thr Val Ile Thr
85 90 95

Glu Leu Lys Ala Lys Arg Asn Glu Val Val Asn Leu Ala Phe Asn Tyr
100 105 110

Gly Ser Leu Ala Ser Arg Leu Ala Ser Ser Glu Met Arg Asp Leu Tyr
115 120 125

Lys Met Asp Lys Val Leu Asn Phe Glu Asp Asn Asp Lys Asp Ile Ser
130 135 140

Val Asp Leu Lys Asn Ile Asn Glu Lys Phe Ala Arg Ala Asn Ser Asn
145 150 155 160

Thr Glu Asn Leu Pro Asn Asn Gly Thr Phe Met Ile Pro Met Leu Lys
165 170 175

Ser Ile Gln Val Met Ser Ala Asn Ala Pro Val Leu Gln Tyr Ile Phe
180 185 190

Lys Thr Phe Glu Asn Lys Gly Ala Lys Phe Asp Asp Ser Phe Lys Lys
195 200 205

5

ES 2 630 209 T3

Ser Ala Arg Tyr Gln Asp Ile Met Thr Asn Gly Lys Gly Asp Glu Ser
 210 215 220
 Glu Val Gln Lys Leu Trp Gly Glu Phe Glu Ser Ser Gln Gln Asp Ala
 225 230 235 240
 Val Lys Lys Leu Thr Ile Ser Ser Ser Thr Phe Glu Asn Leu Glu Glu
 245 250 255
 Leu Leu Asn Phe Ala Asn Ile Ala Gln Lys Ser Phe Lys Asn Ser Ala
 260 265 270
 Ala Lys Asn Ser Arg Leu His Ile Leu Gly Val Asp Asp Val Ser Gly
 275 280 285
 Leu Ile Gln Ser Leu Pro Tyr Ala Met Ile Asn Ala Asp Ala Asn Asp
 290 295 300
 Phe Phe Ile Gln Thr Gly Leu Val Lys Asn Lys Thr Thr Val Asn Tyr
 305 310 315 320
 Lys Lys Ile Lys Asp Lys Asn Asn Lys Ser Val Lys Ala Leu Ser Glu
 325 330 335
 Ile Tyr Asn Lys Phe Lys Glu Ser Leu Ala Thr Lys Ser Leu Thr Leu
 340 345 350
 Leu Ala Gly Gly Glu Tyr Thr Ser Ser Tyr Gln Thr Lys His Glu Tyr
 355 360 365
 Ala Phe Gly Ile Gly Ser Thr Ala Gly Tyr Arg His Asn Phe Ile Ser
 370 375 380
 Asp Lys Thr Lys Lys Val Ile Phe Thr Leu Lys Gly Thr Asp Val Ser
 385 390 395 400
 Gly Glu Lys Asp Lys Glu Phe Lys Asn Val Ile Lys Lys Thr Glu Lys
 405 410 415
 Gly Val Asp Gln Leu Phe Val Thr Phe Lys Glu Asn Ala Asn Lys Val
 420 425 430
 Tyr Lys Ser Thr Val Asp Thr Asp Lys Leu Asp Asp Glu Glu Lys Asp
 435 440 445
 Ser Leu Arg Tyr Ser Tyr Lys Ser Leu Asp Ser Ala Thr Asp Ser Lys
 450 455 460

ES 2 630 209 T3

```

Met Asp Glu Ile Leu Lys Lys Ile Thr Asn Thr Asp Pro Glu Ala Ser
465                               470                               475                               480

Asp Asn Lys Gln Trp Leu Leu Phe Leu Arg Glu Asp Asn Gln Ser Asp
                               485                               490                               495

Ile Lys Thr Val Lys Glu Lys Gly Ala Gln Glu Val Gly Thr Val Ile
                               500                               505                               510

Glu Thr Lys Ile Ser Gly Ala Ser Lys Tyr Lys Ile Phe Phe Leu Asn
                               515                               520                               525

Asp Glu Ser Leu Leu Val Arg Lys Glu Leu Ser Ser Lys Gly Thr Leu
530                               535                               540

Gln Glu Lys Glu Leu Ile Val Phe Ala Val Pro Gly Lys Trp Asn Lys
545                               550                               555                               560

Ser Asn Glu Lys Arg Val Ile Tyr Ser Gln Gly Pro Ser Leu Ile Gly
                               565                               570                               575

Val Ser Arg Gly Ala Lys Pro Asp Arg Ala Ala Lys Asn Phe Ala Lys
                               580                               585                               590

Phe Leu Thr Ser Leu Glu Lys Ile Asp Ile Thr Leu Ser Lys Tyr Asp
595                               600                               605

Lys Asp Met Lys Lys Thr Lys Asp Ser Arg Asp Lys Pro Tyr Lys Gln
610                               615                               620

Val Thr Pro Ala Gln Phe Ile Ser Asp Ala Ala Ser Tyr Val Phe Pro
625                               630                               635                               640

Val Lys Gly Phe Glu Lys Thr Asp Thr Ser Lys Ile Lys Asn Lys Tyr
                               645                               650                               655

Ile Val His Thr Tyr Asn Glu Leu Lys Glu Ala Val Thr Asn Lys Asn
660                               665                               670

Val Val Ile Tyr Glu Glu Pro Ala Gly Phe His Ser Ser Ser Phe Arg
675                               680                               685

Glu Ser Leu Gly Ser Ala Phe Lys Ser Ala Tyr Leu Lys Ala Lys Asn
690                               695                               700

Asp Gln Pro Leu Glu Asp Phe Asp Lys Glu Ile Ile Gly Ser Ile Ile
705                               710                               715                               720

Ala Ser Ser Ser Gln Ile Leu Lys
                               725

```

5 <210> 43
 <211> 728
 <212> PRT
 <213> *Mycoplasma bovis*

10 <400> 43

ES 2 630 209 T3

Ile	Ser	Lys	Lys	Asn	Lys	Leu	Met	Ile	Gly	Leu	Ser	Ser	Thr	Ala	Ile	1	5	10	15
Pro	Leu	Leu	Ala	Ala	Val	Ser	Ala	Lys	Cys	Gly	Gly	Thr	Val	Asn	Tyr	20	25	30	
Glu	Asp	Leu	Gly	Lys	Asp	Ala	Lys	Lys	Ile	Ser	Leu	Gly	Val	Ser	Phe	35	40	45	
Ser	Ser	Gly	Gln	Pro	Gln	Trp	Asn	Thr	Met	Ala	Ser	Leu	Ile	Lys	Tyr	50	55	60	
Tyr	Asn	Glu	Ala	His	Lys	Asn	Asp	Lys	His	Phe	Leu	Pro	Val	Glu	Leu	65	70	75	80
Lys	His	Leu	Gly	Ser	Gly	Tyr	Pro	Glu	Gly	Glu	Asn	Thr	Val	Ile	Thr	85	90	95	
Glu	Leu	Lys	Ala	Lys	Arg	Asn	Glu	Val	Val	Asn	Leu	Ala	Phe	Asn	Tyr	100	105	110	
Gly	Ser	Leu	Ala	Ser	Arg	Leu	Ala	Ser	Ser	Glu	Met	Arg	Asp	Leu	Tyr	115	120	125	
Lys	Met	Asp	Lys	Val	Leu	Asn	Phe	Glu	Asp	Asn	Asp	Lys	Asp	Ile	Ser	130	135	140	
Val	Asp	Leu	Lys	Asn	Ile	Asn	Glu	Lys	Phe	Ala	Arg	Ala	Asn	Ser	Asn	145	150	155	160
Thr	Glu	Asn	Leu	Pro	Asn	Asn	Gly	Thr	Phe	Met	Ile	Pro	Met	Leu	Lys	165	170	175	
Ser	Ile	Gln	Val	Met	Ser	Ala	Asn	Ala	Pro	Val	Leu	Gln	Tyr	Ile	Phe	180	185	190	
Lys	Thr	Phe	Glu	Asn	Lys	Gly	Ala	Lys	Phe	Asp	Asp	Ser	Phe	Lys	Lys	195	200	205	
Ser	Ala	Arg	Tyr	Gln	Asp	Ile	Met	Thr	Asn	Gly	Lys	Gly	Asp	Glu	Ser	210	215	220	

ES 2 630 209 T3

Glu Val Gln Lys Leu Trp Gly Glu Phe Glu Ser Ser Gln Gln Asp Ala
 225 230 235 240
 Val Lys Lys Leu Thr Ile Ser Ser Ser Thr Phe Glu Asn Leu Glu Glu
 245 250 255
 Leu Leu Asn Phe Ala Asn Ile Ala Gln Lys Ser Phe Lys Asn Ser Ala
 260 265 270
 Ala Lys Asn Ser Arg Leu His Ile Leu Gly Val Asp Asp Val Ser Gly
 275 280 285
 Leu Ile Gln Ser Leu Pro Tyr Ala Met Ile Asn Ala Asp Ala Asn Asp
 290 295 300
 Phe Phe Ile Gln Thr Gly Leu Val Lys Asn Lys Thr Thr Val Asn Tyr
 305 310 315 320
 Lys Lys Ile Lys Asp Lys Asn Asn Lys Ser Val Lys Ala Leu Ser Glu
 325 330 335
 Ile Tyr Asn Lys Phe Lys Glu Ser Leu Ala Thr Lys Ser Leu Thr Leu
 340 345 350
 Leu Ala Gly Gly Glu Tyr Thr Ser Ser Tyr Gln Thr Lys His Glu Tyr
 355 360 365
 Ala Phe Gly Ile Gly Ser Thr Ala Gly Tyr Arg His Asn Phe Ile Ser
 370 375 380
 Asp Lys Thr Lys Lys Val Ile Phe Thr Leu Lys Gly Thr Asp Val Ser
 385 390 395 400
 Gly Glu Lys Asp Lys Glu Phe Lys Asn Val Ile Lys Lys Thr Glu Lys
 405 410 415
 Gly Val Asp Gln Leu Phe Val Thr Phe Lys Glu Asn Ala Asn Lys Val
 420 425 430
 Tyr Lys Ser Thr Val Asp Thr Asp Lys Leu Asp Asp Glu Glu Lys Asp
 435 440 445
 Ser Leu Arg Tyr Ser Tyr Lys Ser Leu Asp Ser Ala Thr Asp Ser Lys
 450 455 460
 Met Asp Glu Ile Leu Lys Lys Ile Thr Asn Thr Asp Pro Glu Ala Ser
 465 470 475 480

ES 2 630 209 T3

Asp Asn Lys Gln Trp Leu Leu Phe Leu Arg Glu Asp Asn Gln Ser Asp
 485 490 495
 Ile Lys Thr Val Lys Glu Lys Gly Ala Gln Glu Val Gly Thr Val Ile
 500 505 510
 Glu Thr Lys Ile Ser Gly Ala Ser Lys Tyr Lys Ile Phe Phe Leu Asn
 515 520 525
 Asp Glu Ser Leu Leu Val Arg Lys Glu Leu Ser Ser Lys Gly Thr Leu
 530 535 540
 Gln Glu Lys Glu Leu Ile Val Phe Ala Val Pro Gly Lys Trp Asn Lys
 545 550 555 560
 Ser Asn Glu Lys Arg Val Ile Tyr Ser Gln Gly Pro Ser Leu Ile Gly
 565 570 575
 Val Ser Arg Gly Ala Lys Pro Asp Arg Ala Ala Lys Asn Phe Ala Lys
 580 585 590
 Phe Leu Thr Ser Leu Glu Lys Ile Asp Ile Thr Leu Ser Lys Tyr Asp
 595 600 605
 Lys Asp Met Lys Lys Thr Lys Asp Ser Arg Asp Lys Pro Tyr Lys Gln
 610 615 620
 Val Thr Pro Ala Gln Phe Ile Ser Asp Ala Ala Ser Tyr Val Phe Pro
 625 630 635 640
 Val Lys Gly Phe Glu Lys Thr Asp Thr Ser Lys Ile Lys Asn Lys Tyr
 645 650 655
 Ile Val His Thr Tyr Asn Glu Leu Lys Glu Ala Val Thr Asn Lys Asn
 660 665 670
 Val Val Ile Tyr Glu Glu Pro Ala Gly Phe His Ser Ser Ser Phe Arg
 675 680 685
 Glu Ser Leu Gly Ser Ala Phe Lys Ser Ala Tyr Leu Lys Ala Lys Asn
 690 695 700
 Asp Gln Pro Leu Glu Asp Phe Asp Lys Glu Ile Ile Gly Ser Ile Ile
 705 710 715 720
 Ala Ser Ser Ser Gln Ile Leu Lys
 725

<210> 44
 <211> 735
 <212> PRT
 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 44

ES 2 630 209 T3

Met	Ser	Ile	Phe	Lys	Lys	Lys	Lys	Asn	Arg	Val	Ile	Phe	Ala	Thr	Leu
1				5					10					15	
Ala	Phe	Gly	Ala	Ile	Ile	Ser	Ser	Thr	Ser	Gly	Val	Leu	Ile	Tyr	Arg
			20					25					30		
Ser	Ser	Ser	Asp	Ile	Asp	Leu	Ser	Arg	Val	Ile	Phe	Ser	Ser	Ser	Thr
			35				40					45			
Asn	Ser	Glu	Leu	Ala	Asn	Asn	Lys	Asn	Asn	Ile	Asn	Lys	Ala	Ile	Asp
	50					55					60				
Ala	Ile	Lys	Asp	Asn	Asn	Val	Val	Glu	Asn	Glu	Lys	Pro	Val	Val	Ile
65					70					75					80
Lys	Pro	Ala	Glu	Val	Pro	Lys	Ile	Lys	Ile	Pro	Asp	Val	Ala	Lys	Glu
				85					90					95	
Thr	Asn	Pro	Ser	Pro	Glu	Val	Asn	Arg	Asn	Ser	Ile	Arg	Pro	Glu	Lys
			100					105					110		
Thr	Glu	Pro	Leu	Ile	Ala	Lys	Pro	Asn	Val	Val	Thr	Lys	Glu	Ile	Phe
		115					120					125			
Ile	His	Gly	Val	Lys	Val	Asn	Ala	Thr	Ile	Glu	Val	Thr	Pro	Asp	Arg
	130					135					140				
Val	Ile	Ser	Asp	Tyr	Asp	Lys	Asp	Arg	Lys	Ile	Ser	Asn	Val	Asn	Pro
145					150					155					160
Tyr	Gln	Asn	Ile	Ile	Val	Ser	Lys	Val	Leu	Asn	Val	Glu	Val	Thr	Gln
				165					170					175	
Glu	Leu	Arg	Asp	Lys	Ser	Val	Lys	Asn	Ala	Leu	Asn	Gly	Asn	Asp	Gly
			180					185					190		
Thr	Gly	Leu	Phe	Ala	Gly	Thr	Phe	Phe	Val	Phe	Leu	Asn	Asn	Ile	Ile
		195					200					205			
Thr	Ser	Ser	Lys	Asp	Leu	Lys	Thr	Ala	Glu	Asp	Ala	Val	Met	Asn	Asn
	210					215					220				
Pro	Trp	Ile	Tyr	Arg	Asp	Asn	Ile	His	Arg	Tyr	Glu	Arg	Leu	Leu	Asn
225					230					235					240

ES 2 630 209 T3

Asn Pro Asn Val Val Asn Phe Leu Lys Glu Asp Ala Lys Lys Glu Tyr
 245 250 255
 Pro Asn Lys Asn Phe Asp Ser Ile Val Gln Arg Gln Ile Trp Leu Ile
 260 265 270
 His Asn Leu Asp Gln Thr Lys Phe Thr Lys Leu Ala Lys Asp Ala Glu
 275 280 285
 Ser Phe Leu Ser Gln Gly Leu Val Ile Ser Pro Arg Ala Ala Ile Ile
 290 295 300
 Asn Glu Asp Gly Thr Ile Ser Ser His Gly Phe Ala Pro Asp Asp Gln
 305 310 315 320
 Phe Asn Thr Val Thr Ser Arg Ile Ser Arg Asp Asn Arg Glu Arg Arg
 325 330 335
 Val Phe Gly Tyr Asp Ser Pro Tyr Gly Arg Ser Pro Asp Asn Val Trp
 340 345 350
 Glu Gly Ser Tyr Pro Gly Trp Lys Lys Glu Asp Val Thr Ser Asp Thr
 355 360 365
 Lys Phe Gln Lys Tyr Asn Val Ser Ser Ala Asp Gly Ile Lys Leu Thr
 370 375 380
 Lys Leu Thr Arg Glu Lys Pro Glu Lys Gly Ser Gly Ala Leu Asn Glu
 385 390 395 400
 Gly Leu Val Val Glu Ile Asp Ala Ser Asn Thr Ser Gly Tyr Asp Lys
 405 410 415
 Thr Leu Lys Leu Ile Asn Glu Leu Lys Lys Asp Lys Val Gln Val Thr
 420 425 430
 Ser Tyr Arg Ile Lys Asn Met Gly Asn Asn Asp Pro Ser Gln Lys Phe
 435 440 445
 Arg Asp Ile Leu Asn Ala Leu Pro Asp Asn Ile Pro Gln Leu Glu Leu
 450 455 460
 Phe Phe Ser Ala Glu Ala Thr Asn Thr Ser Ser Leu Ile Ala Leu Glu
 465 470 475 480
 Asn Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ser Leu Tyr Thr Leu Gly Asn Ser Leu
 485 490 495
 Leu His Lys Trp Ser Phe Asn Pro Leu Ala Leu Arg Asn Thr Glu Trp

ES 2 630 209 T3

500					505					510						
Ile	Asn	Thr	Val	Asp	Tyr	Asn	Val	Ser	Arg	Asp	Phe	Arg	Pro	Asn	Thr	
515					520					525						
Ser	Ile	Pro	Thr	Arg	Ile	Thr	Phe	Asp	Thr	Ile	Ala	Phe	Asp	Ser	Asp	
530					535					540						
Asp	Phe	Lys	Asn	Lys	Ser	Phe	Glu	Arg	Ile	Asn	Asp	Gly	Leu	Arg	Met	
545					550					555					560	
Val	Tyr	Phe	Ala	Arg	Asn	Asn	Glu	Pro	Phe	Phe	Gln	Ala	Gly	Leu	Gly	
565					570					575						
Pro	Gly	Leu	Asn	Pro	Asp	His	Asn	Glu	Gly	Asn	Asn	Ser	Tyr	Pro	Met	
580					585					590						
Gly	Leu	Asp	Phe	Ser	Arg	Val	Glu	Gly	Ile	Lys	Ser	Leu	Arg	Asn	Leu	
595					600					605						
Val	Phe	Asn	Asp	Val	Val	Lys	Ser	Asn	Asn	Thr	Pro	Arg	Lys	Ile	Arg	
610					615					620						
Arg	Leu	Thr	Leu	Phe	Asn	Asn	Ser	Glu	Ala	Phe	Glu	Ile	Ser	Ser	Asp	
625					630					635					640	
Glu	Leu	Ser	Asn	Ala	Ser	Phe	Glu	His	Phe	Ala	Thr	Asp	Ser	Met	Asp	
645					650					655						
Pro	Tyr	Ser	Lys	Pro	Lys	Ile	Met	Phe	Ser	Asn	Gly	Asp	Thr	Thr	Asn	
660					665					670						
Val	Ile	Lys	Ile	Ser	Asp	Ser	Asn	Glu	Leu	Asp	Gln	Lys	Ala	Val	Trp	
675					680					685						
Asn	Leu	Ser	Lys	Phe	Phe	Glu	Tyr	Asn	Glu	Lys	Leu	Lys	Ala	Ser	Lys	
690					695					700						
Arg	Ile	Asn	Val	Pro	Lys	Asp	Ala	Leu	Lys	Leu	Lys	Glu	Gln	Leu	Glu	
705					710					715					720	
Arg	Leu	Gly	Tyr	Lys	Val	Val	Asn	Gln	Asp	Gly	Asn	Ile	Ile	Tyr		
725					730					735						

<210> 45

<211> 735

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 45

ES 2 630 209 T3

Met Ser Ile Phe Lys Lys Lys Lys Asn Arg Val Ile Phe Ala Thr Leu
1 5 10 15

Ala Phe Gly Ala Ile Ile Ser Ser Thr Ser Gly Val Leu Ile Tyr Arg
20 25 30

Ser Ser Ser Asp Ile Asp Leu Ser Arg Val Ile Phe Ser Ser Ser Thr
35 40 45

Asn Ser Glu Leu Ala Asn Asn Lys Asn Asn Ile Asn Lys Ala Ile Asp
50 55 60

Ala Ile Lys Asp Asn Asn Val Val Glu Asn Glu Lys Pro Val Val Ile
65 70 75 80

Lys Pro Ala Glu Val Pro Lys Ile Lys Ile Pro Asp Val Ala Lys Glu
85 90 95

Thr Asn Pro Ser Pro Glu Val Asn Arg Asn Ser Ile Arg Pro Glu Lys
100 105 110

Thr Glu Pro Leu Ile Ala Lys Pro Asn Val Val Thr Lys Glu Ile Phe
115 120 125

Ile His Gly Val Lys Val Asn Ala Thr Ile Glu Val Thr Pro Asp Arg
130 135 140

Val Ile Ser Asp Tyr Asp Lys Asp Arg Lys Ile Ser Asn Val Asn Pro
145 150 155 160

Tyr Gln Asn Ile Ile Val Ser Lys Val Leu Asn Val Glu Val Thr Gln
165 170 175

Glu Leu Arg Asp Lys Ser Val Lys Asn Ala Leu Asn Gly Asn Asp Gly
180 185 190

Thr Gly Leu Phe Ala Gly Thr Phe Phe Val Phe Leu Asn Asn Ile Ile
195 200 205

Thr Ser Ser Lys Asp Leu Lys Thr Ala Glu Asp Ala Val Met Asn Asn
210 215 220

Pro Trp Ile Tyr Arg Asp Asn Ile His Arg Tyr Glu Arg Leu Leu Asn
225 230 235 240

Asn Pro Asn Val Val Asn Phe Leu Lys Glu Asp Ala Lys Lys Glu Tyr
245 250 255

Pro Asn Lys Asn Phe Asp Ser Ile Val Gln Arg Gln Ile Trp Leu Ile

ES 2 630 209 T3

260							265							270						
His	Asn	Leu	Asp	Gln	Thr	Lys	Phe	Thr	Lys	Leu	Ala	Lys	Asp	Ala	Glu					
		275					280					285								
Ser	Phe	Leu	Ser	Gln	Gly	Leu	Val	Ile	Ser	Pro	Arg	Ala	Ala	Ile	Ile					
	290					295					300									
Asn	Glu	Asp	Gly	Thr	Ile	Ser	Ser	His	Gly	Phe	Ala	Pro	Asp	Asp	Gln					
305					310					315					320					
Phe	Asn	Thr	Val	Thr	Ser	Arg	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Arg	Glu	Arg	Arg					
				325					330					335						
Val	Phe	Gly	Tyr	Asp	Ser	Pro	Tyr	Gly	Arg	Ser	Pro	Asp	Asn	Val	Trp					
			340					345					350							
Glu	Gly	Ser	Tyr	Pro	Gly	Trp	Lys	Lys	Glu	Asp	Val	Thr	Ser	Asp	Thr					
		355					360					365								
Lys	Phe	Gln	Lys	Tyr	Asn	Val	Ser	Ser	Ala	Asp	Gly	Ile	Lys	Leu	Thr					
	370					375					380									
Lys	Leu	Thr	Arg	Glu	Lys	Pro	Glu	Lys	Gly	Ser	Gly	Ala	Leu	Asn	Glu					
385					390					395					400					
Gly	Leu	Val	Val	Glu	Ile	Asp	Ala	Ser	Asn	Thr	Ser	Gly	Tyr	Asp	Lys					
				405					410					415						
Thr	Leu	Lys	Leu	Ile	Asn	Glu	Leu	Lys	Lys	Asp	Lys	Val	Gln	Val	Thr					
			420					425					430							
Ser	Tyr	Arg	Ile	Lys	Asn	Met	Gly	Asn	Asn	Asp	Pro	Ser	Gln	Lys	Phe					
		435					440					445								
Arg	Asp	Ile	Leu	Asn	Ala	Leu	Pro	Asp	Asn	Ile	Pro	Gln	Leu	Glu	Leu					
	450					455					460									
Phe	Phe	Ser	Ala	Glu	Ala	Thr	Asn	Thr	Ser	Ser	Leu	Ile	Ala	Leu	Glu					
465					470					475					480					
Asn	Lys	Arg	Ile	Lys	Glu	Leu	Ser	Leu	Tyr	Thr	Leu	Gly	Asn	Ser	Leu					
				485					490					495						
Leu	His	Lys	Trp	Ser	Phe	Asn	Pro	Leu	Ala	Leu	Arg	Asn	Thr	Glu	Trp					
			500					505					510							
Ile	Asn	Thr	Val	Asp	Tyr	Asn	Val	Ser	Arg	Asp	Phe	Arg	Pro	Asn	Thr					
	515						520					525								

ES 2 630 209 T3

Ser Ile Pro Thr Arg Ile Thr Phe Asp Thr Ile Ala Phe Asp Ser Asp
530 535 540

Asp Phe Lys Asn Lys Ser Phe Glu Arg Ile Asn Asp Gly Leu Arg Met
545 550 555 560

Val Tyr Phe Ala Arg Asn Asn Glu Pro Phe Phe Gln Ala Gly Leu Gly
565 570 575

Pro Gly Leu Asn Pro Asp His Asn Glu Gly Asn Asn Ser Tyr Pro Met
580 585 590

Gly Leu Asp Phe Ser Arg Val Glu Gly Ile Lys Ser Leu Arg Asn Leu
595 600 605

Val Phe Asn Asp Val Val Lys Ser Asn Asn Thr Pro Arg Lys Ile Arg
610 615 620

Arg Leu Thr Leu Phe Asn Asn Ser Glu Ala Phe Glu Ile Ser Ser Asp
625 630 635 640

Glu Leu Ser Asn Ala Ser Phe Glu His Phe Ala Thr Asp Ser Met Asp
645 650 655

Pro Tyr Ser Lys Pro Lys Ile Met Phe Ser Asn Gly Asp Thr Thr Asn
660 665 670

Val Ile Lys Ile Ser Asp Ser Asn Glu Leu Asp Gln Lys Ala Val Trp
675 680 685

Asn Leu Ser Lys Phe Phe Glu Tyr Asn Glu Lys Leu Lys Ala Ser Lys
690 695 700

Arg Ile Asn Val Pro Lys Asp Ala Leu Lys Leu Lys Glu Gln Leu Glu
705 710 715 720

Arg Leu Gly Tyr Lys Val Val Asn Gln Asp Gly Asn Ile Ile Tyr
725 730 735

<210> 46

<211> 317

5 <212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 46

Met Glu Asn Glu Asn Leu Lys Val Glu Gln Ala Thr Thr Ala Glu Asn
1 5 10 15

10 Asn Ile Ala Glu Lys Ala Asp Asp Ser Lys Ala Ser Lys Glu Val Lys

ES 2 630 209 T3

20	25	30
Pro Thr Ile Val Ser Arg Glu Lys Leu Leu Glu Ala Gly Thr Tyr Phe 35 40 45		
Gly His Lys Lys Ser Met Trp Asn Pro Lys Met Lys Glu Phe Leu Tyr 50 55 60		
Pro Gln Ser Lys Arg Gly Met His Met Ile Asn Thr Asn Val Thr Leu 65 70 75 80		
Gln Arg Leu Glu Phe Ala Tyr Asn Ile Leu Asn Lys Phe Val Ala Lys 85 90 95		
Asn Pro Arg Thr Thr Phe Ile Phe Val Gly Thr Lys Lys Gln Ala Lys 100 105 110		
Asp Thr Ile Lys Glu Asn Ala Leu Arg Thr Gly Ser Phe Tyr Val Ser 115 120 125		
Glu Arg Trp Leu Gly Gly Thr Leu Thr Asn Ala Ser Thr Ile Phe Lys 130 135 140		
Arg Val Lys Val Met Glu Glu Leu Glu Ala Gln Ala Ala Lys Lys Phe 145 150 155 160		
Gln Gly Tyr Thr Lys Lys Glu Gly Leu Ile Lys Gln Lys Glu Leu Asp 165 170 175		
Lys Leu His Lys Asn Leu Asp Gly Ile Arg Lys Met Gln Ser Leu Pro 180 185 190		
Ser Phe Met Ile Val Ala Asp Pro Asn Val Asp Ala Ile Ala Val Lys 195 200 205		
Glu Ala Arg Ser Lys Gly Val Lys Val Ile Gly Ile Leu Asp Ser Asn 210 215 220		
Ser Asn Pro Asp Ala Val Asp Phe Gly Ile Pro Ala Asn Asp Asp Ser 225 230 235 240		
Ala Lys Ser Ile Thr Leu Ile Met Thr Ile Leu Ala Asp Ala Ile Ala 245 250 255		
Thr Ala Arg Gly Gly Lys Ala Lys Phe Ala Tyr Gln Gly Asp Asp Lys 260 265 270		
Val Ile Leu Pro Glu Phe Lys Thr Asp Arg Val Gln Asn Pro Arg Phe 275 280 285		
Val Asn Gln Arg Arg Ser Phe Glu Gln Thr Gly Ala Gln Thr Val Arg 290 295 300		
Asn Val Glu Lys Thr Thr Thr Ser Ala Glu Val Thr Glu 305 310 315		

- 5 <210> 47
 <211> 954
 <212> DNA
 <213> *Mycoplasma bovis*

<400> 47

atggaaaacg	aaaacttaaa	agttgaacaa	gctactacag	ctgaaaataa	tatagctgaa	60
aaagctgatg	attctaaagc	ttcaaaagaa	gttaaaccta	ctattgtttc	tagagaaaaa	120
ttattagaag	ctggaacata	ttttggtcac	aaaaaaagta	tgtgaaatcc	taaaatgaag	180
gaattttctat	accacacaatc	aaaacgtgga	atgcatatga	tcaacacaaa	tggttacattg	240
caacgttttag	aatttgcata	caacattttg	aacaaatttg	ttgctaaaaa	tcctagaaca	300
acattttattt	ttgttggtac	taagaagcaa	gctaaagaca	caattaaaga	aaatgcgtta	360
agaactggca	gtttctatgt	atctgaaaga	tgattagggtg	gaacattaac	taatgcttct	420
acaatttttca	aaagagttaa	agtaatggaa	gaattagaag	ctcaagctgc	taagaaattc	480
caaggatata	ccaaaaaaga	aggtctaatac	aaacaaaag	aattagacaa	attacacaaa	540
aatcttgatg	gtataagaaa	gatgcaaagc	cttccatcat	ttatgattgt	tgctgaccct	600
aacgttgatg	ctatagcagt	taaagaagca	agaagcaagg	gtgtaaaagt	tataggtatc	660
ttagactcaa	actctaatac	tgatgctgtt	gactttggta	ttcctgcaaa	tgatgattca	720
gctaaaagta	ttactttaat	tatgacaatt	ttagctgacg	caatcgctac	tgctcgtggt	780
ggaaaagcta	aatttgctta	ccaaggagat	gacaaagtta	tattgcctga	gttcaaaaca	840
gacagagttc	aaaatccaag	atttggttaac	caaagaagaa	gctttgaaca	aactggtgcc	900
caaacagtta	gaaatgtaga	aaaaactaca	acaagcgctg	aagttacaga	ataa	954

5

<210> 48

<211> 954

<212> DNA

<213> *Mycoplasma bovis*

10

<400> 48

atggaaaacg	aaaacttaaa	agttgaacaa	gctactacag	ctgaaaataa	tatagctgaa	60
aaagctgatg	attctaaagc	ttcaaaagaa	gttaaaccta	ctattgtttc	tagagaaaaa	120
ttattagaag	ctggaacata	ttttggtcac	aaaaaaagta	tgtgaaatcc	taaaatgaag	180
gaattttctat	accacacaatc	aaaacgtgga	atgcatatga	tcaacacaaa	tggttacattg	240
caacgttttag	aatttgcata	caacattttg	aacaaatttg	ttgctaaaaa	tcctagaaca	300

acattttattt ttgttggtac taagaagcaa gctaaagaca caattaaaga aaatgcgtta 360
 agaactggca gtttctatgt atctgaaaga tgattaggtg gaacattaac taatgcttct 420
 acaattttca aaagagttaa agtaatggaa gaattagaag ctcaagctgc taagaaattc 480
 caaggatata ccaaaaaaga aggtctaatac aaacaaaaag aattagacaa attacacaaa 540
 aatcttgatg gtataagaaa gatgcaaagc cttccatcat ttatgattgt tgctgaccct 600
 aacgttgatg ctatagcagt taaagaagca agaagcaagg gtgtaaaagt tataggtatc 660
 ttagactcaa actctaatac tgatgctgtt gactttggta ttcttgcaaa tgatgattca 720
 gctaaaagta ttactttaat tatgacaatt ttagctgacg caatcgctac tgctcgtggt 780
 ggaaaagcta aatttgctta ccaaggagat gacaaagtta tattacctga gttcaaaaca 840
 gacagagttc aaaatccaag atttgttaac caaagaagaa gctttgaaca aactggtgcc 900
 caaacagtta gaaatgtaga aaaaactaca acaagcgctg aagttacaga ataa 954

<210> 49

<211> 203

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 49

Met Ile Ala Asp Gln Asn Ser Gly Lys Arg Ile Ser Phe Pro Val Glu
 1 5 10 15

Gly Ser Ile Ile Asp Val Gln Ala Tyr Lys Tyr Asp Gly Thr Leu Tyr
 20 25 30

Arg Gln Trp Asn Gly Val Lys Val Leu Arg Asn Thr Asn Lys His Tyr
 35 40 45

Val Leu Leu Met Tyr Lys Thr Arg Val Ser Glu Gln Asn Asn His Asn
 50 55 60

Trp Val Tyr Arg Asp Tyr Val Leu Trp Phe Leu Pro Lys His Ser Met
 65 70 75 80

Tyr Asn Ala Leu Ile Leu Leu Lys Pro Ser Lys Lys Gln Asn Tyr Ser
 85 90 95

Tyr Ile Asn Val Ala Ser Tyr Pro Ile Tyr Glu Asp Asn Thr Ile Lys
 100 105 110

Phe Ile Asp Leu Asp Leu Asp Ile Lys Ala Tyr Pro Ser Asn Thr Val
 115 120 125

Ser Ile Val Asp Ser Glu Glu Phe Lys Glu Asn Ser Lys Ile Tyr Asn
 130 135 140

ES 2 630 209 T3

Tyr Pro Asp Lys Leu Lys Gln Leu Val Trp Glu Gly Thr Gln Glu Val
145 150 155 160

Met Gln His Tyr Glu Arg Gln Gly Tyr Phe Phe Asn Glu Glu Ile Ile
165 170 175

Asn Tyr Tyr Ile Asp Leu Gly Lys Lys Asp Cys Ser Ile Ala Lys Lys
180 185 190

Phe Arg Ala Ser Lys Tyr Lys Lys Lys Asn Lys
195 200

<210> 50

<211> 203

<212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<220>

<221> MOD_RES

<222> (16) .. (16)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 50

Met Ile Ala Asp Gln Asn Ser Gly Lys Arg Ile Ser Phe Pro Val Xaa
1 5 10 15

Gly Ser Ile Ile Asp Val Gln Ala Tyr Lys Tyr Asp Gly Thr Leu Tyr
20 25 30

Arg Gln Trp Asn Gly Val Lys Val Leu Arg Asn Thr Asn Lys His Tyr
35 40 45

Val Leu Leu Met Tyr Lys Thr Arg Val Ser Glu Gln Asn Asn His Asn
50 55 60

Trp Val Tyr Arg Asp Tyr Val Leu Trp Phe Leu Pro Lys His Ser Met
65 70 75 80

Tyr Asn Ala Leu Ile Leu Leu Lys Pro Ser Lys Lys Gln Asn Tyr Ser
85 90 95

Tyr Ile Asn Val Ala Ser Tyr Pro Ile Tyr Glu Asp Asn Thr Ile Lys
100 105 110

Phe Ile Asp Leu Asp Leu Asp Ile Lys Ala Tyr Pro Ser Asn Thr Val
115 120 125

Ser Ile Val Asp Ser Glu Glu Phe Lys Glu Asn Ser Lys Ile Tyr Asn
130 135 140

Tyr Pro Asp Lys Leu Lys Gln Leu Val Trp Glu Gly Thr Gln Glu Val

ES 2 630 209 T3

145 150 155 160

Met Gln His Tyr Glu Arg Gln Gly Tyr Phe Phe Asn Glu Glu Ile Ile
165 170 175

Asn Tyr Tyr Ile Asp Leu Gly Lys Lys Asp Cys Ser Ile Ala Lys Lys
180 185 190

Phe Arg Ala Ser Lys Tyr Lys Lys Lys Asn Lys
195 200

<210> 51

<211> 2707

5 <212> PRT

<213> *Mycoplasma bovis*

<400> 51

Met Trp Arg Leu Ser Lys Glu Val Phe Lys Ser Leu Ser Lys Asn Lys
1 5 10 15

Ile Met Val Ile Gly Leu Ser Ile Leu Ile Phe Ile Thr Ser Ala Val
20 25 30

Phe Thr Leu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Ser Ile Val Ser Gly Phe Glu
35 40 45

Asn Tyr Lys Lys Leu Ser Val Lys His Asp Leu Ser Val Asp Leu Asn
50 55 60

Leu Pro Ser Gln Gly Ser Ala Tyr Asn Gln Gly Tyr Phe Val Asn Gly
65 70 75 80

Glu Val Leu Gly Gln Asn Gly Val Lys Glu Tyr Lys Pro Ile Lys Tyr
85 90 95

Tyr Leu Ala Asn Glu Thr Gly Glu Tyr Arg Asp Ser Val Glu Asn Val
100 105 110

Leu Tyr Leu Gln Asn Thr Glu Phe Ile Lys Leu Ser Asn Phe Thr Gly
115 120 125

Ile Asp Gly Asn Asn Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Ile Arg Arg Asp Asp
130 135 140

Leu Asp Ile Leu Tyr Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Lys Asn Asn Ser Ile
145 150 155 160

Val Glu Phe Lys Leu Gly Asn Asp Glu Asn Asp Ala Asn Lys Ala Ser
165 170 175

10

ES 2 630 209 T3

Phe Lys Leu Lys Gln Ala Asp Arg Thr Phe Asn Ile Tyr Glu Lys Lys
 180 185 190
 Asn Asp Lys Phe Glu Ile Val Thr Asp Thr Lys Ser Leu Asn Ser Ser
 195 200 205
 Glu Lys Val Asn Phe Glu Lys Lys Asp Leu Thr Leu Ser Asp Leu Met
 210 215 220
 Ile Leu Lys Lys Gly Thr Asp Ser Ser Asn Pro Asn Ile Val Tyr Ala
 225 230 235 240
 Glu Gln Val Gln Pro Leu Phe Ile Asn Val Leu Asp Lys Lys Ile Thr
 245 250 255
 Asn Glu Tyr Ser Val Gly Asn Asn Trp Val Ala Glu Lys Lys Gly Ile
 260 265 270
 Ile Ile Pro Ala Asn Glu Trp Ile Glu Lys Phe Gly Phe Lys Lys His
 275 280 285
 Gly Asp Asn Asp Phe Val Phe Ile Asn Glu Gly Asn Asn Lys Glu Ile
 290 295 300
 Leu Ser Lys Phe Leu Asp Pro Val Glu Pro Asn Asn Ser Asp Leu Leu
 305 310 315 320
 Asp Glu Lys Ser Lys Val Lys Ser Glu Trp Thr Ile Ser Asp Phe Tyr
 325 330 335
 Gly Lys Ser Thr Ile Glu Val Lys Pro Ala Lys Thr Ile Thr Ile Lys
 340 345 350
 Lys Asp Thr Glu Ile Thr Ile Asn Lys Asn Leu Ile Ala Lys Lys Ser
 355 360 365
 Arg Asn Val Ser Phe Glu Arg Trp Asn Tyr His Thr Thr Tyr Val Gly
 370 375 380
 Asp Lys Lys Asn Gln Trp Thr Gly Ala Phe Lys Thr Phe Val Asp Glu
 385 390 395 400
 Leu Glu Lys Ser Lys Asp Asp His Asn Ser Asp Asn Tyr Arg Lys Trp
 405 410 415
 Lys Asn Leu Lys Glu Phe Ser Asn Trp Thr Lys Asn Ile Lys Thr Val
 420 425 430
 Phe Glu Pro Tyr Asp Ser Ser Lys Phe Pro Lys Lys Glu Val Lys Ile

ES 2 630 209 T3

435	440	445
Ser Thr Leu Ile Asn Glu	Leu Asp Val Lys Gln	Lys Leu Tyr Asn Ser
450	455	460
Asp Asp Thr Asn Asn Asn Ile Ser Glu Ser Arg Ser Asn Phe Pro Gly		
465	470	475
Gly Ser Ala Tyr Lys Ile Gly Lys Ser Gly Ala Lys Asn Ile Ala Glu		
485	490	495
Ile Glu Thr Phe Ile Asp Arg Lys Asp Pro Asn Tyr Glu Arg Lys Leu		
500	505	510
Leu Asp Ala Ile Asn Asp Lys Asp Leu Lys Asn Lys Asn Phe Asn Phe		
515	520	525
Ile Lys Gln Glu Ala Tyr Glu Val Thr Lys Asn Ile Ile Ile Asp Lys		
530	535	540
Ile Ala Lys Glu Val Gly Gly Arg Lys Asn Ile Gly Leu Arg Lys Thr		
545	550	555
Ile Thr Val Asp Ala Ile Asp Glu Lys Thr Lys Lys Gln Asn Val Phe		
565	570	575
His Phe Ile Asn Thr Gly Asp Glu Asn Gly Glu Val Asp Gly Ile Lys		
580	585	590
Leu Asn Val Gly Lys Leu Phe Gly Glu Gln Lys Asn Lys Ser Ala Leu		
595	600	605
Ile Pro Thr Asn Arg Phe Asp Glu Ser Val Tyr Arg Gln Asn Gln Leu		
610	615	620
Pro Pro Tyr Ile Ala Ser Leu Leu Ile Gln Thr Ile Gly Lys Asn Leu		
625	630	635
Phe Pro Asp Pro Lys Tyr Val Glu Pro Ile Tyr Glu Phe Ala Glu Val		
645	650	655
Thr Asp Met Asn Pro Val Thr Lys Ala Ile Arg Lys Glu Asn Ser Lys		
660	665	670
Ile Val Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Val Asn Glu Asn Asn Arg Ser Ile		
675	680	685
Asp Gln Asn Thr Leu Asp Ser Glu Tyr Lys Lys Leu Asn Leu Gly Ile		
690	695	700

ES 2 630 209 T3

Thr Phe Arg Gly Asn Arg Tyr Lys Leu Val Thr Leu Val Asn Ser Asn
 705 710 715 720
 Asn Gln Leu Phe Trp Lys Thr Val Tyr Ser Glu Gly Ile Asp Gln Leu
 725 730 735
 Gly Phe Asp Lys Gly Leu Leu Thr Lys Trp Met Glu Gln Asn Lys Val
 740 745 750
 Thr Leu Ala Thr Lys Phe Ile Lys Thr Asp Asp Glu Gly Trp Val Lys
 755 760 765
 Lys Asp Gln Ser Leu Ala Asn Ile Ser Tyr Val Pro Thr Gln Phe Leu
 770 775 780
 Ser Pro Lys Ala Glu Leu Ile Asn Asp Ile Leu Ala Thr Gly Lys Val
 785 790 795 800
 Asp Phe Leu Ser Asn Ala Ile Glu Lys Glu Leu Leu Asp Ser Ala Leu
 805 810 815
 Val Lys Glu Glu Phe Ile Ser Gln Glu Asn Val Phe Leu Ile Ala Asn
 820 825 830
 Ala Leu Lys Lys Val Leu Asn Asn Asn Phe Ala Ser Ala Phe Thr
 835 840 845
 Ser Ser Lys Ile Asn Arg Glu Leu Leu Pro Lys Ile Gly Leu Asp Leu
 850 855 860
 Leu Tyr Glu Leu Ser His Ser Asp Ser Gly Asn Ile Phe Lys Ser Val
 865 870 875 880
 Leu Phe Asn Ile Phe Glu Lys Val Lys Ala Lys Ile Ser Glu Lys Gly
 885 890 895
 Ser Leu Glu Asn Gln Lys Lys Tyr Val Ile Asp Glu Val Asn Asn Ile
 900 905 910
 Tyr Ser Leu Ile Asn Gly Leu Ala Gly Ile Asp Ile Ser Lys Tyr Leu
 915 920 925
 Ser Ala Glu Asp Ile Val Asn Phe Ser Lys Glu Pro Lys Lys Val Ile
 930 935 940
 Asp Ala Phe Gln Asn Ile Ile Thr Ser Ile Asp Ala Tyr Lys Phe Ser
 945 950 955 960

ES 2 630 209 T3

Gln Tyr Ala Asn Asp Trp Tyr Lys Asn Glu Trp Arg Lys Gln Val Asp
 965 970 975
 His Asn Lys Asp Lys Tyr Thr Asn Arg Leu Ser Ser Gly Leu Leu Ile
 980 985 990
 Asn Trp Leu Phe Lys Ser Val Asp Gln Lys Thr Leu Lys Thr Gly Leu
 995 1000 1005
 Lys Ile Leu Ile Asn Asn Leu Asp Phe Glu Lys Ile Val Asn Leu
 1010 1015 1020
 Asp Asp Lys Asn Ser Phe Leu Tyr Lys Lys Leu Asn Ser Ser Val
 1025 1030 1035
 Pro Ser Leu Ile Asp Gly Ile Asn Val Leu Leu Lys Lys Ile Ser
 1040 1045 1050
 Lys Asp Gly Lys Phe Asp Asn Ile Lys Glu Gly Leu Asn Lys Ile
 1055 1060 1065
 Leu Gln Asn Ile Asp Phe Asn Val Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Asp
 1070 1075 1080
 His Leu Glu Thr Asn Tyr Phe Glu Tyr Lys Lys Ser Thr Phe Asp
 1085 1090 1095
 Tyr Glu Leu Asn Lys Glu Lys Val Leu Lys Glu Lys Val Ala Leu
 1100 1105 1110
 Lys Thr Ile Arg Pro Lys Asp Gly Met Met Ala Leu Ile Tyr Gly
 1115 1120 1125
 Leu Phe Lys Asn Pro Gly Thr Asn Arg Glu Phe Lys Asp Asn Leu
 1130 1135 1140
 Ile Lys Met Phe Asn Leu Ser Ser Lys Val Asn Glu Ser Asn Val
 1145 1150 1155
 Glu Asn Gly Thr Gly Thr Ile Ile Thr Pro Asp Ser Asp Pro Asp
 1160 1165 1170
 Lys Leu Ser Phe Ser Asp Phe Leu Ala Phe Phe Leu Ala Leu Leu
 1175 1180 1185
 Ser Ala Asp Gln Ser Lys Ala Ile Phe Lys Asn Gln Gln Ile Phe
 1190 1195 1200

ES 2 630 209 T3

Asn Glu 1205	Ile Asp Lys Ala Lys 1210	Gln His Ile Ile Ser 1215	Val Leu Leu
His Lys 1220	Arg Asn Ser Ala Asn 1225	Ile Phe Asp Leu Asp 1230	Ile Lys Val
Val Glu 1235	Thr Leu Lys Arg Phe 1240	Asn Val Ile Ser Asn 1245	Glu Thr Ile
Ile Asn 1250	Gln Gln Val Ile Asp 1255	Lys Leu Thr Asn Ile 1260	Glu Asn Phe
Leu Lys 1265	Gln Thr Thr Thr Ser 1270	Ile Asn Glu Lys Ile 1275	Lys Val Val
Asp Glu 1280	Lys Asn Lys Thr Leu 1285	Ala Asp Leu Ile Tyr 1290	Asp Phe Asn
Asn Phe 1295	Ser Asp Gly Asp Ala 1300	Thr Trp Arg Thr Trp 1305	Lys Ser Leu
Ile Gly 1310	Ala Tyr Gly Gln Ala 1315	Ser Ile Thr Asn Lys 1320	Phe Ser Leu
Gly Ala 1325	Gln Ala Phe Asp Leu 1330	Leu Leu Pro Trp Ile 1335	Asn Met Leu
Ala Phe 1340	Asn Lys Glu Ala Asn 1345	Gln Lys Glu Ala Leu 1350	Lys Phe Ile
Asn Asp 1355	Phe Leu Lys Leu Ser 1360	Ile Asp Pro Asp Ile 1365	Leu Lys Asp
Ile Asn 1370	Lys Leu Ala Glu Asp 1375	Glu Asn Leu Pro Ser 1380	Ser Ala Asp
Asn Lys 1385	Phe Gly Leu Ser Ile 1390	Ala Leu His Arg Pro 1395	Glu Gln Val
Thr Leu 1400	Phe Asn Gln Asn Asn 1405	Asp Lys Phe Thr Asn 1410	Ala Lys Val
Glu Lys 1415	Leu Ala Ser Glu Asn 1420	Pro Lys Phe Arg Lys 1425	Tyr Leu Ile
Ser Gln 1430	Lys Arg Ser Leu Ile 1435	Glu Leu Leu Gly Leu 1440	Ile Gly Ala
Ser Gln	Gln Tyr Ser Lys Tyr	Glu Thr Lys Pro Thr	Glu Glu Gly

ES 2 630 209 T3

1445	1450	1455
Lys Ile Tyr Ala Pro Tyr Gly 1460 1465	Ile Tyr Tyr Glu Thr 1470	Ile Lys Lys
Ser Val Asp Lys Tyr Phe Ser 1475 1480	Thr Lys Glu Phe Trp 1485	Asp Ile Arg
Asp Ile Ala Leu Ser Ile Thr 1490 1495	Arg Ser Met Gln Ile 1500	Asn Phe Pro
Ile Glu Leu Phe Asp Leu Ser 1505 1510	Arg Ile Ile Ile Asn 1515	Pro Val Leu
Arg Ser Met Tyr Pro Gln Leu 1520 1525	Met Thr Ser Phe Val 1530	Ser Thr Gln
Lys Lys Asn Leu Gly Ser Ile 1535 1540	Asn Gly Asn Leu Ala 1545	Tyr Ile Val
Leu Ser Arg Ile Gly Asn Phe 1550 1555	Glu Glu Ile Ile Arg 1560	Asp Glu Ser
Lys Lys Ser Glu Leu Glu Ala 1565 1570	Tyr Phe Glu Gln Ile 1575	Trp Ser Asn
Asn Asp Thr Ser Leu Val Pro 1580 1585	Leu Asp Tyr Asn Glu 1590	Glu Ile Thr
Leu Ser Leu Asp Gly Ala Arg 1595 1600	Ile Asn Lys Leu Phe 1605	Asn Glu Asn
Asn Lys Lys Thr Thr Val Phe 1610 1615	Gly Ile Asp Phe Met 1620	Asn Leu Ala
Gly Lys Val Ile Asn Gly Ile 1625 1630	Val Glu Pro Lys Glu 1635	Leu Lys Asp
Ile Val Phe Asn Asp Ile Asn 1640 1645	Ser Tyr Tyr Ala Lys 1650	Val Asn Tyr
Ala Tyr Leu Ala Lys Asn Asn 1655 1660	Lys Ala Ile Tyr Asn 1665	Gly Thr Leu
Pro Lys Asn Asn Val Glu Met 1670 1675	Glu Ser Leu Ile Asn 1680	Thr Ile Asp
Asp Lys Tyr Ile Leu Asp Val 1685 1690	Asn Gly Ile Lys Phe 1695	Leu Ile Val

ES 2 630 209 T3

Gly	Glu	Asp	Thr	Thr	Ile	Asp	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Val	Ile	Asp	Glu
1700						1705					1710			
Asn	His	Leu	Gln	Val	Asn	Thr	Gln	Asn	Gln	Ala	Leu	Val	Tyr	Leu
1715						1720					1725			
Asn	Asn	Tyr	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Val	Ala	Ala	Tyr	Gln	Gly	Asn
1730						1735					1740			
Val	Ile	Lys	Lys	Asn	Leu	Leu	Val	Val	Asn	Gly	Ser	Lys	Asn	Ser
1745						1750					1755			
Asn	Glu	Val	Ala	Lys	Arg	Asn	Ile	Ile	Asn	Ile	Val	Asp	Ser	Ser
1760						1765					1770			
Ile	Ser	Asp	Ala	Asn	Lys	Leu	Lys	Arg	Val	Phe	Leu	Tyr	Asn	Glu
1775						1780					1785			
Leu	Asp	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Arg	Ala	Leu	Arg	Ile	Thr	Thr	Ile
1790						1795					1800			
Glu	Arg	Met	Ile	Gly	Val	Ile	Ser	Ser	Ser	Ile	Ile	Ala	Leu	Met
1805						1810					1815			
Thr	Leu	Phe	Ile	Ile	Met	Val	Ser	Val	Ala	Ile	Ile	Phe	Ile	Ile
1820						1825					1830			
Arg	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys	Ala	Lys	Val	Phe	Gly	Ile	Leu	Leu
1835						1840					1845			
Ala	Gln	Gly	Tyr	Lys	Pro	Ile	Glu	Ile	Ala	Ile	Ser	Leu	Leu	Ser
1850						1855					1860			
Phe	Ala	Ala	Val	Thr	Ser	Leu	Ile	Gly	Gly	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ser
1865						1870					1875			
Ile	Gly	Phe	Arg	Thr	Gln	Ile	Leu	Leu	Gln	Asn	Val	Phe	Ser	Asn
1880						1885					1890			
Tyr	Trp	Thr	Leu	Pro	Lys	Ser	Ala	Ile	Pro	Phe	Asp	Phe	Phe	Ala
1895						1900					1905			
Leu	Phe	Phe	Asn	Val	Phe	Ile	Pro	Phe	Ile	Gly	Met	Ser	Leu	Leu
1910						1915					1920			
Ile	Ile	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Ser	Leu	Arg	Lys	Ser	Ser	Ile	Asp
1925						1930					1935			

ES 2 630 209 T3

Leu Ile Thr Gly Val Asp Glu Ala Pro Lys Gly Lys Leu Phe Thr 1940 1945 1950
Phe Met Lys Lys Lys Phe Ile Asn Lys Lys Asn Val Lys Lys Arg 1955 1960 1965
Phe Arg Phe Thr Leu Ala Tyr Ser Gly Phe Trp Lys Leu Ala Ser 1970 1975 1980
Phe Gly Gly Ser Val Leu Leu Thr Ser Ile Ala Thr Met Phe Gly 1985 1990 1995
Leu Ala Asn Phe Lys Ser Phe Asn Lys Thr Ile Asn Asp Thr Tyr 2000 2005 2010
Lys Asn Arg Asp Tyr Lys Phe Lys Val Asp Leu Glu Ser Pro Thr 2015 2020 2025
Val Glu Gly Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Asn Pro Lys Glu Leu Asn 2030 2035 2040
Asn Leu Ile Tyr Thr Pro Ile Gly Ser Leu Asn Glu Gly Asn Arg 2045 2050 2055
Glu Thr Ala Asp Tyr Phe Lys Pro Gly Lys Ser Ser Ile Ile Asn 2060 2065 2070
Pro Asn Asn Asn Asp Asn Gly Met Pro Ser Asp Lys Ser Pro His 2075 2080 2085
Ile Leu Ser Gln Phe Ser Val Asn Val Thr Val Asp Ala Gly Val 2090 2095 2100
Ser Ala Asp Pro Trp Leu Ile Ala Tyr Asn Gly Met Pro Asp Ser 2105 2110 2115
Gln Lys Ala Lys Ile Asp Lys Ile Arg Asp Leu Val Gly His Gln 2120 2125 2130
Leu Glu Trp Thr Gln Ser Leu Asp Asp Asn Gly Glu Leu Ile Thr 2135 2140 2145
Asp Pro Asn Lys Pro Ile Ile Lys Val Asp Ser Asn Gly Leu Met 2150 2155 2160
Ser Tyr Glu Asp Gly Thr Gly Lys Lys Tyr Asp Phe Phe Lys Tyr 2165 2170 2175

ES 2 630 209 T3

Tyr Lys 2180	Ser Pro Asn Asp Lys 2185	Gln Gly Ser Phe Arg 2190	Leu Ala His
Trp Asp 2195	Glu Val Asn Lys Glu 2200	Tyr Val Met Lys Ile 2205	Ile Lys Thr
Gly Asn 2210	Ser Gly Gly Arg Asn 2215	Glu Tyr Arg Asp Phe 2220	Leu Val Arg
Ala Tyr 2225	Lys Lys Asn Asp Val 2230	Ile Arg Lys Gln His 2235	Glu Lys Met
Ile Ala 2240	Ser Gly Lys Ser Ile 2245	Thr Asn Pro Ile Ser 2250	Asn Trp Thr
Lys Ser 2255	Asn Asn Ser Ser Asp 2260	Phe Trp Leu Ile Asp 2265	Lys Ser Asp
Leu Asn 2270	Arg Gln Trp Val Asn 2275	Asp Tyr Phe Ile Gly 2280	Phe Gly Gly
Val Leu 2285	Phe Asp Lys Ser Tyr 2290	Asp Glu Thr Tyr Thr 2295	Tyr Leu Ser
Gly Thr 2300	Tyr Asn Asn Val Ser 2305	Ala Lys Ile Tyr Gly 2310	Tyr Arg Lys
Pro Val 2315	Asp Phe Lys Asn Ala 2320	Lys Val Lys Leu Ile 2325	Asp Lys Ala
Gly Asn 2330	Asn Leu Tyr Glu Val 2335	Leu Asp Lys Tyr Glu 2340	Val Lys Asn
Asn Val 2345	Tyr Pro Leu Val Val 2350	Asn Asp Val Phe Ala 2355	Lys Lys His
Lys Leu 2360	Gly Ile Asn Asp Leu 2365	Ile Asp Phe Lys Val 2370	Trp Asn Arg
Val Asp 2375	Arg Tyr Lys Gln Lys 2380	Ile Ile Glu Lys Ile 2385	Tyr Ala Asn
Asp Pro 2390	Val Lys Gln Ala Asp 2395	Leu Lys Asn Glu Tyr 2400	Asn Lys Lys
Thr Asn 2405	Ala Lys Phe Gln Ile 2410	Val Gly Ile Asn Pro 2415	Thr Tyr Ile
Asn Asp	Glu Leu Ile Thr Thr	His Lys Ala Ala Asn	Leu Leu Ile

ES 2 630 209 T3

2420	2425	2430
Gly Met Thr Asp Ile Asp Asn Gly Phe Asn Gly Val Leu Thr Gln 2435 2440 2445		
Asn Ala Asn Pro Val Gln Val Thr Glu Ser Ala Gly Leu Tyr Ser 2450 2455 2460		
Val Ser Gly Tyr Trp Ala Gly Leu Asp Gly Phe Asp Val Ser Ser 2465 2470 2475		
Leu Asp Asn Gly Thr Val Glu Lys Met Phe Asp Glu Ile Phe Gly 2480 2485 2490		
Ser Pro Asp Lys Lys Gly Val Leu Glu Thr Gln His Gly Leu Thr 2495 2500 2505		
Lys Asn Glu Ile Ala Lys Phe Leu Asp Ser Ser Ala Asn Glu Phe 2510 2515 2520		
Ser Lys Ser Leu Tyr Glu Ser Ala Lys Ser Ser Ala Lys Leu His 2525 2530 2535		
Ile Asp Glu Phe Ser Lys Ile Tyr Asn Asn Lys Leu Tyr Ile Ala 2540 2545 2550		
Leu Ser Ser Ser Ile Asp Ser Lys Asp Ile Glu Val Gly Phe Val 2555 2560 2565		
Leu Gln Val Gly Ser Thr Ile Glu Gln Ile Ser Ile Phe Ile Ile 2570 2575 2580		
Val Ile Asn Phe Val Ile Ser Leu Ile Ile Leu Ile Ile Met Ser 2585 2590 2595		
Ser Ile Ile Val Ser Glu Asn Glu Arg Asn Ile Ala Ile Trp Ser 2600 2605 2610		
Ile Leu Gly Tyr Ser Gln Lys Glu Lys Leu Met Met Phe Phe Gly 2615 2620 2625		
Ala Phe Ile Pro Phe Leu Val Ser Ala Ile Val Ile Ser Ile Pro 2630 2635 2640		
Ile Val Ile Ala Leu Ile Ser Val Phe Ser Gly Phe Leu Leu Ser 2645 2650 2655		
Ser Ser Ser Ile Ala Leu Leu Leu Ser Leu Lys Trp Trp His Val 2660 2665 2670		
Leu Ile Thr Ser Gly Leu Met Leu Thr Ile Phe Ala Ile Thr Ser 2675 2680 2685		
Ile Ser Val Trp Ile Thr Ile Asn Lys Met Lys Pro Val Asp Leu 2690 2695 2700		
Leu Lys Gly Lys 2705		

<210> 52
 <211> 2707
 <212> PRT
 <213> *Mycoplasma bovis*

5

<400> 52

```

Met Trp Arg Leu Ser Lys Glu Val Phe Lys Ser Leu Ser Lys Asn Lys
 1              5              10              15

Ile Met Val Ile Gly Leu Ser Ile Leu Ile Phe Ile Thr Ser Ala Val
      20              25              30

Phe Thr Leu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Ser Ile Val Ser Gly Phe Glu
      35              40              45

Asn Tyr Lys Lys Leu Ser Val Lys His Asp Leu Ser Val Asp Leu Asn
      50              55              60

Leu Pro Ser Gln Gly Ser Ala Tyr Asn Gln Gly Tyr Phe Val Asn Gly
      65              70              75              80

Glu Val Leu Gly Gln Asn Gly Val Lys Glu Tyr Lys Pro Ile Lys Tyr
      85              90              95

Tyr Leu Ala Asn Glu Thr Gly Glu Tyr Arg Asp Ser Val Glu Asn Val
      100             105             110

Leu Tyr Leu Gln Asn Thr Glu Phe Ile Lys Leu Ser Asn Phe Thr Gly
      115             120             125

Ile Asp Gly Asn Asn Ser Asn Ser Asn Tyr Tyr Ile Arg Arg Asp Asp
      130             135             140

Leu Asp Ile Leu Tyr Ser Ile Tyr Ser Ser Asn Lys Asn Asn Ser Ile
      145             150             155             160

Val Glu Phe Lys Leu Gly Asn Asp Glu Asn Asp Ala Asn Lys Ala Ser
      165             170             175

Phe Lys Leu Lys Gln Ala Asp Arg Thr Phe Asn Ile Tyr Glu Lys Lys
    
```

ES 2 630 209 T3

180	185	190
Asn Asp Lys Phe Glu Ile Val Thr Asp Thr Lys Ser Leu Asn Ser Ser 195 200 205		
Glu Lys Val Asn Phe Glu Lys Lys Asp Leu Thr Leu Ser Asp Leu Met 210 215 220		
Ile Leu Lys Lys Gly Thr Asp Ser Ser Asn Pro Asn Ile Val Tyr Ala 225 230 235 240		
Glu Gln Val Gln Pro Leu Phe Ile Asn Val Leu Asp Lys Lys Ile Thr 245 250 255		
Asn Glu Tyr Ser Val Gly Asn Asn Trp Val Ala Glu Lys Lys Gly Ile 260 265 270		
Ile Ile Pro Ala Asn Glu Trp Ile Glu Lys Phe Gly Phe Lys Lys His 275 280 285		
Gly Asp Asn Asp Phe Val Phe Ile Asn Glu Gly Asn Asn Lys Glu Ile 290 295 300		
Leu Ser Lys Phe Leu Asp Pro Val Glu Pro Asn Asn Ser Asp Leu Leu 305 310 315 320		
Asp Glu Lys Ser Lys Val Lys Ser Glu Trp Thr Ile Ser Asp Phe Tyr 325 330 335		
Gly Lys Ser Thr Ile Glu Val Lys Pro Ala Lys Thr Ile Thr Ile Lys 340 345 350		
Lys Asp Thr Glu Ile Thr Ile Asn Lys Asn Leu Ile Ala Lys Lys Ser 355 360 365		
Arg Asn Val Ser Phe Glu Arg Trp Asn Tyr His Thr Thr Tyr Val Gly 370 375 380		
Asp Lys Lys Asn Gln Trp Thr Gly Ala Phe Lys Thr Phe Val Asp Glu 385 390 395 400		
Leu Glu Lys Ser Lys Asp Asp His Asn Ser Asp Asn Tyr Arg Lys Trp 405 410 415		
Lys Asn Leu Lys Glu Phe Ser Asn Trp Thr Lys Asn Ile Lys Thr Val 420 425 430		
Phe Glu Pro Tyr Asp Ser Ser Lys Phe Pro Lys Lys Glu Val Lys Ile 435 440 445		

ES 2 630 209 T3

Ser Thr Leu Ile Asn Glu Leu Asp Val Lys Gln Lys Leu Tyr Asn Ser
450 455 460

Asp Asp Thr Asn Asn Asn Ile Ser Glu Ser Arg Ser Asn Phe Pro Gly
465 470 475 480

Gly Ser Ala Tyr Lys Ile Gly Lys Ser Gly Ala Lys Asn Ile Ala Glu
485 490 495

Ile Glu Thr Phe Ile Asp Arg Lys Asp Pro Asn Tyr Glu Arg Lys Leu
500 505 510

Leu Asp Ala Ile Asn Asp Lys Asp Leu Lys Asn Lys Asn Phe Asn Phe
515 520 525

Ile Lys Gln Glu Ala Tyr Glu Val Thr Lys Asn Ile Ile Ile Asp Lys
530 535 540

Ile Ala Lys Glu Val Gly Gly Arg Lys Asn Ile Gly Leu Arg Lys Thr
545 550 555 560

Ile Thr Val Asp Ala Ile Asp Glu Lys Thr Lys Lys Gln Asn Val Phe
565 570 575

His Phe Ile Asn Thr Gly Asp Glu Asn Gly Glu Val Asp Gly Ile Lys
580 585 590

Leu Asn Val Gly Lys Leu Phe Gly Glu Gln Lys Asn Lys Ser Ala Leu
595 600 605

Ile Pro Thr Asn Arg Phe Asp Glu Ser Val Tyr Arg Gln Asn Gln Leu
610 615 620

Pro Pro Tyr Ile Ala Ser Leu Leu Ile Gln Thr Ile Gly Lys Asn Leu
625 630 635 640

Phe Pro Asp Pro Lys Tyr Val Glu Pro Ile Tyr Glu Phe Ala Glu Val
645 650 655

Thr Asp Met Asn Pro Val Thr Lys Ala Ile Arg Lys Glu Asn Ser Lys
660 665 670

Ile Val Leu Leu Asn Lys Tyr Leu Val Asn Glu Asn Asn Arg Ser Ile
675 680 685

Asp Gln Asn Thr Leu Asp Ser Glu Tyr Lys Lys Leu Asn Leu Gly Ile
690 695 700

ES 2 630 209 T3

Thr	Phe	Arg	Gly	Asn	Arg	Tyr	Lys	Leu	Val	Thr	Leu	Val	Asn	Ser	Asn	705	710	715	720
Asn	Gln	Leu	Phe	Trp	Lys	Thr	Val	Tyr	Ser	Glu	Gly	Ile	Asp	Gln	Leu	725	730	735	
Gly	Phe	Asp	Lys	Gly	Leu	Leu	Thr	Lys	Trp	Met	Glu	Gln	Asn	Lys	Val	740	745	750	
Thr	Leu	Ala	Thr	Lys	Phe	Ile	Lys	Thr	Asp	Asp	Glu	Gly	Trp	Val	Lys	755	760	765	
Lys	Asp	Gln	Ser	Leu	Ala	Asn	Ile	Ser	Tyr	Val	Pro	Thr	Gln	Phe	Leu	770	775	780	
Ser	Pro	Lys	Ala	Glu	Leu	Ile	Asn	Asp	Ile	Leu	Ala	Thr	Gly	Lys	Val	785	790	795	800
Asp	Phe	Leu	Ser	Asn	Ala	Ile	Glu	Lys	Glu	Leu	Leu	Asp	Ser	Ala	Leu	805	810	815	
Val	Lys	Glu	Glu	Phe	Ile	Ser	Gln	Glu	Asn	Val	Phe	Leu	Ile	Ala	Asn	820	825	830	
Ala	Leu	Lys	Lys	Val	Leu	Asn	Asn	Asn	Asn	Phe	Ala	Ser	Ala	Phe	Thr	835	840	845	
Ser	Ser	Lys	Ile	Asn	Arg	Glu	Leu	Leu	Pro	Lys	Ile	Gly	Leu	Asp	Leu	850	855	860	
Leu	Tyr	Glu	Leu	Ser	His	Ser	Asp	Ser	Gly	Asn	Ile	Phe	Lys	Ser	Val	865	870	875	880
Leu	Phe	Asn	Ile	Phe	Glu	Lys	Val	Lys	Ala	Lys	Ile	Ser	Glu	Lys	Gly	885	890	895	
Ser	Leu	Glu	Asn	Gln	Lys	Lys	Tyr	Val	Ile	Asp	Glu	Val	Asn	Asn	Ile	900	905	910	
Tyr	Ser	Leu	Ile	Asn	Gly	Leu	Ala	Gly	Ile	Asp	Ile	Ser	Lys	Tyr	Leu	915	920	925	
Ser	Ala	Glu	Asp	Ile	Val	Asn	Phe	Ser	Lys	Glu	Pro	Lys	Lys	Val	Ile	930	935	940	
Asp	Ala	Phe	Gln	Asn	Ile	Ile	Thr	Ser	Ile	Asp	Ala	Tyr	Lys	Phe	Ser	945	950	955	960

ES 2 630 209 T3

Gln Tyr Ala Asn Asp Trp Tyr Lys Asn Glu Trp Arg Lys Gln Val Asp
965 970 975

His Asn Lys Asp Lys Tyr Thr Asn Arg Leu Ser Ser Gly Leu Leu Ile
980 985 990

Asn Trp Leu Phe Lys Ser Val Asp Gln Lys Thr Leu Lys Thr Gly Le
995 1000 1005

Lys Ile Leu Ile Asn Asn Leu Asp Phe Glu Lys Ile Val Asn Leu
1010 1015 1020

Asp Asp Lys Asn Ser Phe Leu Tyr Lys Lys Leu Asn Ser Ser Val
1025 1030 1035

Pro Ser Leu Ile Asp Gly Ile Asn Val Leu Leu Lys Lys Ile Ser
1040 1045 1050

Lys Asp Gly Lys Phe Asp Asn Ile Lys Glu Gly Leu Asn Lys Ile
1055 1060 1065

Leu Gln Asn Ile Asp Phe Asn Val Leu Ser Lys Tyr Leu Asp Asp
1070 1075 1080

His Leu Glu Thr Asn Tyr Phe Glu Tyr Lys Lys Ser Thr Phe Asp
1085 1090 1095

Tyr Glu Leu Asn Lys Glu Lys Val Leu Lys Glu Lys Val Ala Leu
1100 1105 1110

Lys Thr Ile Arg Pro Lys Asp Gly Met Met Ala Leu Ile Tyr Gly
1115 1120 1125

Leu Phe Lys Asn Pro Gly Thr Asn Arg Glu Phe Lys Asp Asn Leu
1130 1135 1140

Ile Lys Met Phe Asn Leu Ser Ser Lys Val Asn Glu Ser Asn Val
1145 1150 1155

Glu Asn Gly Thr Gly Thr Ile Ile Thr Pro Asp Ser Asp Pro Asp
1160 1165 1170

Lys Leu Ser Phe Ser Asp Phe Leu Ala Phe Phe Leu Ala Leu Leu
1175 1180 1185

Ser Ala Asp Gln Ser Lys Ala Ile Phe Lys Asn Gln Gln Ile Phe
1190 1195 1200

Asn Glu Ile Asp Lys Ala Lys Gln His Ile Ile Ser Val Leu Leu

ES 2 630 209 T3

1205	1210	1215
His Lys Arg Asn Ser Ala Asn Ile Phe Asp Leu Asp Ile Lys Val 1220 1225 1230		
Val Glu Thr Leu Lys Arg Phe Asn Val Ile Ser Asn Glu Thr Ile 1235 1240 1245		
Ile Asn Gln Gln Val Ile Asp Lys Leu Thr Asn Ile Glu Asn Phe 1250 1255 1260		
Leu Lys Gln Thr Thr Thr Ser Ile Asn Glu Lys Ile Lys Val Val 1265 1270 1275		
Asp Glu Lys Asn Lys Thr Leu Ala Asp Leu Ile Tyr Asp Phe Asn 1280 1285 1290		
Asn Phe Ser Asp Gly Asp Ala Thr Trp Arg Thr Trp Lys Ser Leu 1295 1300 1305		
Ile Gly Ala Tyr Gly Gln Ala Ser Ile Thr Asn Lys Phe Ser Leu 1310 1315 1320		
Gly Ala Gln Ala Phe Asp Leu Leu Leu Pro Trp Ile Asn Met Leu 1325 1330 1335		
Ala Phe Asn Lys Glu Ala Asn Gln Lys Glu Ala Leu Lys Phe Ile 1340 1345 1350		
Asn Asp Phe Leu Lys Leu Ser Ile Asp Pro Asp Ile Leu Lys Asp 1355 1360 1365		
Ile Asn Lys Leu Ala Glu Asp Glu Asn Leu Pro Ser Ser Ala Asp 1370 1375 1380		
Asn Lys Phe Gly Leu Ser Ile Ala Leu His Arg Pro Glu Gln Val 1385 1390 1395		
Thr Leu Phe Asn Gln Asn Asn Asp Lys Phe Thr Asn Ala Lys Val 1400 1405 1410		
Glu Lys Leu Ala Ser Glu Asn Pro Lys Phe Arg Lys Tyr Leu Ile 1415 1420 1425		
Ser Gln Lys Arg Ser Leu Ile Glu Leu Leu Gly Leu Ile Gly Ala 1430 1435 1440		
Ser Gln Gln Tyr Ser Lys Tyr Glu Thr Lys Pro Thr Glu Glu Gly 1445 1450 1455		

Lys Ile	Tyr Ala Pro Tyr Gly	Ile Tyr Tyr Glu Thr	Ile Lys Lys
1460	1465	1470	
Ser Val	Asp Lys Tyr Phe Ser	Thr Lys Glu Phe Trp	Asp Ile Arg
1475	1480	1485	
Asp Ile	Ala Leu Ser Ile Thr	Arg Ser Met Gln Ile	Asn Phe Pro
1490	1495	1500	
Ile Glu	Leu Phe Asp Leu Ser	Arg Ile Ile Ile Asn	Pro Val Leu
1505	1510	1515	
Arg Ser	Met Tyr Pro Gln Leu	Met Thr Ser Phe Val	Ser Thr Gln
1520	1525	1530	
Lys Lys	Asn Leu Gly Ser Ile	Asn Gly Asn Leu Ala	Tyr Ile Val
1535	1540	1545	
Leu Ser	Arg Ile Gly Asn Phe	Glu Glu Ile Ile Arg	Asp Glu Ser
1550	1555	1560	
Lys Lys	Ser Glu Leu Glu Ala	Tyr Phe Glu Gln Ile	Trp Ser Asn
1565	1570	1575	
Asn Asp	Thr Ser Leu Val Pro	Leu Asp Tyr Asn Glu	Glu Ile Thr
1580	1585	1590	
Leu Ser	Leu Asp Gly Ala Arg	Ile Asn Lys Leu Phe	Asn Glu Asn
1595	1600	1605	
Asn Lys	Lys Thr Thr Val Phe	Gly Ile Asp Phe Met	Asn Leu Ala
1610	1615	1620	
Gly Lys	Val Ile Asn Gly Ile	Val Glu Pro Lys Glu	Leu Lys Asp
1625	1630	1635	
Ile Val	Phe Asn Asp Ile Asn	Ser Tyr Tyr Ala Lys	Val Asn Tyr
1640	1645	1650	
Ala Tyr	Leu Ala Lys Asn Asn	Lys Ala Ile Tyr Asn	Gly Thr Leu
1655	1660	1665	
Pro Lys	Asn Asn Val Glu Met	Glu Ser Leu Ile Asn	Thr Ile Asp
1670	1675	1680	
Asp Lys	Tyr Ile Leu Asp Val	Asn Gly Ile Lys Phe	Leu Ile Val
1685	1690	1695	

ES 2 630 209 T3

Gly	Glu	Asp	Thr	Thr	Ile	Asp	Tyr	Ile	Tyr	Pro	Val	Ile	Asp	Glu
1700						1705					1710			
Asn	His	Leu	Gln	Val	Asn	Thr	Gln	Asn	Gln	Ala	Leu	Val	Tyr	Leu
1715						1720					1725			
Asn	Asn	Tyr	Gly	Phe	Ser	Arg	Val	Val	Ala	Ala	Tyr	Gln	Gly	Asn
1730						1735					1740			
Val	Ile	Lys	Lys	Asn	Leu	Leu	Val	Val	Asn	Gly	Ser	Lys	Asn	Ser
1745						1750					1755			
Asn	Glu	Val	Ala	Lys	Arg	Asn	Ile	Ile	Asn	Ile	Val	Asp	Ser	Ser
1760						1765					1770			
Ile	Ser	Asp	Ala	Asn	Lys	Leu	Lys	Arg	Val	Phe	Leu	Tyr	Asn	Glu
1775						1780					1785			
Leu	Asp	Pro	Ile	Asn	Pro	Glu	Arg	Ala	Leu	Arg	Ile	Thr	Thr	Ile
1790						1795					1800			
Glu	Arg	Met	Ile	Gly	Val	Ile	Ser	Ser	Ser	Ile	Ile	Ala	Leu	Met
1805						1810					1815			
Thr	Leu	Phe	Ile	Ile	Met	Val	Ser	Val	Ala	Ile	Ile	Phe	Ile	Ile
1820						1825					1830			
Arg	Arg	Tyr	Ile	Ala	Asn	Lys	Ala	Lys	Val	Phe	Gly	Ile	Leu	Leu
1835						1840					1845			
Ala	Gln	Gly	Tyr	Lys	Pro	Ile	Glu	Ile	Ala	Ile	Ser	Leu	Leu	Ser
1850						1855					1860			
Phe	Ala	Ala	Val	Thr	Ser	Leu	Ile	Gly	Gly	Ile	Leu	Gly	Tyr	Ser
1865						1870					1875			
Ile	Gly	Phe	Arg	Thr	Gln	Ile	Leu	Leu	Gln	Asn	Val	Phe	Ser	Asn
1880						1885					1890			
Tyr	Trp	Thr	Leu	Pro	Lys	Ser	Ala	Ile	Pro	Phe	Asp	Phe	Phe	Ala
1895						1900					1905			
Leu	Phe	Phe	Asn	Val	Phe	Ile	Pro	Phe	Ile	Gly	Met	Ser	Leu	Leu
1910						1915					1920			
Ile	Ile	Val	Val	Ala	Leu	Ile	Ser	Leu	Arg	Lys	Ser	Ser	Ile	Asp
1925						1930					1935			

ES 2 630 209 T3

Leu Ile Thr Gly Val Asp Glu Ala Pro Lys Gly Lys Leu Phe Thr 1940 1945 1950
Phe Met Lys Lys Lys Phe Ile Asn Lys Lys Asn Val Lys Lys Arg 1955 1960 1965
Phe Arg Phe Thr Leu Ala Tyr Ser Gly Phe Trp Lys Leu Ala Ser 1970 1975 1980
Phe Gly Gly Ser Val Leu Leu Thr Ser Ile Ala Thr Met Phe Gly 1985 1990 1995
Leu Ala Asn Phe Lys Ser Phe Asn Lys Thr Ile Asn Asp Thr Tyr 2000 2005 2010
Lys Asn Arg Asp Tyr Lys Phe Lys Val Asp Leu Glu Ser Pro Thr 2015 2020 2025
Val Glu Gly Gly Asp Tyr Ser Leu Tyr Asn Pro Lys Glu Leu Asn 2030 2035 2040
Asn Leu Ile Tyr Thr Pro Ile Gly Ser Leu Asn Glu Gly Asn Arg 2045 2050 2055
Glu Thr Ala Asp Tyr Phe Lys Pro Gly Lys Ser Ser Ile Ile Asn 2060 2065 2070
Pro Asn Asn Asn Asp Asn Gly Met Pro Ser Asp Lys Ser Pro His 2075 2080 2085
Ile Leu Ser Gln Phe Ser Val Asn Val Thr Val Asp Ala Gly Val 2090 2095 2100
Ser Ala Asp Pro Trp Leu Ile Ala Tyr Asn Gly Met Pro Asp Ser 2105 2110 2115
Gln Lys Ala Lys Ile Asp Lys Ile Arg Asp Leu Val Gly His Gln 2120 2125 2130
Leu Glu Trp Thr Gln Ser Leu Asp Asp Asn Gly Glu Leu Ile Thr 2135 2140 2145
Asp Pro Asn Lys Pro Ile Ile Lys Val Asp Ser Asn Gly Leu Met 2150 2155 2160
Ser Tyr Glu Asp Gly Thr Gly Lys Lys Tyr Asp Phe Phe Lys Tyr 2165 2170 2175
Tyr Lys Ser Pro Asn Asp Lys Gln Gly Ser Phe Arg Leu Ala His

ES 2 630 209 T3

2180	2185	2190
Trp Asp Glu Val Asn Lys Glu Tyr Val Met Lys Ile Ile Lys Thr 2195 2200 2205		
Gly Asn Ser Gly Gly Arg Asn Glu Tyr Arg Asp Phe Leu Val Arg 2210 2215 2220		
Ala Tyr Lys Lys Asn Asp Val Ile Arg Lys Gln His Glu Lys Met 2225 2230 2235		
Ile Ala Ser Gly Lys Ser Ile Thr Asn Pro Ile Ser Asn Trp Thr 2240 2245 2250		
Lys Ser Asn Asn Ser Ser Asp Phe Trp Leu Ile Asp Lys Ser Asp 2255 2260 2265		
Leu Asn Arg Gln Trp Val Asn Asp Tyr Phe Ile Gly Phe Gly Gly 2270 2275 2280		
Val Leu Phe Asp Lys Ser Tyr Asp Glu Thr Tyr Thr Tyr Leu Ser 2285 2290 2295		
Gly Thr Tyr Asn Asn Val Ser Ala Lys Ile Tyr Gly Tyr Arg Lys 2300 2305 2310		
Pro Val Asp Phe Lys Asn Ala Lys Val Lys Leu Ile Asp Lys Ala 2315 2320 2325		
Gly Asn Asn Leu Tyr Glu Val Leu Asp Lys Tyr Glu Val Lys Asn 2330 2335 2340		
Asn Val Tyr Pro Leu Val Val Asn Asp Val Phe Ala Lys Lys His 2345 2350 2355		
Lys Leu Gly Ile Asn Asp Leu Ile Asp Phe Lys Val Trp Asn Arg 2360 2365 2370		
Val Asp Arg Tyr Lys Gln Lys Ile Ile Glu Lys Ile Tyr Ala Asn 2375 2380 2385		
Asp Pro Val Lys Gln Ala Asp Leu Lys Asn Glu Tyr Asn Lys Lys 2390 2395 2400		
Thr Asn Ala Lys Phe Gln Ile Val Gly Ile Asn Pro Thr Tyr Ile 2405 2410 2415		
Asn Asp Glu Leu Ile Thr Thr His Lys Ala Ala Asn Leu Leu Ile 2420 2425 2430		

ES 2 630 209 T3

Gly Met	Thr Asp	Ile Asp	Asn	Gly Phe	Asn Gly	Val	Leu Thr	Gln	
2435			2440			2445			
Asn Ala	Asn Pro	Val Gln	Val	Thr Glu	Ser Ala	Gly	Leu Tyr	Ser	
2450			2455			2460			
Val Ser	Gly Tyr	Trp Ala	Gly	Leu Asp	Gly Phe	Asp	Val Ser	Ser	
2465			2470			2475			
Leu Asp	Asn Gly	Thr Val	Glu	Lys Met	Phe Asp	Glu	Ile Phe	Gly	
2480			2485			2490			
Ser Pro	Asp Lys	Lys Gly	Val	Leu Glu	Thr Gln	His	Gly Leu	Thr	
2495			2500			2505			
Lys Asn	Glu Ile	Ala Lys	Phe	Leu Asp	Ser Ser	Ala	Asn Lys	Phe	
2510			2515			2520			
Ser Lys	Ser Leu	Tyr Glu	Ser	Ala Lys	Ser Ser	Ala	Lys Leu	His	
2525			2530			2535			
Ile Asp	Glu Phe	Ser Lys	Ile	Tyr Asn	Asn Lys	Leu	Tyr Ile	Ala	
2540			2545			2550			
Leu Ser	Ser Ser	Ile Asp	Ser	Lys Asp	Ile Glu	Val	Gly Phe	Val	
2555			2560			2565			
Leu Gln	Val Gly	Ser Thr	Ile	Glu Gln	Ile Ser	Ile	Phe Ile	Ile	
2570			2575			2580			
Val Ile	Asn Phe	Val Ile	Ser	Leu Ile	Ile Leu	Ile	Ile Met	Ser	
2585			2590			2595			
Ser Ile	Ile Val	Ser Glu	Asn	Glu Arg	Asn Ile	Ala	Ile Trp	Ser	
2600			2605			2610			
Ile Leu	Gly Tyr	Ser Gln	Lys	Glu Lys	Leu Met	Met	Phe Phe	Gly	
2615			2620			2625			
Ala Phe	Ile Pro	Phe Leu	Val	Ser Ala	Ile Val	Ile	Ser Ile	Pro	
2630			2635			2640			
Ile Val	Ile Ala	Leu Ile	Ser	Val Phe	Ser Gly	Phe	Leu Leu	Ser	
2645			2650			2655			
Ser Ser	Ser Ile	Ala Leu	Leu	Leu Ser	Leu Lys	Trp	Trp His	Val	
2660			2665			2670			
Leu Ile	Thr Ser	Gly Leu	Met	Leu Thr	Ile Phe	Ala	Ile Thr	Ser	
2675			2680			2685			
Ile Ser	Val Trp	Ile Thr	Ile	Asn Lys	Met Lys	Pro	Val Asp	Leu	
2690			2695			2700			
Leu Lys	Gly Lys								
2705									

REIVINDICACIONES

1. Una cepa de bacteria *Mycoplasma bovis* atenuada, avirulenta, en la que la bacteria es pasada más de 110 veces, en la que la cepa de *Mycoplasma bovis* atenuada y avirulenta se selecciona del grupo que consiste en: la cepa bacteriana de *Mycoplasma bovis* atenuada depositada en la ATCC bajo número de registro PTA-9666 o PTA-9667, o cualquier cepa de bacterias *Mycoplasma bovis* descendiente atenuada capaz de reducir la mortalidad en un grupo de animales de al menos 83% en comparación con un grupo control no vacunado de animales.
2. La cepa de bacteria *Mycoplasma bovis* atenuada, avirulenta, según la reivindicación 1, en la que la cepa de *Mycoplasma bovis* ha sido pasada entre 135 y 145 veces.
3. Una composición inmunogénica que comprende bacterias vivas de cualquiera de las cepas de bacterias *Mycoplasma bovis* atenuadas, avirulentas, según las reivindicaciones 1 ó 2.
4. La composición inmunogénica según la reivindicación 3, caracterizada porque la composición inmunogénica comprende al menos $1,0 \times 10^7$ CFU de las bacterias vivas de las bacterias *Mycoplasma bovis* atenuadas y avirulentas por dosis.
5. La composición inmunogénica según la reivindicación 4, caracterizada porque la composición inmunogénica comprende entre $8,4 \times 10^7$ CFU y $9,4 \times 10^7$ CFU de las bacterias vivas de las bacterias *Mycoplasma bovis* atenuadas y avirulentas por dosis.
6. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, donde dicha composición inmunogénica se formula para la administración de una sola dosis.
7. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, donde la composición inmunogénica es eficaz para estimular el inicio de inmunidad en los 14 días siguientes a la administración de una sola dosis.
8. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 7, donde la composición inmunogénica es eficaz para estimular una duración de la inmunidad de al menos 42 días después de la administración de una sola dosis de la composición inmunogénica.
9. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 8, donde dicha composición inmunogénica comprende además uno o más componentes inmunológicamente activos eficaces para el tratamiento y/o profilaxis de infecciones microbiológicas en ganado bovino producidas por un patógeno de ganado bovino distinto de *M. bovis*.
10. La composición inmunogénica de acuerdo con la reivindicación 9, donde dicha infección microbiológica en ganado bovino producida por un patógeno de ganado bovino distinto de *M. bovis* se produce por uno o más componentes inmunogénicos seleccionados entre el grupo consistente en: virus de la diarrea viral bovina (BVDV), Parainfluenzavirus 3 (PI-3), virus de la rinotraqueítis infecciosa bovina (IBR), virus sincitial respiratorio bovino (BRV), herpesvirus bovino (BHV), rotavirus bovino (BRV), enterovirus bovino (BEV), coronavirus bovino (BCV), rabia bovina (BR), parvovirus bovino (BPV), adenovirus astrovirus, Mannheimia haemolytica (anteriormente Pasteurella haemolytica), Pasteurella multocida, Haemophilus somnus (Histophilus ovis y Haemophilus agni), Actinomyces (Corynebacterium), Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis y Campylobacter fetus fetus (anteriormente C fetus intestinalis), Leptospira interrogans, Leptospira hardjo, Leptospira pomona y Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjopraviti y Leptospira hardjo-bovis), Brucella abortus, Brucella suis y Brucella melitensis, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci, Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium haemolyticum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Moraxella bovis, Klebsiella spp, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium; Salmonella newport, Mycobacterium avium paratuberculosis, Cryptosporidium parvum, Cryptosporidium hominis, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus uberis, Streptococcus agalactiae, Escherichia coli, Mycoplasma spp, Mycoplasma dispar, y Ureaplasma spp., Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum (anteriormente Toxoplasma gondii), Babesia bigemina y Babesia bovis, Dictyocaulus viviparus (enfermedad por gusano pulmonar), y combinaciones de los mismos.
11. La composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 10, donde la composición inmunogénica es una vacuna.
12. Un método para producir una composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11, que comprende mezclar dicha bacteria de una cepa de *Mycoplasma bovis* atenuada avirulenta con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Las bacterias atenuadas de *Mycoplasma bovis* según la reivindicación 1 ó 2 o la composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 para uso en el tratamiento o profilaxis de infecciones causadas por *Mycoplasma bovis*, en el que dicho tratamiento o profilaxis se selecciona del grupo que consiste en:

reducir signos de infección por *Mycoplasma bovis*, reducir la gravedad o incidencia de los signos clínicos de la infección por *Mycoplasma bovis*, reducir la mortalidad de animales de la infección por *Mycoplasma bovis*, y combinaciones de los mismos.

- 5 14. Las bacterias atenuadas de *Mycoplasma bovis* según la reivindicación 1 ó 2 o la composición inmunogénica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 para uso en un método para reducir la incidencia de muerte resultante de la infección por *Mycoplasma bovis* en una vaca individual o dentro de un rebaño de ganado.

15. Las bacterias atenuadas de *Mycoplasma bovis* según la reivindicación 1 ó 2 o la composición inmunogénica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 para uso según la reivindicación 13 ó 14, en donde sólo se administra una dosis única a dicho animal.

- 10 16. Las bacterias *Mycoplasma bovis* atenuadas según la reivindicación 1 ó 2 o la composición inmunogénica según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 11 para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde la bacteria *Mycoplasma bovis* o la composición inmunogénica se administra a animales a partir del día 1 de vida.

Fig. 1

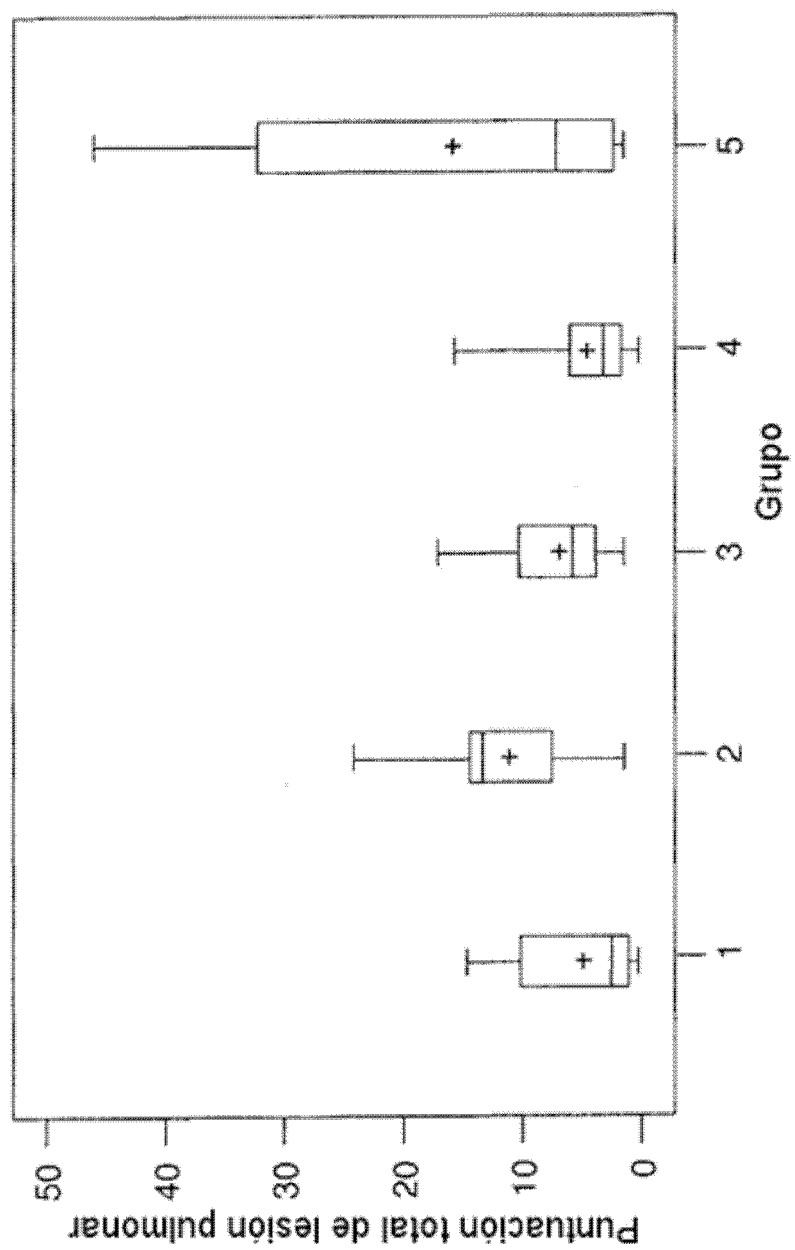


Fig. 2

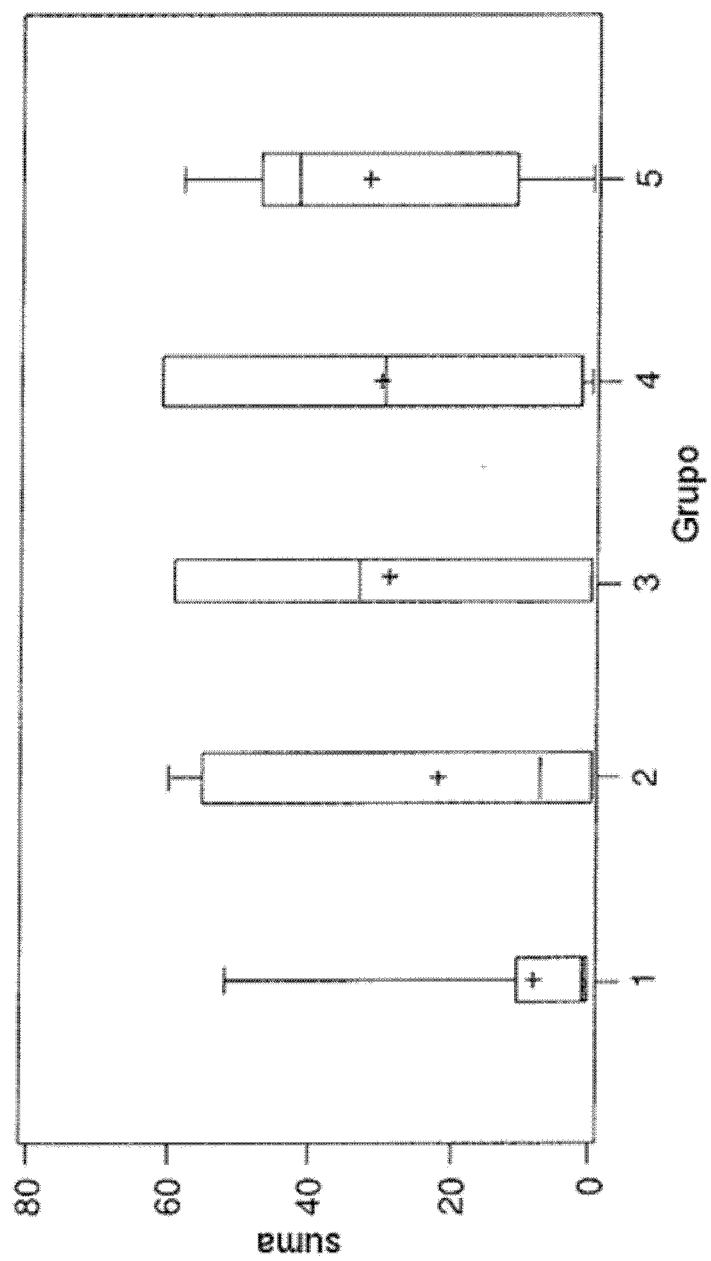


Fig. 3

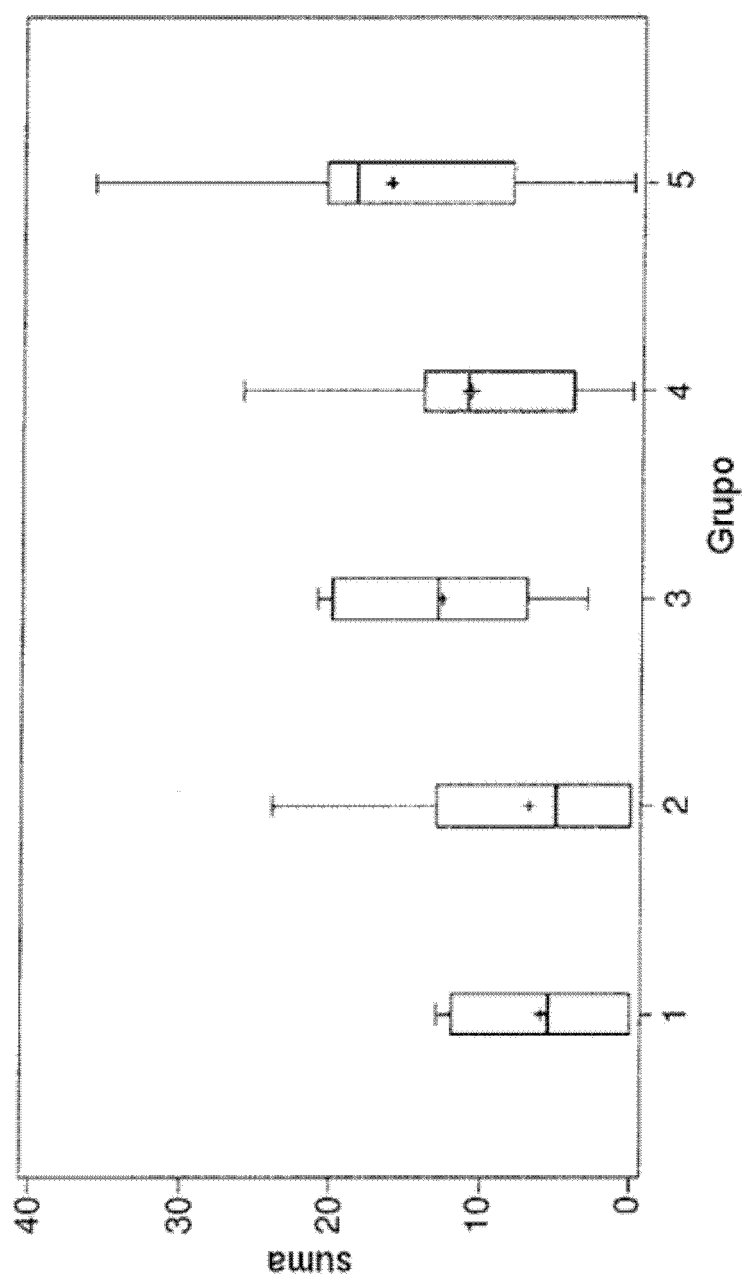


Fig. 4

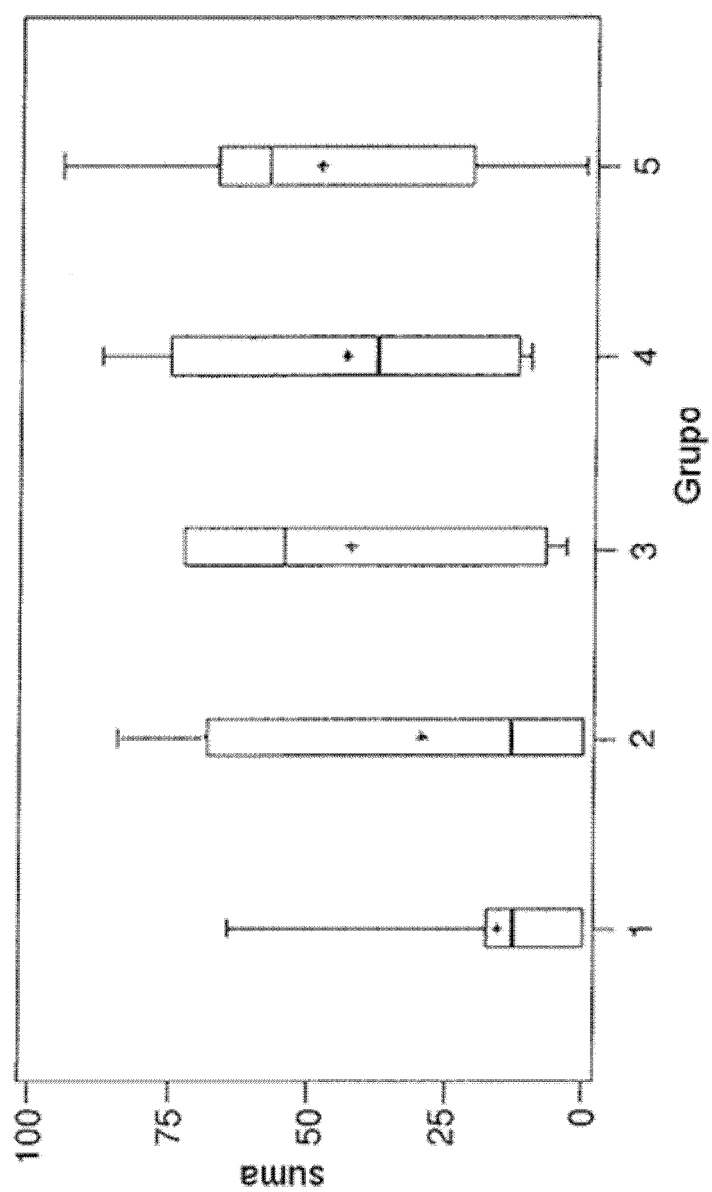


Fig. 5

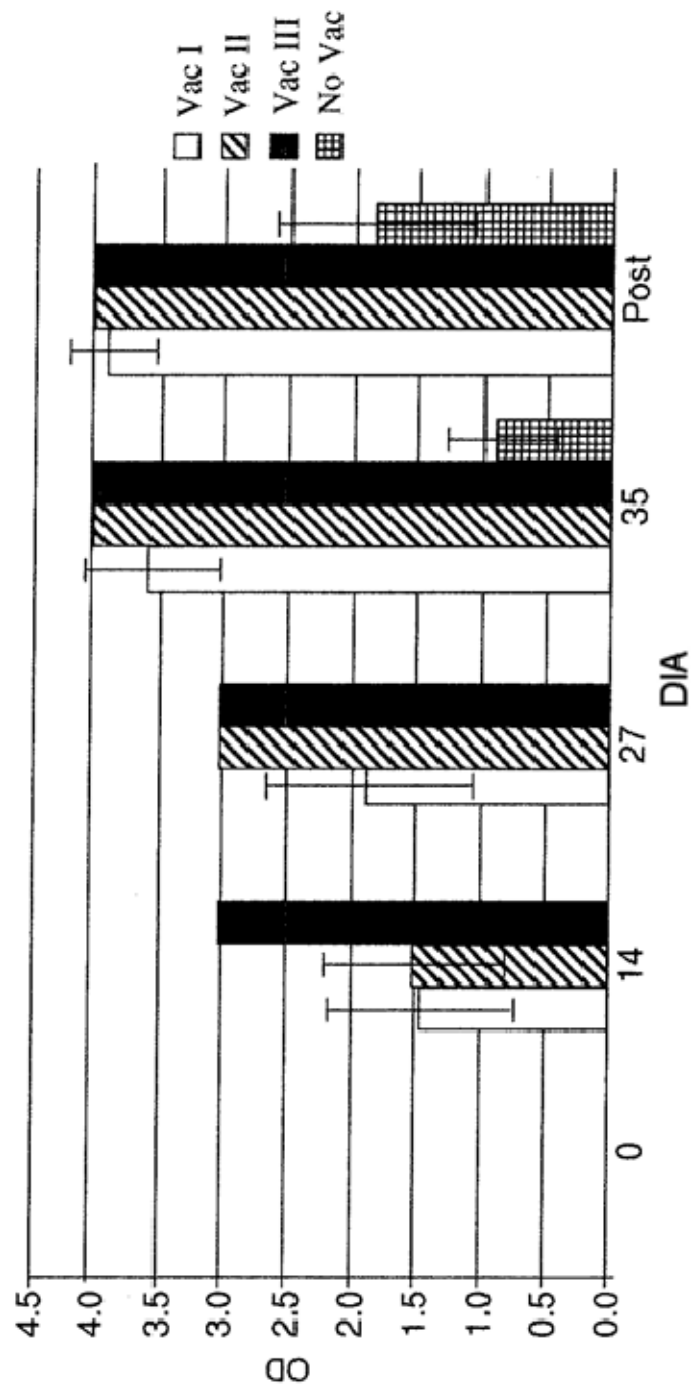


Fig. 6

