República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI0618593-2 A2**

(22) Data de Depósito: 15/11/2006
(43) Data da Publicação: 06/09/2011
(RPI 2122)

(51) Int.Cl.:
A61K 39/00
C12N 7/00

(54) Título: COMBINAÇÃO DE VACINA COMPREENDENDO UM VÍRUS DA DIARRÉIA VIRAL BOVINA ATENUADO

(30) Prioridade Unionista: 15/11/2005 US 60/736,705

(73) Titular(es): Boehringer Ingelheim Vetmedica GMBH

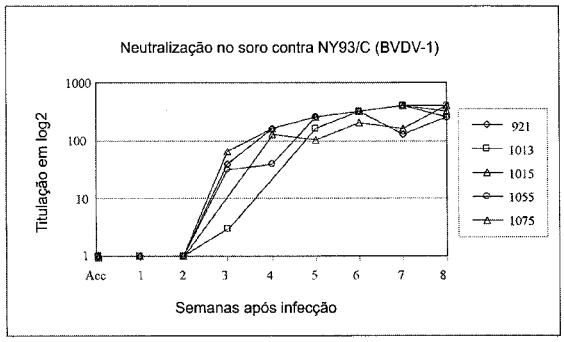
(72) Inventor(es): Axel Lischewski, Craig Jones, Gregor Myers, Jeff Knittel, Knut Elbers, Rob Tremblay

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006060918 de 15/11/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/117303de 18/10/2007

(57) Resumo: COMBINAÇÃO DE VACINA COMPREENDENDO UM VÍRUS DA DIARRÉIA VIRAL BOVINA ATENUADO. A presente invenção refere-se a vacinas combinadas para a profilaxia e tratamento de infecções microbiológicas em gado as quais compreendem um vírus da diarréia viral bovina (BVDV) atenuado para a profilaxia e tratamento de infecções causadas pelo BVDV e um outro componente ativo imunológico para a profilaxia e tratamento de outras infecções microbiológicas que não BVDV.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"COMBINAÇÃO DE VACINA COMPREENDENDO UM VÍRUS DA DIARREIA VIRAL BOVINA ATENUADO".**

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se ao campo de saúde animal e, em particular, a vacinas combinadas as quais compreendem um vírus da diarreia viral bovina atenuado (BVDV) e pelo menos um outro componente imunológico ativo para tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios em gado causado por agentes infecciosos.

INFORMAÇÃO ANTECEDENTE

O *vírus da diarreia viral bovina* (BVDV) do tipo 1 (BVDV-1) e do tipo 2 (BVDV-2) causam diarreia viral bovina (BVD) e doença mucosal (MD) em gado (Baker, 1987; Moennig e Plagemann, 1992; Thiel e outros, 1996). A divisão de BVDV em 2 espécies é baseada em diferenças significativas a nível de sequências genômicas (resumido em Heinz e outros, 2000), as quais também são óbvias a partir de reações de anticorpo de neutralização cruzadas limitadas (Ridpath e outros 1994). As proteínas virais de BVDV e quaisquer outros vírus da família pestivírus estão dispostas na poliproteína na ordem NH_2-N^{pro}-C-E^{rns}-E1-E2-p7-NS2-NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B-COOH (Lindenbach e Rice, 2001). A proteína C (= núcleo- ou capsidproteína) e as glicoproteínas E^{rns}, E1 e E2 representam componentes estruturais do BVDV. Descobriu-se que E^{rns} e E2 são alvos para neutralização de anticorpo (Donis e outros, 1988; Paton e outros, 1992; van Rijn e outros, 1993; Weiland e outros, 1990,1992). E^{rns} carece de uma âncora na membrana típica e é secretada em quantidades consideráveis das células infectadas; foi reportado que essa proteína exibe atividade de RNase (Hulst e outros, 1994; Schneider e outros, 1993; Windisch e outros, 1996). A função dessa atividade enzimática para o ciclo de vida viral atualmente é desconhecida. A atividade enzimática depende da presença de dois trechos de aminoácidos conservados entre a E^{rns} de pestivírus e diferentes RNases conhecidas de origem vegetal e fúngica. Ambas essas sequências conservadas contêm um

resíduo de histidina (Schneider e outros, 1993). Troca de cada um desses resíduos por lisina na proteína E^{ms} de um cepa de vacina contra o Vírus da Febre Suína Clássica (CSFV) resultou na destruição de atividade de RNase (Hulst e outros, 1998). Similarmente, Meyers e outros mostraram que uma variante RNase negativa da cepa de CSFV virulenta Alfort/Tubingen era completamente viável. Contudo, o respectivo mutante viral não mostrou fenotipo citopatogênico (Meyers e outros, 1999).

N^{pro} representa a primeira proteína codificada pela rede de leitura aberta longa no RNA de pestivírus N^{pro} representa uma proteína não estrutural que tem atividade de protease e se cliva da poliproteína nascente (Stark e outros, 1993; Wiskerchen e outros, 1991)presumivelmente já durante tradução. N^{pro} é uma protease de cisteína (Rumenapf e outros, 1998) que não é essencial para replicação viral (Tratschin e outros, 1998). Recentemente, foi mostrado que N^{pro} interfere um pouco com a defesa antiviral celular, de modo que pode ser presumido que ela modula o sistema imune dentro de um hospedeiro infectado (Ruggli e outros, 2003). Mayer e outros apresentaram indicações de uma atenuação dos CFSV em consequência de uma deleção do gene de N^{pro} (Mayer e outros, 2004).

As vacinas atuais contra BVDV para prevenção e tratamento de infecções pelo BVDV ainda têm deficiências (Oirschot e outros 1999). Vacinas contra o BVDV-1 clássico proporcionam proteção apenas parcial contra infecção pelo BVDV-2 e vacas prenhes produzem bezerros que são persistentemente infectados com BVDV-2 virulento (Bolin e outros, 1991, Ridpath e outros, 1994). Esse problema provavelmente é em virtude da grande diversidade antigênica entre cepas do tipo 1 e do tipo 2 a qual é mais pronunciada na glicoproteína E2, o principal antígeno para neutralização de vírus (Tijssen e outros, 1996). A maioria dos anticorpos monoclonais contra cepas do tipo 1 falha em se ligar a vírus do tipo 2 (Ridpath e outros, 1994).

Atualmente, vacinas MLV contra BVDV licenciadas são produzidas usando vírus atenuados obtidos via passagem repetida em células de bovino ou suíno (Coggins e outros, Cornell Vet. 51: 539- , 1961; Philips e outros, Am. J. Vet. Res. 36: 135-, 1975) ou usando vírus quimicamente mo-

dificados os quais exibem um fenótipo sensível à temperatura (Lobmann e outros, Am. J. Vet. Res. 45: 2498-, 1984; 47: 557-561,1986). Uma única dose de vacina MLV é suficiente para imunização e a duração da imunidade pode durar anos em gado vacinado. Contudo, uma vez que essas vacinas foram desenvolvidas usando cepas de vírus BVDV do tipo I, há proteção contra vírus do tipo I apenas. Além disso, essas vacinas, embora atenuadas, estão mais frequentemente associadas a problemas de segurança. Os vírus da vacina podem atravessar a placenta de animais prenhes, por exemplo, vacas, e levar a manifestações clínicas no feto e/ou à indução de bezerros persistentemente infectados. Portanto, elas não podem ser aplicadas a rebanhos de criação que contêm vacas prenhes. Vacas prenhes têm de ser mantidas separadas do gado vacinado para proteger os fetos e não devem ser em si vacinadas.

Vírus da Parainfluenza-3 (PI-3) é um vírus de RNA classificado na família paramixovírus. Infecções causadas por PI-3 são mais comuns em gado. Embora PI-3 seja capaz de causar doença, ele está usualmente associado a infecções subclínicas a brandas. O papel mais importante de PI-3 é servir como um iniciador que pode levar ao desenvolvimento de pneumonia bacteriana secundária. Sinais clínicos incluem pirexia, tosse, descarga lacrimal e nasal serosa, taxa respiratória aumentada e sons de respiração aumentados. A gravidade de sinais piora com o início de pneumonia bacteriana. Fatalidades provenientes de pneumonia por PI-3 não complicada são raras. Lesões incluem consolidação pulmonar crânio ventral, bronquiolite e alveolite com congestão e hemorragia acentuadas. Corpos de inclusão podem ser identificados. A maioria dos casos fatais também terá uma broncopneumonia bacteriana concorrente.

O *Vírus Sincicial Respiratório Bovino* (BRSV) é um vírus de RNA classificado como um pneumovírus na família paramixovírus. Além de gado, ovelhas e cabras também podem ser infectadas por vírus sinciciais respiratórios. Esse vírus foi nomeado por seu efeito citopático característico de formação de células sinciciais. Subtipos antigênicos são conhecidos por existir para o BRSV e evidência preliminar sugere que podem haver muitos subti-

pos antigênicos de BRSV. O BRSV está distribuído no mundo todo e o vírus é nativo na população bovina. Infecções pelo BRSV associadas à doença respiratória ocorrem predominantemente em gado de corte jovem e gado leiteiro. Imunidade passivamente derivada não parece prevenir infecções pelo BRSV, mas reduzirá a gravidade da doença. Exposições iniciais ao vírus estão associadas à doença respiratória grave; exposições subsequentes resultam em doença branda a subclínica. O BRSV parece ser um vírus importante no complexo de doença respiratória bovina em virtude de sua frequência de ocorrência, predileção pelo trato respiratório inferior e sua capacidade de predispor o trato respiratório à infecção bacteriana secundária. Em surtos, a morbidade tende a ser alta e fatalidade de casos pode ser de 0-20%. Sinais incluem temperatura retal aumentada de 40-42 °C, depressão, ingestão de alimento diminuída, taxa respiratória aumentada, tosse e descarga lacrimal e nasal. Geralmente, sinais respiratórios predominam. Dispneia pode se tornar pronunciada nos últimos estágios da doença. Enfisema subcutâneo algumas vezes é recortado. Pneumonia bacteriana é uma ocorrência frequente. Um padrão de doença bifásico foi descrito, mas não é consistente. Lesões a olho nu incluem uma pneumonia intersticial difusa com enfisema subpleural e intersticial junto com edema intersticial. Essas lesões são similares a e devem ser diferenciadas de outras causas de pneumonia intersticial. Exame histológico revela células sinciciais no epitélio bronquiolar e parênquima pulmonar, corpos de inclusão intracitoplásmicos, proliferação e/ou degeneração do epitélio bronquiolar, epitelização alveolar, edema e formação de membrana de hialina.

Herpesvírus Bovino (BHV-1) está associado a várias doenças e sintomas em gado: rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR), vulvovaginite pustular infecciosa (IPV), balanopostite, conjuntivite, aborto, encefalomielite e mastite. Apenas um único soro tipo de BHV-1 é reconhecido; contudo, três subtipos de BHV-1 foram descritos com base em padrões de clivagem de endonuclease de DNA viral. Esses subtipos são referidos com BHV-1.1 (subtipo respiratório) BHV-1.2 (subtipo genital) e BHV-1.3 (subtipo encefalítico). Recentemente o BHV-1.3 foi reclassificado como um herpesvírus distinto

designado BHV-5. Infecções pelo BHV-1 são difundidas na população de gado de engorda, a forma respiratória é mais comum. A infecção viral sozinha não ameaça a vida, mas predispõe o gado à pneumonia bacteriana secundária, a qual pode resultar em morte. Em gado de criação, aborto ou infecções genitais são mais comuns. Infecções genitais podem ocorrer em touros (balanopostite postular infecciosa) e vacas (IPV) dentro de 1-3 dias de acasalamento ou contato íntimo com um animal infectado. A transmissão pode ocorrer na ausência de lesões visíveis e através de inseminação artificial com sêmen de touros subclinicamente infectados. Gado com infecções latentes pelo BHV-1 geralmente não mostram sinais clínicos quando o vírus é reativado, mas ele serve como uma fonte de infecção para outros animais suscetíveis e, assim, perpetuam a doença. O período de incubação para as formas respiratória e genital é de 2-6 dias. Na forma respiratória, sinais clínicos oscilam de brandos a graves, dependendo da presença de pneumonia bacteriana secundária. Sinais clínicos incluem pirexia, anorexia, tosse, salivação excessiva, descarga nasal que progride de serosa para mucopurulenta, conjuntivite com descarga lacrimal, narinas inflamadas (consequentemente, o nome comum "red nose") e dispneia se a laringe se torna obstruída com material purulento. Pústulas podem se desenvolver sobre a mucosa nasal e depois formam placas difteríticas. Conjuntivite com opacidade corneal pode se desenvolver como a única manifestação de infecção pelo BHV-1. Na ausência de pneumonia bacteriana, a recuperação geralmente ocorre 4-5 dias após o início dos sinais clínicos. Abortos podem ocorrer concorrentemente com doença respiratória, mas também podem ocorrer até 100 dias após a infecção. Abortos podem ocorrer a despeito da gravidade da doença na vaca prenhe. Abortos geralmente ocorrem durante a segunda metade da gravidez, mas morte embriônica precoce também pode ocorrer. Os primeiros sinais de infecções genitais em vacas são urinação frequente, elevação da base da cauda e uma descarga vaginal branda. A vulva está intumescida e pequenas pápulas, então erosões e úlceras, estão presentes sobre a superfície mucosal. Se infecção bacteriana ocorre, pode haver inflamação do útero e infertilidade transitória, com descarga vaginal purulenta durante várias

semanas. Em touros, lesões similares ocorrem sobre o pênis e prepúcio. Infecção por BHV-1 podem ser graves em bezerros jovens e causa uma doença e causa uma doença generalizada. Pirexia, descargas oculares e nasais, dificuldade respiratória, diarreia, incoordenação e eventualmente convulsões e mortes podem ocorrer em um curto período após infecção viral generalizada. IBR raramente é fatal em gado, a menos que complicada por pneumonia bacteriana. Em infecções IBR não complicadas, a maioria das lesões está restrita ao trato respiratório superior e traqueia. Hemorragias petequiais a equimóticos podem ser encontradas nas membranas mucosas da poço nasal e do sino paranasal. Áreas focais de necrose se desenvolvem no nariz, faringe, laringe e traqueia. As lesões podem coalescer para formar placas. Os sinos estão frequentemente cheios de um exsudato seroso ou serofibroso. À medida que a doença progride, a faringe se torna coberta com um exsudato serofibroso e um fluído tingido de sangue pode ser encontrado na traqueia. Os nódulos linfáticos pulmonares e faringeais podem estar agudamente intumescidos e hemorrágicos. A traqueíte se estende para os brônquios e bronquíolos; quando isso ocorre, o epitélio se desprende das vias áreas. As lesões virais são, frequentemente, mascaradas por infecções bacterianas secundárias. Em animais jovens com infecção generalizada pelo BHV-1, erosões e úlceras depositadas com resíduos podem ser encontradas no nariz, esôfago e rúmen. Além disso, focos brancos podem ser encontrados no fígado, rim, baço e nódulos linfáticos. Os fetos abortados podem ter lesões pálidas, focais, necróticas em todos os tecidos, mas as quais são especialmente visíveis no fígado.

Uma série de outros Vírus Respiratórios foram identificados como estando envolvidos em BRD. O *Herpesvírus-4 bovino* foi implicado em várias doenças, incluindo BRD. Adenovírus bovino foi associado a um amplo espectro de doenças, com adenovírus bovino do tipo 3 sendo o sorotipo mais frequentemente associado à BRD. Dois sorotipos de rinovírus bovino foram reconhecidos por causar infecções do trato respiratório pingado. Outros vírus reportados como estando associado a BRD incluem *reovírus bovino, interovírus* e *coronavírus*. Esses vírus têm um papel similar aos outros

vírus previamente discutidos pelo fato de que em combinação com outros estressores eles podem servir como iniciadores de pneumonia bacteriana. *Coronavírus bovino* é também comumente associado à diarreia em bezerros. Ele se reproduz no epitélio do trato respiratório superior e nos enterócitos do intestino, onde ele produz lesões similares ao rotavírus, mas também infecta as células epiteliais do intestino delgado para produzir atrofia dos sulcos colônicos. Vacinas não estão disponíveis para a prevenção dessas doenças respiratórias virais.

O *rotavírus bovino* é a causa viral mais comum de diarreia em bezerros. Rotavírus do Grupo A e B estão envolvidos, mas o grupo A é mais prevalente e clinicamente importante e contém vários sorotipos de virulência diferente. O rotavírus se replica nos enterócitos que produzem enzima e absorventes maduros sobre as vilosidades do intestino delgado, levando à ruptura e desprendimento dos enterócitos com liberação de vírus para infectar células adjacentes. Rotavírus não infecta as células imaturas das criptas. Com cepas virulentas de rotavírus, a perda de enterócitos excede a capacidade das criptas intestinais de repor os mesmos; consequentemente, a altura das vilosidades é reduzida, com uma diminuição consequente na área de superfície absorvente intestinal e atividade de enzima digestiva intestinal.

Outros vírus, incluindo Breda vírus, um vírus cálice-semelhante, *Adenovírus, Astrovírus* e *Parvovírus*, foram demonstrados nas fazes de bezerros com diarreia e podem produzir diarreia em bezerros experimentalmente. Contudo, esses agentes também podem ser demonstrados nas fazes de bezerros saudáveis. A importância desses agentes na síndrome de diarreia neonatal ainda não foi determinada. *Manheimia haemolytica* (formalmente *Pasteurella haemolytica*) biotipo A, sorotipo 1, é a bactéria mais frequentemente isolada dos pulmões de gado com BRD. Embora menos frequentemente cultivada do que *M. haemolytica*, *Pasteurella multocida* é também uma causa importante de pneumonia bacteriana. Quando abscesso pulmonar ocorre, geralmente em associação com pneumonia crônica, *Actinomyces pyogenes* é mais frequentemente isolado. Sob condições normais, *M. haemolytica* permanece confinada ao trato respiratório superior, em parti-

cular nas criptas tonsilares, e é difícil cultivar a partir de gado saudável. Após estresse ou infecção viral, a taxa de replicação de *M. haemolytica* no trato respiratório superior aumenta rapidamente, assim como a probabilidade de cultura da bactéria. A taxa de crescimento bacteriana aumentada e colonização dos pulmões podem ser em virtude da supressão do mecanismo de defesa do hospedeiro relacionada a estressores ambientais ou infecções virais. É durante essa fase log de crescimento que fatores de virulência são elaborados por *M. haemolytica*, tal como a exotoxina que foi referida como leucotoxina. A interação entre os fatores de virulência das bactérias e defesas do hospedeiro resulta em dano tecidual e desenvolvimento de pneumonia. Sinais clínicos de pneumonia bacteriana são frequentemente precedidos por sinais de infecção viral do trato respiratório. Com o início de pneumonia bacteriana, a gravidade dos sinais clínicos aumenta e são caracterizados por depressão e toxemia. Haverá pirexia (40-41 °C); descarga nasal serosa a mucopurulenta; tosse úmida; e uma taxa respiratória rápida, superficial. Ausculta do campo pulmonar crânio-ventral revela sons brônquicos aumentados, crepitações e assobios. Em casos graves. Pleurisia pode se desenvolver, a qual é caracterizada por um padrão de respiração irregular e roncos quando de expiração. O animal se tornará de aparência magra se a pneumonia se torna crônica, a qual usualmente está associada à formação de abscessos pulmonares. *M. haemolytica* causa uma pneumonia aguda fibrinosa grave ou pneumonia fibrinonecrótica. A pneumonia tem um padrão broncopneumônico. A olho nu,. existem regiões crânio-ventrais pretas-avermelhadas a marrom-acinzentadas extensivas de consolidação com espessamento gelatinoso do septo interlobular e pleurite fibrinosa. Há tromboses extensivas, focos de necrose pulmonar e evidência limitada de bronquite e bronquiolite. *P. multocida* está associada a uma broncopneumonia fibrinosa a fibropurulenta menos fulminante. Em contraste à *M. haemolytica*, *P. multocida* está associada apenas a pequenas quantidades de exsudação de fibrina, algumas tromboses, necrose pulmonar limitada e bronquite e bronquiolite supurativas.

Haemophilus somnus está sendo crescentemente reconhecido como um patógeno importante em BRD; essas bactérias são habitantes

normais da nasofaringe do gado. Infecção dos pulmões por *H. somnus* resulta em broncopneumonia purulenta que pode ser seguida por septicemia e infecção de múltiplos órgãos. Ocasionalmente, *H. somnus* está associada à pleurite extensiva. *H. somnus* pode causar uma doença septicêmica aguda, usualmente fatal que pode envolver os sistemas nervoso, músculo-esquelético, circulatório e respiratório, quer unicamente ou juntos. O sistema reprodutivo frequentemente é afetado, mas usualmente sem que os outros sistemas estejam clinicamente envolvidos. A doença pode ser caracterizada por febre, depressão grave, ataxia, fraqueza, cegueira, coma e morte dentro de várias horas e vários dias. Ela ocorre esporadicamente em gado de corte e gado leiteiro individual e é encontrada quase que no mundo todo. *H. somnus* é um cocobacilo gram-negativo, não móvel, que não forma esporos, pleomórfico que requer um meio enriquecido e uma atmosfera microaerofílica para cultura. Ele parece ser idêntico ao *Histophilus ovis* e *Haemophilus agni*, agentes etiológicos de septicemia, mastite e epididimite ovina; contudo, a transmissão de *H. somnus* entre ovelha e gado não foi demonstrada. Cepas patogênicas e não patogênicas foram diferenciadas através de inoculação intracisternal de bezerros jovens com organismos de várias fontes. Cepas patogênicas e não patogênicas de *H. somnus* são trazidas na glande e prepúcio de machos, na vagina de bezerros fêmeas e nas passagens nasais de ambos os sexos. O organismo pode colonizar o trato respiratório, presumivelmente após inalação, e frequentemente é encontrado na urina. Prevalência do organismo em gado é provavelmente alta porque altas titulações de anticorpos específicos são encontrados em uma grande proporção do gado testado. Várias síndromes doentias causadas por *H. somnus* foram reconhecidas, incluindo trombomeningoencefalite, broncopneumonia fibrinopurulenta, pleurite fibrinosa e poliartrite. Necrose do miocárdio e músculo esquelético ocorrem. Vaginite supurativa, cervicite e endometrite foram documentadas em vacas infectadas experimentalmente e naturalmente após cruzamento e o organismo é uma causa de aborto esporádico. Cepas de *H. somnus* que causam a doença aderem ao endotélio dos vasos, resultando em contração, exposição de colágeno, adesão plaquetária e trombose. TME resulta

quando isso ocorre no cérebro e membranas associadas, após invasão do organismo na corrente sanguínea de gado suscetível. As cepas podem aderir ao endotélio em vasos da pleura, miocárdio, sinóvio ou uma variedade de outros tecidos e produz inflamação nesses locais (por exemplo, infecções da laringe e parte mediana do ouvido foram registradas). A suscetibilidade de animais individuais e variações na preferência de cepas do organismo por vasos em diferentes tecidos pode ser importante no desenvolvimento da forma da divulga, mas os mecanismos envolvidos são incompletamente compreendidos. Problemas reprodutivos podem não ser necessariamente precedidos por bacteremia, mas a patogênese é pobremente definida. Uma febre tão alta quanto 42 °C é frequentemente o primeiro sinal da doença; contudo, essa usualmente cai para o normal ou subnormal dentro de horas. Outros achados são determinados pelo(s) sistema(s) envolvido(s) e podem incluir respiração rápida, rigidez, pés girados para dentro, depressão grave, ataxia, paralisia e opistotônus, seguido por coma e morte dentro de várias horas. Os animais afetados podem ficar cegos e hemorragias retinais com focos cinzas de necrose retinal são observadas algumas vezes. Sinais tais como hiper-sensibilidade, convulsões, excitação, nistagmo e movimentos circulares com os olhos ocorrem inconsistentemente e podem estar relacionados às regiões do CNS afetadas no curso do desenvolvimento da divulga. Ocasionalmente, os animais são encontrados mortos, indicando um curso rapidamente fatal. Uma alteração acentuada na contagem de WBC diferencial e total é comum; leucopenia e neutropenia ocorrem em doença grave, usualmente aguda, fatal, enquanto que neutrofilia pode estar presente em doença menos grave. Em TME, a contagem de células totais do CSF é acentuadamente aumentada e neutrófilos predominam. Durante septicemia, o organismo pode ser recuperado de sangue, fluido sinovial, CSF, cérebro, rins, urina e uma variedade de outros órgãos. As lesões são caracterizadas por trombose vascular e enfarte do tecido circundante. Focos marrons a vermelhos aleatoriamente distribuídos de necrose com hemorragia sobre a superfície e seções de corte do cérebro e coluna espinhal, retina, músculo esquelético, miocárdio, rim, intestino e baço são característicos. Uma me-

ningite fibrinopurulenta com CSF turvo pode, algumas vezes, ser observada sobre a superfície do cérebro e coluna espinhal e uma polisserosite, especialmente das articulações e pleura, pode ocorrer. Uma broncopneumonia fibrinosa aguda com necrose tecidual pode se desenvolver após infecções trazidas pelo ar.

O papel exato de micoplasmas e ureaplasmas em BRD requer melhor definição. Micoplasmas podem ser recuperados do trato respiratório de bezerros não pneumônicos, mas a frequência de isolamento é maior do que naqueles com doença do trato respiratório. Os micoplasmas comumente recuperados dos pulmões de bezerros pneumônicos incluem *Mycoplasma dispar*, *Mycoplasma bovis* e *Ureaplasma* **spp**. Infecções experimentais usualmente resultam em sinais não evidentes a brandos de doença respiratória. Isso não exclui um papel sinergístico para micoplasmas em conjunto com vírus e bactérias em BRD. Lesões descritas incluem edema e alveolite linfoide peri-brônquica e peri-bronquiolar. Cultura desses organismos requer meios e condições especiais e pode levar até uma semana para crescimento dos organismos.

Chlamydiae foi identificada em várias partes do mundo como uma causa de pneumonia enzoótica em bezerros. O agente causador é *Chlamydia psittaci*. Alguns isolados respiratórios de bezerros têm propriedades dos imunotipos 1 e 6 e são similares às cepas recuperadas de infecções intestinais e abortos de gado e ovelha. O imunotipo 6 foi recuperado de pulmões pneumônicos de bezerros e porcos. Assim, o trato GI deve ser considerado como um local importante na patogênese de infecções clamidiais e como um reservatório e fonte naturais dos organismos. Pneumonia clamidial tem afetado bezerros sob uma faixa inteira de condições, bem como em fazendas de gado leiteiro. Um sinergismo entre *Chlamydia* e *P. haemolytica* foi demonstrado experimentalmente. Bezerros com pneumonia clamidial são usualmente febris, letárgicos e dispnéicos e têm uma descarga nasal serosa e depois mucopurulenta e uma tosse seca. Bezerros com idade de desmame são afetados mais frequentemente, mas gado mais velho também pode mostrar sinais. A lesão pulmonar aguda é uma pneumonia bronco-

intersticial. As partes anteroventrais dos pulmões são afetadas mas, em casos graves, lobos inteiros podem estar envolvidos. A tosse seca é atribuída à traqueíte. Alterações microscópicas nos pulmões incluem bronquite supurativa e alveolite que progride para hiperplasia pneumocítica do tipo II e espessamento intersticial.

Canpilobacteriose genital bovina é uma doença venérea do gado caracterizada primariamente por morte embriônica precoce, infertilidade, um período de parto prolongado e ocasionalmente aborto. A distribuição é provavelmente no mundo todo. A causa é a bactéria flagelada polar, curvada ou em espiral, gram-negativa, móvel *Campylobacter fetus venerealis* ou *Campylobacter fetus fetus*. Durante muitos anos, acreditou-se que a *C. fetus fetus* (formalmente *C. fetus intestinalis*) era geralmente um organismo intestinal, apenas ocasionalmente causando aborto em gado e não era uma causa de infertilidade. Contudo, foi mostrado que *C. fetus fetus* pode também ser uma causa significativa da síndrome de infertilidade clássica usualmente atribuída à *Campylobacter fetus venerealis*. Existem várias cepas de *C. fetus fetus* e a única forma de determinar se uma cepa é uma causa de infertilidade é testar essa possibilidade em um grupo de novilhas. *Campylobacter* spp são muito sensíveis e são destruídas rapidamente pelo calor, seca e exposição à atmosfera. A menos que cultivadas rapidamente após coleta do animal e crescidas sob condições microaerofílicas ou anaeróbicas, campylobactérias não crescerão. *Campylobacter fetus* é transmitido venereamente e também através de instrumentos contaminados, forragem ou através de inseminação artificial usando sêmen contaminado. Touros individuais variam quanto à sua suscetibilidade à infecção porque alguns se tornam portadores permanentes, enquanto que outros parecem ser resistentes à infecção. Touros também podem transmitir a infecção mecanicamente durante várias horas após copulação com uma vaca infectada. Em vacas, a duração do estado portador também é variável; algumas eliminam a infecção rapidamente, enquanto que outras trazem a *C. fetus* durante ≥ 2 anos. Anticorpos de IgA são dispersos no muco cervical em quantidades significativas em ~50% das vacas durante vários meses após infecção e são diagnosticamente úteis. Embora a maior

parte do trato genital possa estar isenta de infecção quando uma vaca eventualmente concebe, a vagina pode permanecer cronicamente infectada, mesmo durante gravidez. Vacas são sistemicamente normais, mas há um grau variável de endometrite mucopurulenta que causa morte embriônica precoce, fases luteais prolongadas, ciclos de cio irregulares, sangramento repetido e, como um resultado, períodos de parto prolongados. Abortos observados não são comuns. Em rebanhos não tratados intensivamente, a doença pode ser percebida apenas quando exames de gravidez revelam taxas baixas ou marginalmente baixas de gravidez mas, de modo mais importante, grandes variações nas durações de gestação, especialmente quando a doença foi recentemente introduzida no rebanho. Em anos subsequentes, infertilidade está usualmente confinada a novilhas novas e umas poucas vacas suscetíveis. Touros são assintomáticos e produzem sêmen normal.

Leptospirose é uma doença contagiosa de animais, incluindo o homem, causada por várias soro-variedades leptospirais imunologicamente distintas, a maioria das quais é considerada como subgrupos de *Leptospira interrogans*. Infecções podem ser assintomáticas ou causar vários sinais, incluindo febre, icterícia, hemoglobinúria, insuficiência renal, infertilidade, aborto e morte. Após infecção aguda, as leptospiras frequentemente se localizam nos rins ou órgãos reprodutivos e estão dispersos na urina, algumas vezes em grandes números durante meses ou anos. Em virtude do fato de os organismos sobreviverem em águas superficiais durante períodos prolongados, a doença é, frequentemente, trazida pela água. Nos EUA, a doença é primariamente em virtude das soro-variedades *Leptospira hardjo*, *Leptospira pomona* e *Leptospira grippotyphosa*. Contudo, as soro-variedades *Leptospira canicola e Leptospira icterohaemorrhagiae* também foram isoladas. Os bezerros podem ter febre, anorexia e dispneia e, em infecções por *Leptospira pomona*, icterícia, hemoglobinúria e anemia. A temperatura corporal pode se elevar subitamente para 40,5-41 °C. A hemoglobinúria raramente dura mais de 48-72 horas. Icterícia some rapidamente e é seguida por anemia. O número de RBC's começa a aumentar em 4-5 dias e retorna para o normal 7-10 dias depois. Contudo, infecções por *Leptospira hardjo* usualmente não

causam anemia hemolítica, a qual torna o diagnóstico mais difícil. A morbidade e mortalidade são mais altas em bezerros do que em gado adulto. Em gado mais velho, os sinais variam grandemente e o diagnóstico é mais difícil. Infecções enzoóticas por *Leptospira hardjo*, as quais usualmente resultam em leite anormal, são mais óbvias em gado leiteiro do que em gado de corte. Os sinais usualmente estão restritos à produção diminuída de leite e bezerro; uma crise hemolítica pode não ocorrer. O leite é espesso, amarelo e tingido de sangue; ele pode conter coágulos, embora haja pouca evidência de inflamação mamaria. A produção de leite retorna ao normal em 10-14 dias, mesmo na ausência de tratamento. Aborto e natimortos, os quais são comuns em infecções por *Leptospira pomona* e esporádicos em infecções por *Leptospira hardjo*, geralmente ocorrem 3-10 semanas após infecção inicial. Os abortos são mais comuns durante o terceiro trimestre. Uma onda de abortos em um rebanho de criação é frequentemente a primeira indicação de que há leptospirose, porque os sinais iniciais brandos frequentemente passam despercebidos. Em rebanhos endemicamente infectados, abortos ocorrem principalmente em animais mais jovens e são esporádicos ao invés de serem manifestados como ondas de aborto. Os bezerros paridos por vacas previamente infectadas são protegidos pelos anticorpos colostrais durante até 6 meses. Os bezerros geralmente têm uma titulação de anticorpo similar àquela de suas mães no parto. Na forma aguda, anemia, icterícia, hemoglobinúria e hemorragias submucosais são proeminentes. Os rins estão inchados, com hemorragias petequiais e equimóticas multifocais que se tornam pálidas com o tempo. O fígado pode estar inchado, com áreas diminutas de necrose focal. Petéquias em outros órgãos são observadas em casos fulminantes; contudo, nas infecções por *Leptospira hardjo* mais prevalentes, as lesões estão primariamente restritas aos rins.

Brucelose é causada por bactérias do gênero *Brucella* e é caracterizada por aborto, placenta retida e, até um menor grau, orquite e infecção das glândulas sexuais acessórias em machos. A doença em gado, búfalo e bisão é causada quase que exclusivamente por *Brucella abortus*; contudo, *Brucella suis* ou *Brucella melitensis* ocasionalmente está implicada em al-

guns rebanhos de gado. *Brucella suis* não parece ser contagiosa de vaca para vaca. A infecção se dispersa rapidamente e causa muitos abortos em rebanhos não vacinados. Tipicamente, em um rebanho no qual a doença é endêmica, uma vaca infectada aborta apenas uma vez após exposição; as gestações e lactações subsequentes parecem normais. Após exposição, a maioria do gado se torna bacterêmico durante um curto período e desenvolvem aglutininas e outros anticorpos; outros resistente à infecção e um pequeno percentual de vacas infectadas se recupera. Um teste de aglutinação de soro positivo usualmente precede o aborto ou um parto normal, mas pode ser retardado em ~15% dos animais. O período de incubação pode ser variável e está relacionado ao estágio de gestação no momento de exposição. Os organismos estão dispersos no leite de descargas uterinas e a vaca pode se tornar temporariamente estéril. Bactérias podem ser encontradas no útero durante a gravidez, involução uterina e, menos frequentemente, durante um período prolongado no útero não grávido. Disseminação da vagina desaparece grandemente com redução dos fluidos após o parto. Algumas vacas infectadas que abortaram anteriormente dispersaram brucellae do útero em partos normais subsequentes. Os organismos estão dispersos no leite durante um período de tempo variável - na maioria do gado por toda a vida. Transmissão natural ocorre através de ingestão de organismos, os quais estão presentes em grandes números em fetos abortados, membranas fetais e descargas uterinas. O gado pode ingerir alimento e água contaminados ou lamber genitais contaminados de outros animais. Transmissão venérea através de touros infectados para vacas suscetíveis parece ser rara. A transmissão pode ocorrer através de inseminação artificial quando sêmen contaminado com *Brucella* é depositado no útero mas, segundo informações, não quando depositado na parte mediana do cérvix. Brucellae pode entrar no corpo através das membranas mucosas, conjuntivas, feridas ou mesmo pele intacta. Vetores mecânicos (por exemplo, outros animais, incluindo o homem) podem disseminar a infecção. Brucellae foi recuperado de fetos e de estrume que permaneceu em um ambiente gelado durante > 2 meses. Exposição à luz do sol direta mata os organismos dentro de umas poucas ho-

ras. Aborto é a manifestação óbvia. Infecções também podem causar natimortos ou bezerros fracos, placentas retidas e rendimento reduzido de leite. Usualmente, a saúde geral não é prejudicada em abortos não complicados. Vesículas seminais, âmbula, testículos e epidídimos podem estar infectados em touros; portanto, os organismos estão no sêmen. Aglutininas podem ser demonstradas em plasma seminal de touros infectados. Abscessos testiculares podem ocorrer. Infecções de longa duração podem resultar em articulações artríticas em alguns gados.

Actinomyces (Corynebacterium) pyogenes causa aborto esporádico no último trimestre. Raramente, a incidência em rebanho pode atingir níveis enzoóticos (64%). As bactérias estão presentes sobre as membranas mucosas de muitas vacas normais, bem como em descargas uterinas e abscessos. Elas entram na corrente sanguínea e causam uma endometrite e placentite, a qual é difusa com uma cor marrom a marrom avermelhada. O feto usualmente é autodigerido, com pericardite fibrinosa, pleurite ou possível peritonite.

Clostridia são organismos em formato de bastonete, que formam esporos, anaeróbicos, relativamente grandes. Os esporos são ovais, algumas vezes esféricos e são de posição central, subterminal ou terminal. As formas vegetativas de clostridia em fluidos teciduais de animais infectados ocorrem unicamente, em pares ou raramente em cadeias. Diferenciação das várias espécies patogênicas e relacionadas é baseada em características culturais, formato e posição de esporo, reações bioquímicas e a especificidade antigênica de toxinas ou antígenos na superfície. Os habitats naturais dos organismos são o solo e trato intestinal de animais, incluindo o homem. Cepas patogênicas podem ser adquiridas por animais suscetíveis quer através de contaminação por ferimentos ou através de ingestão. As doenças assim produzidas são uma ameaça constante à produção de gado com sucesso em muitas partes do mundo.

Clostridium haemolyticum é um organismo abrigado no solo que pode ser encontrado naturalmente no trato GI de gado. Ele pode sobreviver durante longos períodos em solo contaminado ou nos ossos de carcaças de

animais que tenham sido infectados. Após ingestão, esporos latentes se tornam, por fim, alojados no fígado. O período de incubação é extremamente viável e o início depende da presença de um local de anaerobiose no fígado. Tais ninhos para germinação são mais frequentemente causados por infecção por fascíola, muito menos frequentemente por um alto teor de nitrato na dieta, punção hepática acidental, biópsia hepática ou qualquer outra causa de necrose localizada. Quando condições para anaerobiose são favoráveis, os esporos germinam e as células vegetativas resultantes se multiplicam e produzem β toxina (fosfolipase C), o que causa hemólise intravascular e suas sequelas, incluindo anemia hemolítica e hemoglobinúria. O gado pode ser encontrado morto sem sinais premonitórios. Usualmente, há um início súbito de depressão grave, febre, dor abdominal, dispneia, disenteria e hemoglobinúria. Anemia e icterícia estão presentes em graus variados. Edema do peito do animal pode ocorrer. Os níveis de Hgb e RBC são muito baixos. A duração dos sinais clínicos varia de ~12 horas em vacas prenhes a ~3-4 dias em outro gado. A mortalidade dos animais não tratados é de ~95%. Alguns gados sofrem de ataques subclínicos da doença e, após o que, atuar como portadores imunes. Desidratação, anemia e, algumas vezes, edema subcutâneo estão presentes. Há fluido sanguíneo nas poços abdominal e torácica. Os pulmões não são grandemente afetados e a traqueia contém espuma sanguinolenta com hemorragias na mucosa. O intestino delgado e ocasionalmente o intestino grosso são hemorrágicos; seus conteúdos frequentemente contêm sangue livre ou coagulado. Um enfarte anêmico no fígado é virtualmente patognomônico; ele é ligeiramente elevado, de cor mais clara do que o tecido circundante e delineado por uma zona vermelha-azulada de congestão. Os rins são escuros, friáveis e usualmente salpicados de petéquias. A bexiga contém urina rosa-avermelhada. Após morte, *rigor mortis* se apresenta mais rapidamente do que o usual.

Clostridium chauvoei ocorre naturalmente no trato intestinal dos animais. É provável que ele possa permanecer viável no solo durante muitos anos, embora ele não cresça ativamente ali. Pasto contaminado parece ser uma fonte de organismos. Surtos de "blackleg" têm ocorrido em gado em

fazendas nas quais escavações recentes ocorreram, o que sugere que perturbação do solo pode ativar esporos latentes. Os organismos provavelmente são ingeridos, passam através da parede do trato GI e, após obter acesso à corrente sanguínea, são depositados nos músculos e outros tecidos. Em gado, a infecção "blackleg" é endógena, em contraste ao edema maligno. Lesões se desenvolvem sem qualquer história de feridas, embora contusões ou exercício excessivo possa precipitar alguns casos. Comumente, os animais que contraem "blackleg" são de criações de gado de corte, em excelente saúde, ganhando peso e usualmente os melhores animais de seu grupo. Surtos ocorrem nos quais uns poucos novos casos são encontrados a cada dia durante vários anos. A maioria dos casos ocorre em gado de 6 meses a 2 anos de idade, mas bezerros promissores tão jovens quanto 6 semanas e gado tão velho quanto 10-12 anos podem ser afetados. A doença usualmente ocorre no verão e outono e é incomum durante o inverno. Em ovelha, a doença não está restrita aos jovens e a maioria dos casos segue alguma forma de lesão, tal como cortes ao tosquiar, embarque, remoção de lã ou castração. Usualmente, o início é súbito e uns poucos gados podem ser encontrados mortos sem sinais premonitórios. Debilidade aguda e depressão acentuada são comuns. Inicialmente, há uma febre mas, no momento em que os sinais clínicos são óbvios, a temperatura pode estar normal ou subnormal. Inchaços crepitantes e edematosos característicos se desenvolvem no quadril, ombro, peito, costas, pescoço ou em qualquer parte. A princípio, o edema é pequeno, quente e doloroso. À medida que a doença progride, o inchaço aumenta, há crepitação quando de apalpação e a pele se torna fria e insensível, conforme o suprimento de sangue para a área diminui. Sinais gerais incluem prostração e tremores. Morte ocorre em 12-48 horas. Em alguns gados, as lesões estão restritas ao miocárdio e ao diafragma, sem nenhuma evidência *ante mortem* confiável da lesão localizada.

Clostridium novyi tem sido suspeito, mas ainda não confirmado, como a causa de morte súbita em gado e porcos alimentados com dietas à base de grãos em alto nível e nos quais lesões preexistentes do fígado não foram detectáveis. As toxinas letais e necrosantes (primariamente α toxina)

danificam o parênquima hepático, desse modo, permitindo que as bactérias se multipliquem e produzam uma quantidade letal de toxina. Usualmente, a morte é súbita, sem sinais bem-definidos. Os animais afetados tendem a andar atrás do rebanho, assumem reclinação external e morrem dentro de umas poucas horas. A maioria dos casos ocorre no verão e início do outono, quando infecção pelo fascíola no fígado está em seu máximo. A doença é mais prevalente em ovelhas de 1 a 4 anos de idade e está limitada a animais infectados com fascíolas no fígado. Diferenciação de fascioliase aguda pode ser difícil, mas mortes peragudas de animais que mostram lesões típicas quando de necropsia levantarão a suspeita de hepatite necrótica infecciosa. As lesões mais características são os focos necróticos amarelo-acinzentados no fígado que frequentemente seguem os traços migratórios dos fascíolas jovens. Outros achados comuns são saco pericárdico aumentado com fluido cor de palha e fluido em excesso nas poços peritoneal e torácica. Usualmente, há ruptura extensiva dos capilares no tecido subcutâneo, o que faz com que a pele adjacente se torne preta (consequentemente, o nome comum doença negra).

Clostridium septicum é encontrado no solo e conteúdos intestinais de animais (incluindo o homem) no mundo todo. A infecção ocorre, comumente, através de contaminação de feridas contendo tecido desvitalizado, solo ou algum outro debilitante tecidual. Feridas causadas por acidente, castração, embarque, vacinação sanitária e parto podem se tornar infectadas. Sinais gerais, tais como anorexia, intoxicação e febre alta, bem como lesões locais, se desenvolvem dentro de umas poucas horas a uns poucos dias após lesão de pré-disposição. As lesões locais são inchados moles que se comprimem quando de pressão e se estendem rapidamente em virtude da formação de grandes quantidades de exsudato que se infiltra no tecido conectivo subcutâneo e intramuscular das áreas afetadas. O músculo em tais áreas é marrom escuro a preto. Acúmulos de gás são incomuns. Edema grave da cabeça dos carneiros ocorre após infecção de feridas ocasionadas por brigas. Edema maligno associado a lacerações da vulva no parto é caracterizado por edema acentuado da vulva, toxemia grave e morte em 24-48 ho-

ras. Similaridade à "blackleg" é acentuada e diferenciação feita quando de necropsia não é confiável; confirmação em laboratório é o único procedimento certo. Cavalos e porcos são suscetíveis a edema maligno, mas não "blackleg".

Doença infecciosa causada por *Clostridium sordellii* também é caracterizada por um inchado edematoso não gasoso, não hemorrágico da cabeça, face e pescoço de carneiros jovens. Essa infecção é iniciada em carneiros jovens através de sua transmissão contínua de uns para os outros. Os tecidos subcutâneos contundidos e com pancadas proporcionam condições adequadas para crescimento de clostrídios patogênicos e os surtos na pele oferecem uma oportunidade para sua entrada.

Infecção com *C. perfringens* **tipos A, B e C** causa enterite grave, desinteria, toxemia e alta mortalidade em bezerros jovens. Os Tipos B e C produzem a toxina β altamente necrosante e letal que é responsável por dano intestinal grave. Essa toxina é sensível a enzimas proteolíticas e a doença está associada à inibição de proteólise no intestino. Colostro da porca, o qual contém um inibidor de tripsina, foi sugerido como um fator na suscetibilidade de leitões jovens. O Tipo C também causa enterotoxemia em gado adulto. Em bezerros, há diarreia aguda, desinteria, dor abdominal, convulsões e opistotônus. Morte pode ocorrer em umas poucas horas, mas casos menos graves sobrevivem durante uns poucos dias e recuperação durante um período de vários dias é possível. Enterite hemorrágica com ulceração da mucosa é a principal lesão em todas as espécies. A olho nu, a porção afetada do intestino é rosa-azul profundo e parece, à primeira vista, ser um enfarte associado à torção mesentérica. Esfregaços de conteúdos intestinais podem ser examinados com relação a grandes números de bactérias gram-positivas, em formato de bastonete e infiltrados feitos para detecção de toxina e subsequente identificação através de neutralização com antissoro específico.

Essa enterotoxemia clássica causada por *C. perfringens* **tipo D** raramente ocorre em gado. Ela tem distribuição mundial e pode ocorrer em animais de qualquer idade. A doença têm sido suspeita em vacas de alta

produção que estão amamentando gados de engorda bem nutridos que se alimentam de pasto rico e em síndrome de morte súbita em gado de engorda; contudo, evidência de sustentação em laboratório no último é deficiente. Bezerros agudamente afetados que não morrem mostram mania, convulsões, cegueira e morte em umas poucas horas. Bezerros subagudamente afetados mostram-se debilitados durante uns poucos dias e podem se recuperar.

Toxemia por tétano é causada por uma neurotoxina específica produzida por *Clostridium* ***tetani*** em tecido necrótico. Quase todos os mamíferos são suscetíveis a essa doença. Embora o tétano tenha distribuição no mundo todo, há algumas áreas, tal como a parte norte das Montanhas Rochosas dos EUA, onde o organismo raramente é encontrado no solo e onde o tétano é quase desconhecido. Em geral, a ocorrência de tetani C no solo e a incidência de tétano no homem e cavalos é maior nas partes com fazenda dos vários continentes. Clostridium tetani, um anaeróbio com esporos esféricos terminais, é encontrado no solo e no trato intestinal. Na maioria dos casos, ele é introduzido nos tecidos através de feridas, particularmente feridas por punção profunda, que proporcionam um ambiente anaeróbico adequado.

Infecção por ***Salmonella spp*** pode produzir diarreia em animais de todas as idades, especialmente aqueles que estão estressados, presos muito próximos ou expostos a um alimento ou suprimento de água pesadamente contaminado. Salmonelose é causada por muitas espécies de Salmonelas e caracterizada clinicamente por uma ou mais de três principais síndromes - septicemia, enterite aguda e enterite crônica. A incidência tem aumentado com a intensificação da produção de animais de criação. Bezerros jovens usualmente desenvolvem a forma septicêmica. Gado adulto, desenvolve enterite aguda. Enterite crônica pode se desenvolver ocasionalmente em gado. Animais prenhes podem abortar. Em animais mais velhos, a doença é manifestada por desinteria e toxemia e mortalidade pode ser significativa. Embora muitas outras Salmonella spp possam causar doença, as mais relevantes em gado são ***S. typhimurium***, ***S. dublin*** e ***S. newport***. Embora seus padrões clínicos resultantes não sejam distintos, diferentes espécies de

Salmonelas tendem a diferir quanto à sua epidemiologia. O perfil de plasmídeo e padrões de resistência a fármaco são, algumas vezes, marcadores úteis para estudos epidemiológicos. Fezes de animais infectados podem contaminar alimentos e água, leite, carnes fresca e processada de abatedouros, produtos vegetais e animais usados como fertilizantes ou gêneros alimentícios, pasto e pastagem e muitos materiais inertes. Os organismos podem sobreviver durante meses em áreas quentes úmidas, tais como currais de porcos ou em reservatórios de água, mas sobrevivem menos de 1 semana em estrume de gado composto. Roedores e pássaros silvestres também são fontes de infecção. A prevalência de infecção varia dentre espécies e países e é muito maior do que a incidência de doença clínica, a qual é comumente precipitada por situações estressantes, tais como privação súbita de alimento, transporte, estiagem, inundação, parto e a administração de alguns fármacos.

Outros patógenos gastrointestinais relevantes são ***Cryptosporidium parvum*** e ***Mycobacterium avium paratuberculosis***. Paratuberculose é uma enterite crônica contagiosa caracterizada por diarreia persistente e progressiva, perda de peso, debilitação e eventualmente morte. Ela afeta gado, ovelha, cabras, lhamas, camelos, cervos de criação e outros animais domésticos, exóticos e ruminantes silvestres. Ela também foi reconhecida em coelhos silvestres; cavalos e porcos podem ser infectados experimentalmente. A distribuição é no mundo todo. Existem dados conflitantes sobre o envolvimento do organismo em doença de Crohn, uma enterite crônica em pessoas. Os animais com paratuberculose deverão ser considerados com riscos zoonóticos potenciais até que a situação esteja esclarecida. O organismo causador é ***Mycobacterium avium paratuberculosis***, formalmente conhecido como ***M. paratuberculosis*** ou ***M. johnei.*** Ocasionalmente, outras subespécies de *M. avium* são isoladas dos casos. O organismo é muito resistente e pode sobreviver no pasto durante mais de 1 ano, mas luz do sol, solos alcalinos e estiagem reduzem sua taxa de sobrevivência. Ele está disperso em grandes números nas fezes de animais infectados e a infecção é adquirida através de ingestão de alimento e água contaminados. Introdução

da doença em um rebanho limpo usualmente é através de portadores subclinicamente infectados. A infecção é adquirida precocemente na vida, mas sinais clínicos raramente se desenvolvem no gado < 2 anos de idade. A resistência aumenta com a idade e é improvável que o gado primeiro exposto como adultos se torne infectado. A maioria dos bezerros é infectada tão logo após o nascimento por suas mães contaminadas com fezes de animais infectados ou ao serem alojados em cercados contaminados. O organismo também pode estar presente no colostro e leite de vacas infectadas e infecções intrauterinas também foram descritas. Após ingestão, as bactérias infectam macrófagos na mucosa do intestino delgado inferior e em nódulos linfáticos associados. A maioria dos animais eliminará a infecção através de uma resposta imune precoce célula-mediada que encoraja a atividade microbicida em macrófagos. Em animais suscetíveis, os organismos se multiplicam e provocam uma enterite crônica que leva à doença clínica. Essa pode levar meses a anos para se desenvolver e usualmente está em paralelo com um declínio na imunidade célula-mediada e uma elevação no anticorpo ineficaz no soro. Contudo, disseminação fecal começa antes que os sinais clínicos sejam evidentes. *Mycobacterium avium paratuberculosis* pode ser isolado de fezes, nódulos linfáticos mesentéricos e íleo-cecais, paredes intestinais espessadas e, menos frequentemente, a teta e trato reprodutivo de ambos os sexos.

Criptosporidiose é uma enterocolite de distribuição cosmopolitana causada pelo parasita coccidiano ***Cryptosporidium parvum***. Ele não é hospedeiro-específico e é comum em ruminantes jovens, particularmente bezerros; ele também é encontrado no homem e porcos e é raro em cães, gatos e cavalos. Outros criptosporídios causam doenças em répteis e pássaros. A doença em bezerros, caracterizada por perda de peso e diarreia aquosa, é clinicamente indistinguível de muitas outras causas de diarreia em bezerro. *Cryptosporidium parvum* é um protozoário minúsculo que é transmitido pela via fecal-oral. Oocistos são esporulados (quatro esporozoitos) quando disseminados nas fezes e, portanto, são imediatamente infectivos. O período médio de incubação é de ~4 dias. Bezerros de 1-3 semanas de ida-

de parecem ser mais suscetíveis. Sinais tais como anorexia, perda de peso, diarreia e tenesmo, se assemelham àqueles causados por vários outros patógenos intestinais; contudo, infecções sem sinais podem ocorrer. Criptosporidiose não complicada é raramente fatal. A doença pode ser grave em indivíduos imunocomprometidos. Se doença grave em bezerros é observada, outros agentes de doença ou infecções concorrentes deverão ser descartadas. Embora o *C. parvum* possa infectar virtualmente o trato intestinal inteiro, o intestino delgado distal usualmente é afetado mais gravemente. Infecção em cavalos está limitada ao intestino delgado. Lesões a olho nu podem consistir em mucosa epitelial hiperêmica e conteúdos intestinais amarelados. Microscopicamente, atrofia vilosa branda a grave com organismos esféricos na borda vilosa é evidente. Diferente de *Eimeria* e *Isospora* spp, os quais são parasitas intracelulares, o *C. parvum* é intramembranoso e reside dentro da borda vilosa das células epiteliais intestinais.

Chlamydia psittaci causa aborto esporádico após o quarto mês de gestação, mas usualmente no último trimestre. A chlamydia causa placentite, pneumonia fetal e hepatite. Esfregaços de cotilédones corados podem revelar os organismos; se não, tecidos podem ser cultivados em ovos de galinha embriônicos. Aborto usualmente é esporádico em vacas, mas uma vacina clamidial ovina tem sido usada em gado.

Inflamação da glândula mamária (mastite) é quase sempre em virtude dos efeitos de infecção por patógenos bacterianos ou micóticos. Mastite pode estar associada à infecção ou muitos outros organismos, incluindo *Streptococcus uberis, Streptococcus dysgalactiae, Klebsiella spp. Pseudomonas aeruginosa, Actinomyces pyogenes, Mycoplasma spp, Nocardia asteroides, Serratia, Mycobacterium spp, Clostridium perfringens, Pasteurella spp, levedos e Prototheca spp.*

Dermatomicoses (Dermatofitose) em animais são doenças antropozoonóticas da pele e tecido relacionado. Sintomas clínicos são caracterizados por perda de pêlo na área afetada, hiperemia, descamação e crostas semelhantes a amianto. Inflamação é frequentemente acompanhada por supuração. Dermatomicoses também são frequentemente caracterizadas

por infecção localizada da pele. Dermatomicoses em animais trazem um impacto sócio-econômico substancial. Animais doentes requerem tratamento prolongado e podem disseminar a infecção para animais e seres humanos. Dermatofitoses são causadas por infecções micóticas de *Trichophyton spp.* ou *Microsporum spp.* Causas mais relevantes para o gado são *Trichophyton verrucosum*, *Trichophyton mentagrophytes* ou *Trichophyton sarkisovii.*

Uma infecção do trato respiratório inferior, usualmente resultando em bronquite ou pneumonia, pode ser causada por qualquer um de vários nematoides parasíticos, incluindo *Dictyocaulus viviparus* em gado. Esse parasita do pulmão pertence à superfamília *Trichostrongyloidea* e tem ciclos de vida diretos. O parasita do pulmão em gado é comum no nordeste da Europa e é a causa de surtos graves de "husk" ou "hoose" em gado jovem no pasto. Em virtude do fato de a infecção por *D. viviparus* em gado ser a mais economicamente importante, ela tem sido a mais investigada e muitas das observações provenientes da mesma são aplicáveis a outras espécies. A doença clínica usualmente se desenvolve quando de primeira exposição a larvas infectivas suficientes. Em gado, isso usualmente ocorre durante sua primeira estação no pasto; contudo, um aumento no número de gado mais velho afetado foi reportado. Sinais de infecção por parasita pulmonar oscilam de tosse moderada com taxas respiratórias ligeiramente aumentadas a tosse persistente grave e dificuldade e mesmo insuficiência respiratória. Ganhos de peso reduzidos, rendimentos reduzidos de leite e perda de peso acompanham muitas infecções em gado. Infecções subclínicas patentes podem ocorrer em todas as espécies. Os sinais mais consistentes em gado são taquipineia e tosse.

Tricomoníase é uma doença venérea por protozoário do gado caracterizada primariamente por morte fetal prematura e infertilidade, resultando em intervalos prolongados de gestação. A distribuição provavelmente é mundial. O protozoário causador, *Trichomonas (Tritrichomonas) foetus*, é pireforme e comumente de 10-15 × 5-10 μm, mas há pleomorfismo considerável. Ele pode se tornar esférico quando cultivado em meio artificial. Em sua extremidade anterior, existem três flagelos de cerca do mesmo comprimento

que o corpo do parasita. Uma membrana ondulante se estende através do comprimento do corpo e é limitada por um filamento marginal que continua além da membrana como um flagelo posterior. Embora *T foetus* possa sobreviver ao processo usado para congelamento de sêmen, ele é morto por seca ou altas temperaturas. Trichomonas foetus é encontrado nos tratos genitais do gado. Quando as vacas são cruzadas naturalmente com um touro infectado, 30-90% se tornam infectadas, sugerindo que existem diferenças entre as cepas. Variação nas suscetibilidade à tricomaníase quando de cruzamento também pode existir. Touros de todas as idades podem ficar infectados indefinidamente, mas isso é menos provável em machos mais jovens. Em contraste, a maioria das vacas está livre de infecção dentro de 3 meses após cruzamento. Contudo, a imunidade não é duradoura e reinfecção ocorre. A transmissão também pode ocorrer quando o sêmen de touros infectados é usado para inseminação artificial. O sinal mais comum é infertilidade causada por morte embriônica. Isso resulta em cruzamento repetido e um período de gestação prolongado. Morte fetal e abortos também podem ocorrer, mas não são tão comuns quanto perdas prematuras na gestação. *Trichomonas foetus* foi encontrado em culturas vaginais tomadas tão cedo quanto 8 meses de gestação e, evidentemente, os bezerros vivos podem nascer de mães infectadas. Piometra ocasionalmente se desenvolve após cruzamento.

Neospora caninum é um parasita protozoário intracelular oblíquo que foi anteriormente confundido com *Toxoplasma gondii.* Apenas estágios assexuais são conhecidos e eles se assemelham ao *T gondii.* O ciclo de vida completo de *N caninum* é desconhecido, mas ele pode ser transmitido transplacentalmente em cães, gado, cabras, ovelha e gatos e a subsequente prole pode ser afetada. Taquizoitos têm 5-7 × 1-5 μm, dependendo do estágio de divisão. Eles se dividem através de endodiogenia. Taquizoitos são encontrados em miócitos, células neurais, células dérmicas, macrófagos e outras células. Cistos teciduais de até 100 μm de diâmetro são encontrados em células neurais; a parede do cisto é amorfa e tem até 4 μm de espessura. Os cistos não têm septos e encerram bradizoitos delgados de 7 × 1.5 μm. Em

gado leiteiro, *N caninum* é uma causa principal de aborto em muitos países, particularmente nos EUA. Bezerros podem ser abortados natimortos, nascer abaixo do peso, fracos ou paralisados ou eles podem se tornar paralisados dentro de 4 semanas do nascimento. Encefalite não-suporativa é a principal lesão nos tecidos fetais abortados. Aborto pode ocorrer por toda a gestação e algumas vacas podem abortar novamente; as mães desses bezerros são clinicamente normais.

Babebiose é causada por parasitas protozoários intraeritrocíticos do gênero *Babesia.* Uma ampla faixa de animais domésticos e silvestres e ocasionalmente o homem são afetados pela doença, a qual é transmitida por carrapatos e tem uma distribuição mundial. Duas espécies importantes em gado - *Babesia bigemina* **e** *Babesia bovis* - são dispersas em áreas tropicais e subtropicais e são o foco dessa discussão. Em áreas endêmicas, duas características são importantes na determinação do risco de doença clínica; 1) bezerros têm um grau de imunidade (relacionado a anticorpos derivados do colostro e a idade) que persiste durante ~6 meses e dois) animais que se recuperam de infecções por *Babesia* são imunes durante a vida. Assim, em altos níveis de transmissão por carrapato, todos os bezerros recém-nascidos se tornaram infectados com *Babesia* em torno de 6 meses de idade, mostrando poucos, se algum, sinais clínicos e subsequentemente sendo imunes. Essa situação de estabilidade endêmica pode ser acentuada por uma redução natural (por exemplo, climática) ou artificial (por exemplo, tratamento acaricida) nos números de carrapatos para níveis onde a transmissão de *Babesia* por carrapato para os bezerros é insuficiente para assegurar que todos sejam infectados durante esse período precoce crítico. Outras circunstâncias que podem levar a surtos clínicos incluem a introdução de gado suscetível em áreas endêmicas e a incursão de carrapatos infectados com *Babesia*. Em áreas previamente sem carrapato. Variação de cepa na imunidade foi demonstrada mas provavelmente não é de significância no campo. A doença aguda geralmente dura um curso de ~1 semana. O primeiro sinal é febre (frequentemente 41 °C ou maior), a qual persiste e é acompanhada depois por inapetência, taxa respiratória aumentada, tremores musculares,

anemia, icterícia e perda de peso com hemoglobinemia e hemoglobinúria nos estágios finais. Envolvimento do CNS em virtude de agregação de eritrócitos parasitados nos capilares cerebrais ocorre frequentemente com infecção por *B. bovis*. Constipação ou diarreia pode estar presente. Vacas prenhes frequentemente abortam. Com cepas virulentas de *B. bovis*, uma síndrome de choque hipotensivo, combinada com inflamação não específica generalizada, perturbações da coagulação e estase eritrocítica em capilares, contribuem para patogênese. Com a maioria das cepas de *B. bigemina*, os efeitos patogênicos referem-se mais diretamente à destruição de eritrócito. Os animais que se recuperam da doença aguda permanecem infectados durante uma série de anos com *B. bovis* e durante os poucos meses no caso de *B. bigemina*. Nenhum sinal é evidente durante esse estado de portador. Lesões incluem um baço aumentado e friável; um fígado inchado com uma vesícula biliar aumentada contendo bile granular espessada; rins congestionados de cor escura; e anemia e icterícia generalizadas. A urina é, frequentemente, mas não invariavelmente, vermelha. Outros órgãos, incluindo o cérebro e o coração, podem mostrar congestão ou hemorragias petequiais. A suscetibilidade de criações de gado a infecções por *Babesia* varia; por exemplo, gado Brahman é mais resistente à infecção por *B. bovis* do que as criações Britânicas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é uma neutralização no soro contra NY93/C (BVDV tipo II)

Figura 2 é um ensaio de neutralização no soro contra KE9 (BVDV tipo I)

Figura 3 é um ensaio de neutralização no soro contra NY93/C (BVDV tipo II)

Todas as sequências subsequentes mostram as regiões deletadas indicadas com traços (-), as quais também são numeradas, enquanto que as sequências na Listagem de Sequência em anexo são continuamente numeradas sem as regiões deletadas ou códons de aminoácido.

SEQ ID NO:1 sequência de XIKE-A-cDNA

SEQ ID NO:2	sequência de XIKE-A-NdN-cDNA
SEQ ID NO:3	sequência de XIKE-B-cDNA
SEQ ID NO:4	XIKE-B-NdN-cDNA
SEQ ID NO:5	sequência de aminoácido de XIKE-A
SEQ ID NO:6	sequência de aminoácido de XIKE-A-NdN
SEQ ID NO:7	sequência de aminoácido de XIKE-B
SEQ ID NO:8	sequência de aminoácido de XIKE-B-NdN
SEQ ID NO:9	sequência de aminoácido de XIKE-C-NdN
SEQ ID NO:10	sequência de XIKE-C-NdN-cDNA
SEQ ID NO:11	sequência de XIKE-C-cDNA
SEQ ID NO:12	sequência de aminoácido de XIKE-C

BREVE SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se à vacinas combinadas para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que uma das infecções é causada por BVDV. A vacina combinada, conforme descrito aqui, compreende pelo menos um BVDV atenuado, em que o referido BVDV atenuado compreende uma mutação na sequência de codificação da glicoproteína E^{rns} e pelo menos uma outra mutação na sequência de codificação para N^{pro} a qual, de preferência, leva à inativação combinada da atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns}, além de inativação da atividade de imunomodulação (suposta) que reside em N^{pro}. A invenção também refere-se a métodos para produção de tais vacinas combinadas.

De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções do sistema respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende um BVDV atenuado, conforme descrito aqui, e pelo menos um outro componente ativo imunológico eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Herpes vírus Bovino (BHV), Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), Vírus da Parainfluenza (PI-3), Campylobacter fetus, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira hardjo, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e/ou Leptospira

ponoma. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende um BVDV atenuado conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de BHV, BRSV, PI-3, Campylobacter fetus, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii Leptospira prajitno, Leptospira hardjo (Leptospira hardjo prajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e/ou Leptospira ponoma.

De acordo com uma modalidade mais preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais do sistema respiratório e reprodutivo em gado causadas por BVDV, PI-3, BRSV, IBR e/ou BHV, em que a referida vacina compreende pelo menos um BVDV atenuado conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente ativo imunológico eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por PI-3, BRSV IBR e BHV. De acordo com uma outra modalidade mais preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais do sistema respiratório e reprodutivo em gado causadas por BVDV, PI-3, IBR, BRSV e/ou BHV, em que a referida vacina compreende pelo menos um BVDV atenuado conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de PI-3, IBR, BRSV e/ou BHV.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

DEFINIÇÕES DE TERMOS USADOS NA DESCRIÇÃO:

Antes que as modalidades da presente invenção sejam mencionadas conforme aquelas usadas aqui e nas reivindicações em anexo, as formas no singular "um", "uma", "a" e "o" incluem a referência no plural, a menos que o contexto oriente claramente de outro modo. Assim, por exemplo, referência a "um BVDV" inclui uma pluralidade de tais BVDV, referência à "célula" é uma referência a uma ou mais células e equivalentes das mesmas conhecidas por aqueles habilitados na técnica e assim por diante. A menos que de outro modo definido, todos os termos técnicos e científicos usados aqui têm o mesmo significado conforme comumente compreendido por aqueles habilitados na técnica à qual a presente invenção pertence. Em-

bora quaisquer métodos e materiais similares ou equivalentes àqueles usados aqui possam ser usados na prática ou testagem da presente invenção, os métodos, dispositivos e materiais preferidos são agora descritos. Todas as publicações mencionadas aqui são incorporadas aqui por referência em sua totalidade incluindo, para fins de descrição e descrição das linhagens de células, vetores e metodologias, conforme reportado nas publicações, os quais poderiam ser usados com relação à presente invenção. Nada aqui deve ser construído como uma admissão de que a invenção não se destina a prever tal descrição em virtude de invenção anterior.

O termo "BVDV", conforme usado aqui, refere-se a todos os vírus pertencendo a espécies do vírus da diarreia viral bovina (BVDV) do tipo 1 (BVDV-1) e BVDV do tipo 2 (BVDV-2), incluindo quaisquer subespécies tais como 1a, 1b, 2a, 2,b e semelhantes no gênero *Pestivirus* dentro da família *Flaviviridae* (Heinz e outros, 2000). As cepas de BVDV do tipo 1 mais clássicas e as cepas de BVDV do tipo 2 mais recentemente reconhecidas mostram algumas diferenças distintivas, mas limitadas, nas sequências de aminoácido e nucleotídeo.

"Proteína C" ou "C proteína" ou "C-proteína", conforme usado aqui, refere-se a um componente estrutural do vírion do pestivírus (Thiel e outros, 1991). "Proteína C" é a proteína de núcleo ou capsídeo de pestivírus. O referido termo, dependendo do contexto também pode se referir à "Proteína C" com uma ou várias trocas de aminoácido resultantes de mutação da sequência de codificação de nucleotídeo.

O termo "N^{pro}", conforme compreendido aqui, refere-se à primeira proteína codificada pela rede de leitura aberta viral que se cliva do resto da poliproteína sintetizada (Stark, e outros, J. Virol. 67:7088-7093 (1993); Wiskerchen, e outros, Virol. 65:4508-4514 (1991)). O referido termo, dependendo do contexto, também pode se referir aos aminoácidos de "N^{pro}" restantes após mutação da sequência de codificação de nucleotídeo ou à sequência de nucleotídeo de codificação para a referida proteína em si. "Atividade de protease que reside em N^{pro}" refere-se à atividade de clivagem de polipeptídeo da referida "N^{pro}".

Inativação de N^{pro}, conforme usado aqui, significa a prevenção ou redução considerável da provável atividade de imunomodulação de N^{pro} através de mutação. Em uma modalidade preferida, essa mutação impede ou reduz consideravelmente a interferência de N^{pro} com a indução de uma resposta ao interferon por células infectadas, conforme descrito por Ruggli e outros, (2003). Nesse caso, a inativação de N^{pro} permitiria que a célula montasse uma resposta normal ao interferon.

"Sinal de processamento", conforme usado aqui, refere-se a uma substância que assegura a geração de um N-término funcional da proteína C do pestivírus, de preferência, de BVDV , em particular uma substância selecionada do grupo de ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 e GABA(A)RAP. Também, proteases selecionadas do grupo de Inteína, picornavírus 3C, caridovírus 2A e p15 de vírus da doença hemorrágica em coelhos são compreendidas como "sinais de processamento", conforme usado aqui. Qualquer outro sinal de processamento similar conhecido por aqueles habilitados que assegura a geração de um N-término funcional da proteína C também será compreendido no termo "sinal de processamento".

"E^{rns}", conforme usado aqui, refere-se à glicoproteína E^{rns} a qual representa um componente estrutural do vírion de pestivírus (Thiel e outros, 1991). A E^{rns} carece de uma ancora típica na membrana e é secretada em quantidades consideráveis das células infectadas; essa proteína foi reportada como exibindo atividade de RNase (Hulst e outros, 1994; Schneider e outros, 1993; Windisch e outros, 1996). Deverá ser notado que o termo glicoproteína E0 é frequentemente usado como um sinônimo para glicoproteína E^{rns} em publicações. O referido termo, dependendo do contexto pode também se referir à proteína "E^{rns}" com mutação após mutação da sequência de nucleotídeo de codificação ou à sequência de nucleotídeo de codificação para a referida proteína em si. "Atividade de RNase que reside em glicoproteína E^{rns}" refere-se à atividade de clivagem de RNA da referida 2 da referida glicoproteína, isto é, a capacidade da glicoproteína E^{rns} de hidrolisar RNA. O termo "inativação da atividade de RNase que reside na referida glicoproteína" refere-se à incapacidade ou capacidade reduzida de uma glicoproteína

E^{rns} modificada de hidrolisar RNA quando comparado com o tipo silvestre não modificado da referida glicoproteína E^{rns}.

Inativação de E^{rns}, conforme usado aqui, significa atividade de RNase não significativamente acima do nível medido para células de controle não infectadas em um ensaio de RNase, conforme descrito em Meyers e outros, 1999. "Não significativamente acima do nível medido para células de controle não infectadas em um ensaio de RNase, conforme descrito em Meyers e outros, 1999", significa, por exemplo, que a atividade de RNase é menos do que 150% comparado com as células de controle não infectadas.

Atenuação: "um pestivírus ou partícula de BVDV atenuada", conforme usado aqui, significa que há uma diferença estatisticamente significativa entre a virulência de um pestivírus ou partículas de BVDV atenuadas da presente invenção, em que as referidas partículas virais atenuadas são atenuadas através de um método descrito aqui e um pestivírus do tipo silvestre ou isolados de BVDV dos quais o referido pestivírus ou partículas de BVDV atenuadas tenham sido derivadas, para os parâmetros clínicos predominantes, no caso de BVDV para diarreia, pirexia e letalidade em animais infectados com a mesma dose, de preferência, $6x10^6$ $TCID_{50}$. Assim, as referidas partículas de BVDV atenuadas não causam diarreia, pirexia e letalidade e, assim, podem ser usadas em uma vacina.

"Patógeno bovino", conforme usado aqui, significa um micro-organismo que tem um impacto sobre a saúde do gado.

"Componente ativo imunológico" ou "Componente imunologicamente ativo", conforme usado aqui, significa um componente que induz ou estimula a resposta imune em um animal ao qual o referido componente é administrado. De acordo com uma modalidade preferida, a referida resposta imune é dirigida ao referido componente ou a um micro-organismo compreendendo o referido componente. De acordo com uma outra modalidade preferida, o componente ativo imunológico é um micro-organismo atenuado, incluindo vírus vivo modificado (MLV), um micro-organismo morto ou pelo menos uma parte imunológica ativa de um micro-organismo.

"Parte imunológica ativa de um micro-organismo", conforme u-

sado aqui, significa uma fração contendo proteína, açúcar e/ou glicoproteína de um micro-organismo que compreende pelo menos um antígeno que induz ou estimula a resposta imune em um animal ao qual o referido componente é administrado. De acordo com uma modalidade preferida, a referida resposta imune é dirigida à referida parte imunológica ativa de um micro-organismo ou a um micro-organismo compreendendo a referida parte imunológica ativa.

O termo "vacina", conforme usado aqui, refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo pelo menos um componente imunologicamente ativo que induz a uma resposta imunológica em um animal e possivelmente, mas não necessariamente um ou mais componentes adicionais que intensificam a atividade imunológica do referido componente ativo. Uma vacina pode, adicionalmente, compreender outros componentes típicos de composições farmacêuticas. O componente imunologicamente ativo de uma vacina pode compreender partículas virais completas em sua forma original ou como partículas atenuadas em uma assim denominada vacina viva modificada (MLV) ou partículas inativadas através de métodos apropriados em uma assim denominada vacina morta (KV). Em outra forma, o componente imunologicamente ativo de uma vacina pode compreender elementos apropriados dos referidos organismos (vacinas em subunidade), pelo que esses elementos são gerados através de destruição da partícula inteira ou crescimento de culturas contendo tais partículas e, opcionalmente, subsequentes etapas de purificação que proporcionam a(s) estrutura(s) desejada(s) ou através de processos sintéticos, incluindo uma manipulação apropriada através de uso de um sistema adequado baseado, por exemplo, em bactérias, insetos, mamíferos ou outras espécies, mais opcionalmente subsequentes procedimentos de isolamento e purificação ou através de indução dos referidos processos sintéticos no animal que precisa de uma vacina através de incorporação direta de material genético usando composições farmacêuticas adequadas (vacinação com polinucleotídeo). Uma vacina pode compreender um ou simultaneamente mais de um dos elementos descritos acima. O termo "vacina" conforme compreendido aqui, é uma vacina para uso veterinário compreendendo substâncias antigênicas e é administrada para fins de indu-

ção de uma imunidade específica e ativa contra uma doença provocada por uma infecção microbiológica, de preferência por uma infecção por BVDV. O BVDV conforme descrito aqui, confere imunidade ativa que pode ser transferida passivamente via anticorpos maternos contra os imunogênios que eles contêm e, algumas vezes, também contra organismos antigenicamente relacionados. Uma vacina da invenção refere-se a uma vacina conforme definido acima, em que um componente imunologicamente ativo é um BVDV ou derivado de uma sequência de nucleotídeo que é mais de 70% homóloga à qualquer sequências de BVDV conhecida (senso ou anti-senso).

O termo "vacina viva" refere-se a uma vacina compreendendo um componente de replicação, em particular, um componente de replicação viral ativo.

"Vacina combinada", conforme usado aqui, significa uma vacina que compreende BVDV atenuado conforme descrito aqui junto com uma combinação monovalente, bivalente ou multivalente de componente(s) imunológico(s) ativo(s).

"Infecção microbiológica", conforme usado aqui, significa uma infecção quando causada por um micro-organismo que é patogênico para gado. Tais micro-organismos incluem, mas não estão limitados a, bactérias, vírus, levedos ou fungos, micoplasmas e parasitas.

Um "fragmento" de acordo com a invenção é qualquer subunidade de uma molécula de polinucleotídeo de acordo com a invenção, isto é, qualquer subconjunto. Para DNA, o referido fragmento é caracterizado pelo fato de que ele é mais curto do que o DNA abrangendo o genoma viral de comprimento total.

Uma "variante funcional" da molécula de nucleotídeo, conforme usado aqui, é uma molécula de nucleotídeo a qual possui uma atividade biológica (quer funcional ou estrutural) que é substancialmente similar à molécula de nucleotídeo de acordo com a invenção. O termo "variante funcional" também inclui "um fragmento", "uma variante funcional", "uma variante baseada no código de ácido nucleico degenerativo" ou "um derivado químico". Tal "variante funcional", por exemplo, pode trazer uma ou várias trocas, de-

leções ou inserções de nucleotídeo. A referida variante funcional retém, pelo menos parcialmente, sua atividade biológica, por exemplo, funciona como um clone infeccioso ou uma cepa de vacina ou mesmo exibe atividade biológica aperfeiçoada.

"Possui um atividade biológica que é substancialmente similar" significa, com relação aos pestivírus relacionados, por exemplo, que o referido pestivírus é atenuado da maneira descrita aqui e resulta em um vírus não patogênico adequado para produção de vírus vivo atenuado, o qual perde a capacidade de atravessar a placenta, mas media uma resposta imune após vacinação.

Uma "variante baseada na natureza degenerativa do código genético" é uma variante resultante do fato de que um determinado aminoácido pode ser codificado por vários trios de nucleotídeo diferentes. A referida variante retém pelo menos parcialmente, sua atividade biológica ou mesmo exibe atividade biológica aperfeiçoada.

Uma molécula é "substancialmente similar" à outra molécula se ambas as moléculas têm sequências de nucleotídeo ou atividade biológica substancialmente similares. Assim, dado que duas moléculas possuem uma atividade similar, elas são consideradas variantes conforme esse termo é usado aqui, se a sequência de nucleotídeo não é idêntica e duas moléculas as quais têm uma sequência de nucleotídeo similar são consideradas variantes, conforme esse termo é usado aqui, se sua atividade biológica não é idêntica.

Uma "mutação", conforme usado aqui, refere-se à modificações nas moléculas de ácido nucleico que codificam as proteínas/aminoácidos de acordo com a invenção. As referidas mutações referem-se a, mas não estão limitadas a substituições (substituição de um ou vários nucleotídeos/pares de base), deleções (remoção de um ou vários nucleotídeos/pares de base) e/ou inserções (adição de um ou vários nucleotídeos/pares de base). Conforme usado aqui, mutação pode se referir a uma única mutação ou várias mutações. Portanto, frequentemente, o termo "mutação(ões)" é usado e refere-se a uma única mutação e a várias mutações. As referidas mutações incluem,

mas não estão limitadas a mutações de ponto (mutações de um único nucleotídeo) ou mutações maiores em que, por exemplo, partes das moléculas de ácido nucleico de codificação são deletadas, substituídas e/ou ácidos nucleicos de codificação adicionais são inseridos. As referidas mutações podem resultar em um polipeptídeo expresso modificado em virtude da alteração na sequência de codificação. Tais polipeptídeos modificados são desejados, conforme apresentado na descrição da invenção, conforme apresentado abaixo.

Componentes adicionais para intensificar a resposta imune são constituintes comumente referidos como "adjuvantes", tais como, por exemplo, hidróxido de alumínio, óleos minerais ou outros ou moléculas auxiliares adicionadas à vacina ou geradas pelo corpo após a respectiva indução através de tais componentes adicionais tais como, mas não restrito a, interferon, interleucinas ou fatores de crescimento.

Uma "composição farmacêutica" consiste essencialmente em um ou mais ingredientes capazes de modificar as funções fisiológicas, por exemplo, imunológicas, do organismo ao qual ela é administrada ou de organismos que vivem em ou sobre o organismo. O termo inclui, mas não está restrito a, antibiótico s ou antiparasíticos, bem como outros constituintes comumente usados para obter algum outro objetivo tal como, mas não limitado a, traços de processamento, esterilidade, estabilidade, facilidade de administração da composição através da via interal ou parenteral, tal como a via oral, intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutânea, intradérmica ou outra adequada, tolerância após administração e propriedades de liberação controlada. Um exemplo não limitativo de tal composição farmacêutica fornecido unicamente para fins de demonstração, poderia ser preparado como segue: o sobrenadante de cultura de célula de uma cultura de célula infectada é misturado com um estabilizante (por exemplo, espermidina e/ou BSA (albumina de soro bovino)) e a mistura é subsequentemente liofilizada ou desidratada através de outros métodos. Antes de vacinação, a referida mistura é, então, reidratada em soluções aquosas (por exemplo, solução salina, PBS (solução salina tamponada com fosfato)) ou não aquosas (por exemplo, e-

mulsão oleosa, adjuvante baseado em alumínio).

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

A solução para o problema técnico acima é obtida pela descrição e as modalidades caracterizadas nas reivindicações.

A presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de uma infecção microbiológica em gado, que compreende um BVDV atenuado vivo conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente ativo imunológico para tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios em gado causados por outros agentes infecciosos que não BVDV.

BVDV Atenuado

Foi descrito no WO 99/64604 que o BVDV pode ser atenuado através de introdução de pelo menos uma mutação na sequência de codificação da glicoproteína E^{rns}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) resulta(m) em uma inativação da atividade de Rnase que reside na região do gene de E^{rns}. Além disso, também descobriu-se, surpreendentemente, que o BVDV pode ser mais eficazmente atenuado através de introdução de pelo menos uma mutação na sequência de codificação da glicoproteína E^{rns} e pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro} a qual, de preferência, leva à inativação combinada da atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns}, além de inativação da atividade de imunomodulação que reside em N^{pro} (WO2005/111201). Um efeito de imunomodulação é, em um aspecto, indicado, mas não limitado, à função indicada para um pestivírus de uma maneira exemplificativa por Ruggli e outros (2003). Assim, de acordo com um aspecto a presente invenção proporciona uma vacina combinada que compreende pelo menos um BVDV atenuado tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}. De preferência, em tal BVDV atenuado, a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva a inativação da atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}. O BVDV atenuado, conforme descrito aqui, pode

ser vantajosamente usado em vacinas combinadas para o tratamento e/ou profilaxia de infecções microbiológicas em gado. Surpreendentemente, o BVDV conforme descrito aqui, compreendendo qualquer uma das modificações na região do gene de N^{pro} e E^{rns} são seguras para uso em animais prenhes uma vez que eles não atravessam a placenta. Isso é exemplificado de uma maneira não limitativa par ao BVDV no exemplo 3. Além disso, o BVDV com mutações definidas dentro da N^{pro} e E^{rns}, como uma base para atenuação, permitirá evitar o risco de reversão para uma cepa mais patogênica. Uma outra vantagem das referidas mutações de atenuação repousa em sua unicidade molecular, a qual permite usar as mesmas como rótulos distintivos para um BVDV atenuado e distinguir as mesmas de BVDV do campo. Portanto, em um outro aspecto, a presente invenção proporciona uma vacina combinada que compreende pelo menos um BVDV atenuado tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e pelo menos uma outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}. De preferência, em tal BVDV atenuado, a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação da atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva a inativação da referida N^{pro}. A referida inativação pode ocorrer através de qualquer mutação conhecida por aqueles habilitados na técnica da sequência de codificação de E^{rns} e N^{pro}, em que as mutações são qualquer mutação conforme definido na seção "definições", tais como, deleções, mutações por inserção e/ou mutações por substituição. Mais preferivelmente, a(s) mutação(ões) é(são) deleções, uma vez que a probabilidade de reversão para o tipo silvestre é menor para deleções.

Também, o termo BVDV atenuado ou pestivírus atenuado em geral conforme usado aqui, significa, mas não está limitado a, qualquer BVDV ou pestivírus atenuado tendo pelo menos uma modificação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos uma modificação na sequência de codificação para N^{pro}. A seguir, modalidades específicas de qualquer uma de tais modificações na E^{rns} e/ou N^{pro} são descritas em maiores detalhes. De acordo com um aspecto preferido, o termo BVDV

atenuado ou pestivírus atenuado em geral conforme usado aqui, significa, mas não está limitado a, qualquer BVDV ou pestivírus atenuado tendo pelo menos uma modificação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e pelo menos uma modificação na sequência de codificação para a N^{pro}. Contudo, deve ser compreendido aqui que a presente invenção não estará limitada à modificação específica descrita aqui. Aqueles habilitados na técnica com conhecimento do ensinamento proporcionado com a mesma é capaz de gerar e introduzir outras modificações dentro da glicoproteína E^{rns} e/ou N^{pro} tendo o efeito de atenuação, conforme descrito aqui.

Modificações da E^{rns} de BVDV

Foi mostrado que a glicoproteína E^{rns} forma um homodímero dissulfeto-ligado de cerca de 97 kD, em que cada monômero consiste em 227 aminoácidos, correspondendo aos aminoácidos 268 a 494 da poliproteína de CSFV, conforme descrito por Rumenapf e outros (1993). A sequência do genoma da cepa Alfort/Tubingen de CSFV está disponível na biblioteca de dados do GenBank/EMBL sob o número de acesso J04358; alternativamente, a sequência de aminoácido para a cepa CP7 de BVDV pode ser acessada na biblioteca de dados do GenBank/EMBL (número de acesso U63479); na poliproteína CP7 de BVDV, a proteína E^{rns} corresponde aos resíduos 271 a 497. Duas regiões de aminoácidos são altamente conservadas na glicoproteína E^{rns}, bem como em algumas proteínas RNase-ativas de plantas e fungos (Schneider e outros, 1993). Essas duas regiões são de importância particular para a atividade enzimática de RNase. A primeira região consiste na região nos aminoácidos na posição 295 a 397 (298 a 310 para a cepa cp7 de BVDV) e a segunda região consiste dos aminoácidos na posição 338 a 357 (341 a 360 para a cepa cp7 de BVDV) da referida poliproteína viral, conforme exemplificado para a cepa Alfort de CSFV em Meyers e outros, 1999 (numeração de acordo com a sequência de aminoácido deduzida publicada da cepa Alfort/Tubingen de CSFV (Meyers e outros, 1989)). Os aminoácidos de importância particular para a atividade de RNase conforme mencionado acima não se destinam a estar limitados à posição exata conforme definido para a cepa Alfort/Tubingen de CSFV, mas são simplesmente usados de

uma maneira exemplificativa para destacar os aminoácidos preferidos que estão nessa posição ou correspondem a essa posição em outras cepas, tal como encontrado em BVDV, BDV e pestivírus em geral, uma vez que eles são altamente conservados. Para outros pestivírus que não a cepa Alfort/Tubingen de CSFV, a numeração das posições dos aminoácidos preferidos pode ser diferente, mas um perito no campo de biologia molecular de pestivírus identificará facilmente esses aminoácidos preferidos através do alto grau de conservação dessa sequência de aminoácido e da posição desses motivos no contexto da sequência. Em um exemplo não limitativo em particular, a posição 346 de Alfort/Tubingen de CSFV é idêntica à posição 349 da cepa cp7 de BVDV.

Como uma consequência, a presente invenção se refere, de preferência, a um BVDV de acordo com a invenção, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} está(ão) localizada(s) na sequência de nucleotídeo de codificação correspondendo aos aminoácidos na posição 298 a 310 e/ou posição 341 a 360. De preferência, tal mutação é (os aminoácidos são fornecidos nos símbolos de uma letra; o aminoácido antes do número da posição indica o aminoácido a ser substituído, o aminoácido após o número da posição é o aminoácido substituinte (del indica deleção, por exemplo, H300L, o qual significa que histidina na posição 300 foi substituída por leucina); modificação adequada da glicoproteína E^{rns} são, por exemplo, as substituições/deleções simples: S298G, H300K, H300L, H300R, H300del, W303G, P304del, E305A, C308G, R343G, E345del, W346G, K348A, H349K, H349L, H349del, H349Q, H349SV (mutação de H349S e inserção de V), K348R, W351P, W351G, W351L, W351K, W351H; as substituições/deleções duplas: H300L/H349L, K348del/H349del, H349del/G350del, E345del/H349del, W303G/E305A, H300K/H349K, H300K/H349L e deleções triplas: L299del/H300del/G301del, K348del/H349del/G350del. A numeração é de acordo com a sequência de aminoácido publicada de CP7 de BVDV para todos os mutantes listados acima. Todos os mutantes listados acima foram testados pelo menos como mutantes de BVDV sem mutações na região de N^{pro}. Mutantes adequados

da glicoproteína E^{rns} pestiviral, tal como de BVDV, são proporcionados, por exemplo, pelo WO 99/64604, o qual é incorporado aqui em sua totalidade, deverá ser notado, contudo, que de acordo com uma outra modalidade preferida da presente invenção, pelo menos uma mutação adicional na região de N^{pro}, conforme divulgado em maiores detalhes abaixo, deve estar presente.

Descobriu-se particularmente que deleção ou substituição do resíduo de histidina na posição 349 (BVDV) leva a inativação eficaz de E^{rns} e, portanto, leva à vacinas vivas de BVDV particularmente úteis. A presente invenção demonstra que BVDV são viáveis e codificam uma proteína E^{rns} sem atividade de RNase quando o resíduo de histidina na posição 349 (numeração de acordo com a sequência publicada de CP7 de BVDV (Meyers e outros, 1996b)) é deletado. Assim, de preferência, o BVDV conforme usado na vacina combinada traz uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} tem uma deleção ou substituição no resíduo de histidina na posição 349. Ainda mais especificamente, o sítio ativo putativo da RNase é representado pelas sequências de E^{rns} conservadas SLHGIWPEKICTG (SEQ ID NO 13) e/ou LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW (SEQ ID NO 14) (sequência da proteína New York'93 de 22-2 é fornecida aqui de uma maneira exemplificativa; alterações mínimas podem possivelmente ser encontradas em outras sequências de BVDV, mas a identidade do motivo sempre será óbvia para um perito no campo. Como um exemplo, as sequências de aminoácido correspondentes de CP7 de BVDV-1 serão SLHGIWPEKICTG (SEQ ID NO 13) e/ou LQRHEWNKHGWCNWYNIEPW (SEQ ID NO 15). Assim, de preferência, o BVDV da vacina combinada traz mutação(ões) na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} está localizado na sequência de nucleotídeo que codifica a sequência de E^{rns} conservada SLHGIWPEKICTG (SEQ ID NO 13) e/ou LQRHEWNKHGWCNWFHIEPW (SEQ ID NO 14). Essas sequências representam o sítio ativo putativo da RNase. As sequências SLHGIWPEKIC (SEQ ID NO 16) e RHEWNKHGWCNW (SEQ ID NO 17) do sítio ativo putativo de E^{rns} são ainda mais conservadas através dos pestivírus. Assim, de preferência, o BVDV usado para o preparo de uma vacina

combinada conforme descrito aqui tem pelo menos uma mutação na sequência de codificação da proteína N^{pro} e/ou da glicoproteína E^{rns}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} está(ão) localizada(s) na sequências de codificação de nucleotídeo para a sequência conservada de E^{rns} SLHGIWPEKIC (SEQ ID NO 16) e/ou RHEWNKHGWCNW (SEQ ID NO 15). De preferência, a mutação está localizada em apenas uma das referidas sequências. Assim, o BVDV da vacina combinada descrito aqui tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação da proteína N^{pro} e/ou da glicoproteína E^{rns}, está(ão) localizada(s) na sequência de codificação de nucleotídeo para a sequência conservada de E^{rns} SLHGIWPEKIC (SEQ ID NO 16) e/ou RHEWNKHGWCNW (SEQ ID NO 17). De preferência, tais mutações referem-se a dois aminoácidos diferentes, isto é, são mutações duplas. Assim, as referidas mutações podem ser mutações de 1 a 3 nucleotídeos em diferentes trios que codificam dois aminoácidos. Assim, a invenção também refere-se a uma vacina combinada um BVDV atenuado vivo tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação da proteína N^{pro} e/ou da glicoproteína E^{rns}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} são duas mutações localizadas na sequência de nucleotídeo que codifica a sequência conservada de E^{rns} SLHGIWPEKIC (SEQ ID NO 16) e/ou RHEWNKHGWCNW (SEQ ID NO 17). De preferência, tais mutações referem-se a um único aminoácido. Assim, a referida mutação pode ser mutações de 1 a 3 nucleotídeos em um trio que codifica um aminoácido. Assim, a invenção refere-se também a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas compreendendo um BVDV vivo atenuado tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação da proteína N^{pro} e/ou da glicoproteína E^{rns}, em que uma única mutação está localizada na sequência conservada de E^{rns} SLHGIWPEKIC (SEQ ID NO 16) e/ou RHEWNKHGWCNW (SEQ ID NO 17).

<u>Modificação do gene de N^{pro} de BVDV</u>

Conforme mencionado acima, o BVDV atenuado proporcionado aqui, tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação da glico-

proteína E^{rns} e/ou na sequência de codificação da proteína N^{pro}, em que a referida mutação resulta, de preferência, em inativação da atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns} e/ou na atividade de imunomodulação que reside em N^{pro}. Inativação de N^{pro} é obtida em BVDV da forma especificada descrita em maiores detalhes abaixo, em que entre 0 e todos os aminoácidos de N^{pro} estão presentes; ubiquitina ou LC3 ou outra sequência serve como sinal de processamento (por exemplo, SUMO-1, NEDD8, GATE-16,GABA(A)RAP ou proteases tais como, por exemplo, Inteína, picornavírus 3C, caridovírus 2A, ou p15 de vírus da doença hemorrágica de coelho) estão presentes ou ausentes. No caso em que um sinal de processamento está presente, a sequência de codificação do sinal de processamento é inserida em ou próximo da extremidade C-terminal da proteína de N^{pro} (parte restante). Apenas no caso em que um sinal de processamento está presente, qualquer número de aminoácidos que codifica N^{pro} (= aminoácidos de N^{pro}) pode estar presente. No caso em que nenhuma sequência de sinal de processamento é inserida, o máximo de 12 aminoácidos, de preferência, aminoácidos amino-terminais, de N^{pro} pode estar presente, os aminoácidos restantes tendo de ser deletados. Além disso, outras mutações que não na E^{rns} conforme divulgado acima (pelo menos uma das quais tem de estar presente no BVDV atenuado, conforme descrito aqui), as sequências restantes do BVDV atenuado podem permanecer inalteradas, isto é, sem mutação ou podem também ter mutações próximas da extremidade N-terminal da C-proteína. Uma série de modalidades mais específicas, conforme divulgado abaixo, exemplificam isso.

Assim, o BVDV atenuado da vacina combinada é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_x\text{-}[PS]_y\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que:

$[N^{pro}]$ refere-se à porção N^{pro} da referida poliproteína, em que "x" representa o número de aminoácidos da N^{pro} presentes na poliproteína:

[PS] refere-se a um sinal de processamento selecionado de ubiquitina, LC3, SUMO-1, NEDD8, GATE-16 ou GABA(A)RAP ou proteases tais como, por exemplo, Inteína, picornavírus 3C, caridovírus 2A, ou p15 do vírus da doença hemorrágica de coelho ou qualquer sinal de processamento conhecido por aqueles habilitados na técnica que assegura a geração de uma N-término funcional da C-proteína. "Y" pode ser = 0, o que significa que nenhum sinal de processamento está presente (= PS está ausente) ou "Y" pode ser = 1, o que significa que um sinal de processamento está presente (= PS presente);

[C-term] refere-se ao pestivírus completo, em particular a poliproteína de BVDV completa, exceto quanto a N^{pro}, mas incluindo a (C-proteína de capsídeo e qualquer outra proteína na poliproteína de pestivírus, em particular na poliproteína de BVDV, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. De preferência, a glicoproteína E^{rns} no referido [C-term] tem uma mutação, de modo que a atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns} é inativada. O termo "qualquer outra proteína presente na poliproteína de pestivírus/poliproteína de BVDV" refere-se a E^{rns}, E1, E2, p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B e NS5A, em que a glicoproteína E^{rns} sofreu mutação, de preferência, conforme divulgado aqui (veja acima), de tal forma que a atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns} é inativada. De preferência, o pestivírus em particular o BVDV de acordo com a invenção tem uma C-proteína a qual não sofreu mutação, exceto quanto ao aminoácido na posição glicoproteína, o qual é trocado de D para N. Portanto, esse [C-term*] é o mesmo que o [C-term], mas com uma mutação na posição 2 da C-proteína (N ao invés de D);

se "y" é = 0 (significa que nenhum [PS] presente) então, "x" é 0 a 12 (significa nenhum aminoácido específico de N^{pro} ou 1 a 12 aminoácidos de N^{pro}, de preferência do N-término de N^{pro} estão presentes);

se "y" é = 1 (significa que [PS] presente) então, "x" é 0 a 168; (significa que nenhum aminoácido específico de N^{pro} ou 1 a todos os 168 aminoácidos de N^{pro} , de preferência do N-término de N^{pro} estão presentes).

Também, mais preferivelmente, a(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme

caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_1\text{-}[OS]_0\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima.

Um exemplo específico da mesma é divulgado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela C-proteína e qualquer outra proteína presente na poliproteína, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. Consequentemente, mais preferivelmente o BVDV atenuado conforme descrito aqui é codificado por uma poliproteína conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$M[C\text{-term}].$$

e em que as definições são conforme definidos acima.

Também mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_3\text{-}[PS]_0\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima.

Um outro exemplo específico de um BVDV atenuado é divulgado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela sequência EL de N^{pro} e a C-proteína e qualquer outra proteína presente na poliproteína, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. Consequentemente, mais preferivelmente, o BVDV atenuado conforme descrito aqui é codificado por uma poliproteína conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$MEL\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima.

Também mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codifica-

ção para E^{rns} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_4\text{-}[PS]_0\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima.

Um outro exemplo específico de BVDV é divulgado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela sequência de E^{rns} ELF (SEQ ID NO 18) e a C-proteína e qualquer outra proteína presente na poliproteína, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. Consequentemente, mais preferivelmente, a invenção refere-se a um BVDV em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

MELF-[C-term]

e em que as definições são conforme definidas acima.

Também mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV que é modificado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_6\text{-}[PS]_0\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima.

Um outro exemplo específico de um BVDV atenuado conforme descrito aqui é fornecido abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela sequência de N^{pro} ELFSN (SEQ ID NO 19) e a C-proteína e qualquer outra proteína presente na poliproteína, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. Consequentemente, mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codifica-

ção para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

MELFSN-[C-term]

e em que as definições são conforme definidas acima.

Um outro exemplo específico de um BVDV atenuado conforme descrito aqui é proporcionado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela sequência de N^{pro} ELFSNE (SEQ ID NO 20); ELFSNEL (SEQ ID NO 21); ELFSNELL (SEQ ID NO 22); ELFSNELLY (SEQ ID NO 23); ELFSNELLYK (SEQ ID NO 24); ou ELFSNELLYKT (SEQ ID NO 25) e a C-proteína e qualquer outra proteína presente na poliproteína, incluindo a NS5B carbóxi-terminal. Consequentemente, mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pelas seguintes fórmulas:

MELFSN-[C-term].
MELFSNE-[C-term];
MELFSNEL--[C-term];
MELFSNELL-[C-term];
MELFSNELLY-[C-term];
MELFSNELLYK- [C-TERM]
MELFSNELLYKT- [C-TERM]

e em que as definições são conforme definidas acima.

Também mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_4\text{-}[PS]_0\text{-}[C\text{-term}^*]$$

e em que as definições são conforme definidas acima, exceto quanto ao fato de que a parte amino-terminal da C-proteína é alterada, também conforme descrito acima.

Um outro exemplo específico de BVDV é divulgado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida pela sequência de N^{pro} ELF e na sequência da C-proteína, o aminoácido na posição 2 é trocado de D para N. Portanto, a sequência amino-terminal de C-proteína é SNEGSK (SEQ ID NO 26), ao invés de SDEGSK (SEQ ID NO 27). Consequentemente, mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$MELF\text{-}[C\text{-term}^*],$$

em que, na C-proteína, o aminoácido na posição 2 é trocado de D para N e em que as definições são conforme definidas acima.

Também, mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pela seguinte fórmula:

$$[N^{pro}]_x\text{-}[PS]_1\text{-}[C\text{-term}]$$

e em que as definições são conforme definidas acima,

e em que PS é qualquer um dos PS divulgados acima e, mais preferivelmente, selecionado do grupo consistindo de ubiquitina ou LC3.

Um outro exemplo específico de BVDV é divulgado abaixo, em que a metionina N-terminal é seguida por qualquer 21 ou 28 aminoácidos de N^{pro}, ubiquitina ou LC3 e a C-proteína. Consequentemente, mais preferivel-

mente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pelas seguintes fórmulas:

$[N^{pro}]_{22}$-[PS]$_1$-[C-term] em que, de preferência, o PS é ubiquitina ou LC3 ou

$[N^{pro}]_{29}$-[PS]$_1$-[C-term] em que, de preferência, o PS é ubiquitina ou LC3.

Ubiquitina é uma proteína celular altamente conservada bem conhecida de 76 aminoácidos. Dentre outras funções, a ubiquitina exerce um papel chave no catabolismo de proteína, uma vez que conjugação com ubiquitina pode tornar uma proteína para degradação via o proteassoma. Ubiquitina conjugada com ou fundida a outras proteínas via a glicina carbóxi-terminal pode ser clivada através de proteases celulares ubiquitina-específicas. Assim, fusão de uma proteína ao carbóxi-término de ubiquitina usualmente resultará em clivagem proteolítica definida da proteína de fusão em seus componentes quando expressa dentro de uma célula.

LC3 (cadeia leve 3 de proteínas microtúbulo-associadas) representa uma proteína celular de 125 aminoácidos que serve a uma variedade de funções (comprimento fornecido para a LC3 bovina. Recentemente, um papel fundamental da proteína em autofagia foi definido. Durante esse processo, LC3 é ativada através de clivagem carbóxi-terminal. Desse modo, um novo carbóxi-término é gerado que consiste em glicina. LC3 é, então, conjugada via a glicina carbóxi-terminal, à fosfatidil etanolamina presente nas membranas de vesículas autofágicas. Em virtude desse processo, uma proteína fundida ao carbóxi-término de LC3 será clivada através de uma protease celular em uma posição definida.

Também mais preferivelmente, a invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina compreende um BVDV atenuado

que é modificado nas regiões de codificação da E^{rns} conforme descrito acima e/ou na N^{pro}, em que a(s) referida(s) mutação(ões) na sequência de codificação para N^{pro} leva(m) a uma poliproteína codificada, conforme caracterizado pelas seguintes fórmulas selecionadas do grupo de:

$[N^{pro}]_2$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, ME-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_5$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFS-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_7$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNE-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_8$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNEL-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_9$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNELL-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_{10}$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNELLY-$[PS]_y$-[C-term];

$[N^{pro}]_{11}$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNELLYK-$[PS]_y$-[C-term]; e

$[N^{pro}]_{12}$-$[PS]_y$-[C-term] e, de preferência, MELFSNELLYKT-$[PS]_y$-[C-term]

e em que as definições são conforme definidas acima. As modalidades preferidas divulgadas referem-se ao BVDV.

Mais preferivelmente, y é 0 (nenhum PS presente).

Mutantes duplos de E^{RNS} N^{pro} de BVDV adequados incluem aqueles listados na tabela abaixo:

Tabela: Mutantes duplos de E^{Rns} N^{pro} de BVDV:

Modificação de E^{RNS}	Modificação de N^{Pro}
S298G	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL- MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300K	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- U MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300L	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
W303G	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
P304del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFS-NELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFS-NELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFS-NESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLS-DEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKS-DEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-

Modificação de E^{RNS}	Modificação de N^{Pro}
E305A	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
C308G	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
R343G	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
E345del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
W346G	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
K348A	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-

Modificação de E^{RNS}	Modificação de N^{Pro}
K348R	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349K	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349L	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349Q	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349SV (mutação H349S e inserção de V)	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-

Modificação de E^{RNS}	Modificação de N^{Pro}
W351P	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
W351K	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300L/H349L	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300K/H349K	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H300K/H349L	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
W303G/E305A	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-

Modificação de E^{RNS}	Modificação de N^{Pro}
K348del/ H349del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
E345del/ H349del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
H349del/ G350del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
L299del/ H300del/ G301del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-
L299del/ H300del/ G301del	ME-, MEL-, MELF-, MELFSN-, MELFSNEL-, MELFSNELL-, MELFSNELLY-, MELFSNELLYK- ou MELFSNELLYKT-, MESDEGSK-, MELFSSDEGSK-, MELFSNESDEGSK-, MELFSNELSDEGSK-, MELFSNELLSDEGSK-, MELFSNELLYSDEGSK-, MELFSNELLYKSDEGSK-, MELFSNELLYKTSDEGSK-

As mutações N^{pro} são definidas por suas sequências amino terminais restantes. Por exemplo, mutante MELF significa que a região de codificação de N^{pro} é completamente deletada, exceto quanto aos aminoácidos amino terminais de MELF.

De acordo com uma modalidade da presente invenção, o BVDV atenuado da vacina combinada conforme proporcionado aqui é um BVDV do

tipo 1. De preferência, o BVDV atenuado é baseado em uma das seguintes cepas de BVDV do tipo 1: NADL, Osloss, SD-1, CP7 ou KE9, em que cada uma das cepas compreende pelo menos uma das mutações em E^{rns} e/ou N^{pro} conforme descrito acima e, de preferência, pelo menos um dos mutantes duplos dentro da região de E^{rns} e N^{pro} conforme listado na tabela acima. De acordo com uma outra modalidade, o referido BVDV atenuado da vacina combinada conforme proporcionado aqui é um BVDV do tipo 2. De preferência, o BVDV atenuado é baseado em um das seguintes cepas de BVDV do tipo 2: 890, C413, ou New York'93C, em que cada uma das cepas compreende pelo menos uma das mutações em E^{rns} e/ou N^{pro} conforme descrito acima e, de preferência, pelo menos um dos mutantes duplos dentro da região de E^{rns} e N^{pro} conforme listado na tabela acima.

BVDV-1 e BVDV-2 são diferenciados de acordo com as características de suas sequências genômicas (Heinz e outros, 2000 e referências no mesmo). BVDV-1, conforme divulgado aqui, pode ser usado na fabricação de uma composição para uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 1 em estoques de criação de gado, em vacas prenhes e na indução de proteção fetal contra infecção por BVDV do tipo 1 em vacas prenhes. Surpreendentemente, um BVDV-2 conforme divulgado aqui pode ser usado na fabricação de uma vacina combinada para uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 1 em estoques de criação de gado. Em particular, a invenção refere-se ao uso de um BVDV do tipo 2, conforme descrito aqui, na fabricação de uma vacina combinada para uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 1 em vacas prenhes. De preferência, o BVDV do tipo 2, conforme proporcionado aqui, pode ser usado na fabricação de uma vacina combinada para uso na indução de proteção fetal contra infecções por BVDV do tipo 1 em vacas prenhes. Surpreendentemente também, um BVDV-1, conforme divulgado aqui, pode ser usado na fabricação de uma vacina combinada para uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 2 em estoques de criação de gado. Em particular, a invenção refere-se ao uso de um BVDV do tipo 1, conforme descrito aqui, na fabricação de uma vacina combinada para

uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 2 em vacas prenhes. De preferência, o BVDV do tipo 1 de acordo com a invenção pode ser usado na fabricação de uma vacina combinada para uso na indução de proteção fetal contra infecções por BVDV do tipo 2 em vacas prenhes.

Mais preferido é o uso de BVDV do tipo 1 e do tipo 2 em combinação para a fabricação das vacinas combinadas descritas aqui para uso na prevenção e/ou tratamento de infecções por BVDV do tipo 1 e/ou do tipo 2 em estoques de criação de gado, em vacas prenhes e na indução de proteção fetal contra infecções por BVDV do tipo 1 e/ou do tipo 2 em vacas prenhes. Assim, de preferência, as vacinas combinadas proporcionadas aqui compreendem um ou mais BVDV atenuados do tipo 1 e do tipo 2, conforme descrito acima. Por exemplo, as vacinas combinadas proporcionadas aqui compreendem um BVDV atenuado do tipo 1 e do tipo 2, baseado nas cepas: NADL/890; NADL/C413; NADL/NewYork'93/C; CP7/890; CP7/C413; CP7/NewYork'93/C; KE9/890; KE9/C413; KE9/NewYork'93/C, em que cada uma das cepas compreende pelo menos uma das mutações em E^{rns} e/ou N^{pro} conforme descrito acima e, mais preferivelmente, pelo menos um dos mutantes duplos dentro da região de E^{rns} e N^{pro} , conforme listado na tabela acima. Mais preferivelmente, qualquer uma das vacinas combinadas proporcionadas aqui pode incluir um ou mais dos subtipos de BVDV atenuado do tipo 1 e um ou mais dos subtipos de BVDV-2 atenuado, por exemplo, um ou mais BVDV atenuados dos subtipos 1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h e semelhantes e um ou mais BVDV atenuados dos subtipos 2a, 2b e semelhantes. Mais preferida é uma vacina combinada compreendendo BVDV atenuado dos subtipos 1a, 1b e 2a. Assim, de acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, a frase "BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2)" inclui, mas não está limitado a combinações de dois vírus de BVD compreendendo um ou mais BVDV atenuados do tipo 1, de preferência do subtipo 1B e um ou mais BVDV atenuados do tipo 2, de preferência do subtipo 2a. De acordo com uma outra modalidade da presente invenção, a frase "BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2)" inclui, mas não está limitada a, combinações de vírus BVD

compreendendo um ou mais "BVDV atenuados do subtipo 1a, um ou mais BVDV atenuados do subtipo 1b e um ou mais BVDV atenuados do tipo 2, de preferência do subtipo 2a.

Se mais de um BVDV atenuado é usado nas vacinas combinadas conforme descrito aqui, cada um dos BVDV atenuados sofrerá mutação no mesmo sítio genômico da E^{rns} e/ou N^{pro}, de modo que nenhum dos BVDV atenuados pode se recombinar com qualquer um dos outros para eliminar as mutações, as quais são essenciais e responsáveis pela atenuação dos vírus. Por exemplo, se BVDV do tipo 1a com uma das seguintes mutações em E^{rns} é usado: H349K, H349L, H349del, H349Q, H349SV (mutação H349S e inserção de V) um BVDV do tipo 1b e/ou do tipo 2 deverá ser usado, o qual sofreu uma mutação no mesmo sítio da E^{rns} isto é, na posição 349 ou na posição de aminoácido a qual corresponde à posição 349 de BVDV do tipo 1, de forma a evitar reversão de BVDV do tipo 1 ou do tipo 2. Esse princípio também se aplica a qualquer mutação dentro da região de N^{pro}. Assim, de acordo com uma modalidade preferida da presente invenção, a frase "BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2)" inclui, mas não está limitado a, combinações de vírus BVDV compreendendo um ou mais BVDV atenuado do tipo E^{rns} e um ou mais BVDV atenuados do tipo 2, em que cada um dos BVDV atenuados sofre mutação no mesmo sítio genômico da E^{rns} e/ou da N^{pro}, de modo que nenhum dos BVDV atenuados pode se recombinar com quaisquer um dos outros para eliminar as mutações dentro da E^{rns} e N^{pro} , as quais são essenciais e responsáveis pela atenuação dos vírus. De acordo com outra modalidade da presente invenção, a frase "BVDV atenuado (tipo 1 e/ou 2)" inclui, mas não está limitado a, uma combinação de vírus BVD compreendendo um ou mais "BVDV atenuados do subtipo 1a, um ou mais BVDV atenuados do subtipo 1b e um ou mais BVDV atenuados do tipo 2, de preferência do subtipo 2a", em que cada um dos BVDV atenuados sofre mutação no mesmo sítio genômico da E^{rns} e/ou da N^{pro} , de modo que nenhum dos BVDV atenuados pode se recombinar com quaisquer dos outros para eliminar as mutações dentro da E^{rns} e/ou da N^{pro} , as quais são essenciais e responsáveis pela atenuação dos vírus.

Preparo de BVDV atenuado

Outro aspecto importante da invenção é um método para atenuação de um pestivírus, caracterizado pelo fato de que pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro} é gerada no genoma do BVDV.

De acordo com uma modalidade mais preferida, o referido método compreende as etapas:

a) transcrição reversa de uma sequência de nucleotídeo de pestivírus do tipo silvestre em um cDNA;

b) clonagem do referido cDNA;

c) introdução de mutações selecionadas do grupo de deleções, mutações por inserção e/ou mutações por substituição no referido cDNA, em que as referidas mutações estão localizadas na sequência de codificação que codifica a glicoproteína E^{rns} e/ou a protease N^{pro};

d) incorporação do cDNA em um plasmídeo ou em um vírus de DNA capaz de direcionar a transcrição de cDNA de BVDV em RNA *in vitro* ou quando de infecção de células adequadas.

Com relação ao método para atenuação de um BVDV de acordo com a invenção, o referido método preferido compreende as etapas de:

a) transcrição reversa de uma sequência de nucleotídeo de pestivírus do tipo silvestre em um cDNA;

b) clonagem do referido cDNA;

c) introdução de mutações selecionadas do grupo de deleções, mutações por inserção e/ou mutações por substituição no referido cDNA, em que as referidas mutações estão localizadas na sequência de codificação que codifica a glicoproteína E^{rns} e/ou a protease N^{pro};

d) incorporação do cDNA em um plasmídeo ou em um vírus de DNA capaz de direcionar a transcrição de cDNA de BVDV em RNA *in vitro* ou quando de infecção de células adequadas.

Existem várias sequências de nucleotídeo conhecidas na técnica, as quais representam a base para a produção de uma molécula de poli-

nucleotídeo que codifica um BVDV atenuado conforme descrito aqui, tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação de N^{pro} e/ou pelo menos uma na sequência de codificação de glicoproteína E^{rns}, em que as referidas mutações resultam em uma inativação combinada da atividade de RNase que reside na glicoproteína E^{rns} e na inativação da atividade de imunomodulação que reside em N^{pro}. Exemplo de sequências de ácido nucleico do tipo silvestre de várias cepas de BVDV são listados abaixo:

Vírus da diarreia viral bovina 1

Cepa NADL	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [M31182]
Cepa Osloss	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [M96687]
Cepa SD-1	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [M96751]
Cepa CP7	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [U63479]
Cepa KE9 (SEQ ID NO:1)	

Vírus da diarreia viral bovina 2

Cepa 890	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [U18059]
Cepa C413	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [AF002227]
Cepa NewYork'93/C	Nº de Acesso ao NCBI GenBank [AF502399]

As mutações/modificações referentes às sequências de codificação de N^{pro} e E^{rns} são descritas acima em maiores detalhes. Tendo essa informação, aqueles habilitados na técnica são capazes de realizar a fabricação de qualquer ácido polinucleico/polinucleotídeo que codifica um BVDV atenuado conforme proporcionado aqui. Métodos moleculares para introdução de uma mutação em uma sequência de polinucleotídeo, bem como a clonagem e amplificação do referido polinucleotídeo com mutação são proporcionados, por exemplo, por Sambrook e outros 1989 ou Ausubel e outros 1994.

Mais preferivelmente, o BVDV do tipo silvestre o qual tem de sofrer mutação conforme divulgado aqui corresponde à sequência de aminoácido SEQ ID No. 5 (denominada XIKE A) ou é uma variante funcional da mesma. Mais preferivelmente também, o BVDV tem uma mutação em N^{pro}, conforme descrito aqui, correspondendo à sequência de aminoácido SEQ ID No. 6 (denominada XIKE-A-NdN) ou é uma variante funcional da mesma. De

preferência, tal variante funcional é pelo menos 65% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. A nível de aminoácido, homologias são muito próximos de: BVDV-1/-BVDV-1: 93%; BVDV-1/-BVDV-2: 84%; BVDV-2/-BVDV-2: 98%. Portanto, mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ou 90% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. Mais preferivelmente também, tal variante funcional é pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ou 98% homóloga à sequência de aminoácido divulgado aqui. Mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 99% ou 99,9% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui.

Mais preferivelmente também, o BVDV atenuado conforme descrito aqui tem uma mutação em E^{rns}, a qual tem uma deleção do códon que codifica histidina 349 (denominada XIKE-B), ou é uma variante funcional da mesma. Mais preferivelmente também, o BVDV atenuado tem uma mutação em E^{rns} e/ou uma mutação em N^{pro}, conforme descrito aqui, em que o códon que codifica histidina 349 de E^{rns} é deletado e também a região de codificação de N^{pro} completa é deletada, exceto quanto aos códons 1 a 4, assim, os aminoácidos MELF de N^{pro} permanecem. O referido mutante duplo corresponde à sequência de aminoácido SEQ ID No. 8 (denominada XIKE-B-NdN) ou é uma variante funcional da mesma. De preferência, tal variante funcional é pelo menos 65% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. Mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ou 90% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. Mais preferivelmente também, tal variante funcional é pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ou 98% homóloga à sequência de aminoácido divulgado aqui. Mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 99% ou 99,9% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui.

Mais preferivelmente também, o BVDV de acordo com a invenção tem uma mutação em E^{rns} de acordo com a invenção, a qual tem uma

substituição do códon que codifica histidina 300 pelo códon que codifica leucina (denominada XIKE-C), ou é uma variante funcional da mesma. Mais preferivelmente também, o BVDV de acordo com a invenção tem uma mutação em E^{rns} e uma mutação em N^{pro} de acordo com a invenção, em que o códon que codifica histidina 300 é substituído pelo códon que codifica leucina e também a região de codificação de N^{pro} completa é deletada, exceto quanto aos códons 1 a 4, assim, os aminoácidos MELF de N^{pro} permanecem. O referido mutante corresponde à sequência de aminoácido SEQ ID No. 10 (denominada XIKE-C NdN) ou é uma variante funcional da mesma. De preferência, tal variante funcional é pelo menos 65% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. Mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89% ou 90% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui. Mais preferivelmente também, tal variante funcional é pelo menos 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% ou 98% homóloga à sequência de aminoácido divulgado aqui. Mais preferivelmente, tal variante funcional é pelo menos 99% ou 99,9% homóloga à sequência de aminoácido divulgada aqui.

Parceiros de combinação

Conforme descrito acima, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que referida vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito acima e pelo menos um outro componente imunológico ativo para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por um outro patógeno bovino que não o BVDV. Conforme mencionado acima a vacina combinada compreende, de preferência, BVDV atenuado do tipo 1 e BVDV do tipo 2, ambos tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva a inativação da referida N^{pro}. Ainda mais

preferivelmente, cada um dos BVDV atenuados sofre mutação no mesmo sítio genômico da E^{rns} e/ou da N^{pro}, de modo que nenhum dos BVDV atenuados pode se recombinar com qualquer uns dos outros para eliminar as mutações dentro da E^{rns} e/ou da N^{pro}, as quais são essenciais e responsáveis pela atenuação dos vírus. Ainda mais preferivelmente, a vacina combinada compreende BVDV atenuado do tipo 1 e BVDV do tipo 2, ambos tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva a inativação da referida N^{pro}. Mais preferivelmente, cada um dos BVDV atenuados sofre mutação no mesmo sítio genômico da E^{rns} e da N^{pro}, de modo que nenhum dos BVDV atenuados pode se recombinar com qualquer uns dos outros para eliminar as mutações dentro da E^{rns} e/ou da N^{pro}, as quais são essenciais e responsáveis pela atenuação dos vírus.

Outros patógenos bovinos relacionados que não BVDV incluem, mas não estão limitados a: i) patógenos de origem viral, tais como Vírus da Parainfluenza-3 (PI-3), Vírus da Rinotraqueíte Bovina Infecciosa (IBR), Vírus Sincicial respiratório bovino (BRSV), Herpesvírus bovino (BHV), Rotavírus bovino (BRV), Enterovírus bovino (BEV), Coronovírus bovino (BCV), Raiva bovina (BR), Parvovírus Bovino (PPV) e Adenovírus e Astrovírus; ii) patógenos de origem bacteriana, tais como Mannheimia haemolytica (formalmente Pasteurella haemolytica), Pasteurella multocida, Haemophilus somnus (Histophilus ovis e Haemophilus agni), Actinomyces (Corynebacterium), Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis e Campylobacter fetus fetus (formalmente C fetus intestinalis), Leptospira interrogans, Leptospira pomona e Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Brucella abortus, Brucella suis e Brucella melitensis, Listeria monocytogenes, Chlamydia psittaci, Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium haemolyticum, Clostridium novyi, Clostridi-

um sordellii, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Moraxella bovis, Klebsiella spp, Klebsiella pneumoniae, Salmonella typhimurium; Salmonella newport, Mycobacterium avium paratuberculosis, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae e Streptococcus uberus iii) patógenos de outra origem, tais como Mycoplasma dispar, Mycoplasma bovis e Ureaplasma spp., Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum (formalmente Toxoplasma gondii), Cryptsporidium parvum, Cryptsporidium hominis, Babesia bigemina e Babesia bovis e Dictyocaulus viviparous (Doença do parasita do pulmão).

Assim, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a referida vacina compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2), conforme descrito aqui, e um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas pelo vírus da Parainfluenza-3 (PI-3), Vírus da Rinotraqueíte Bovina Infecciosa (IBR), Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), Herpesvírus bovino (BHV), Rotavírus bovino (BRV), Enterovírus bovino (BEV), Coronovírus bovino (BCV), Raiva bovina (BR), Parvovírus bovino (PPV), Adenovírus Astrovírus, Mannheimia haemolytica (formalmente Pasteurella haemolytica), Pasteurella multocida, Haemophilus somnus (Histophilus ovis e Haemophilus agni), Actinomyces (Corynebacterium), Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis e Campylobacter fetus fetus (formalmente C fetus intestinalis), Leptospira interrogans, Leptospira pomona e Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Brucella abortus, Brucella suis e 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, Cryptsporidium parvum, Cryptsporidium hominis, Staphylococcus aureus, Streptococ-

cus dysgalactiae, Streptococcus uberus, Mycoplasma spp, Mycoplasma dispar, Mycoplasma bovis e Ureaplasma spp., Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum (formalmente Toxoplasma gondii), Babesia bigemina e Babesia bovis e Dictyocaulus viviparous (Doença do parasita do pulmão).

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a referida vacina compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de vírus da Parainfluenza-3 (PI-3), Vírus da Rinotraqueíte Bovina Infecciosa (IBR), Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), Herpesvírus bovino (BHV), Rotavírus bovino (BRV), Enterovírus bovino (BEV), Coronovírus bovino (BCV), Raiva bovina (BR), Parvovírus Bovino (PPV), Adenovírus Astrovírus, Mannheimia haemolytica (formalmente Pasteurella haemolytica), Pasteurella multocida, Haemophilus somnus (Histophilus ovis e Haemophilus agni), Actinomyces (Corynebacterium), Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis e Campylobacter fetus fetus (formalmente C fetus intestinalis), Leptospira interrogans, Leptospira hardjo, Leptospira pomona e Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Brucella abortus, Brucella suis e 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, Cryptsporidium parvum, Cryptsporidium hominis, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus uberus, Mycoplasma spp, Mycoplasma dispar, Mycoplasma bovis e Ureaplasma spp., Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum (formalmente Toxoplasma gondii), Babesia bigemina e Babesia bovis e Dictyocaulus viviparous (Doença do parasita do pulmão)

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR [combo 001]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR [combo 002]. De acordo com uma modalidade preferida, o antígeno de IBR é um vírus vivo modificado [combo 003]. De acordo com uma outra modalidade, a vacina combinada de BVDV atenuado e IBR contém um antibiótico, por exemplo, neomicina, para conservação [combo 004].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por PI-3 [combo 005]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de PI-3 [combo 006].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por BRSV [combo 007]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de BRSV [combo 008].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por BHV [combo 009]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de BHV [combo 010].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e PI-3 [combo 011]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR e PI-3 [combo 012].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e BRSV [combo 013]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR e BRSV [combo 014].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e

BHV [combo 015]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR e BHV [combo 016].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por PI-3 e BRSV [combo 017]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de PI-3 e BRSV [combo 018].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por PI-3 e BHV [combo 019]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de PI-3 e BHV[combo 020].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e BRSV [combo 021]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e BRSV [combo 022]. De preferência, todos os antígenos virais são vírus vivos modificados [combo 023]. De acordo com uma outra modalidade da referida vacina combinada, os an-

tígenos IBR e PI-3 são vírus vivos modificados e o antígeno BRSV é um vírus morto [combo 024]. De acordo com uma outra modalidade da referida vacina combinada, os antígenos IBR, PI-3 e são vírus mortos [combo 025].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, BRSV e BHV [combo 026]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, BRSV e BHV [combo 027].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por PI-3, BRSV e BHV [combo 028]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de PI-3, BRSV e BHV [combo 029].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e BHV [combo 030]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e BHV [combo 031].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado

contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e BHV [combo 032]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e BHV [combo 033].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por H. somnus [combo 034]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de H. somnus [combo 035].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e H. somnus [combo 036]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de H. somnus [combo 037].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3

e H. somnus [combo 038]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e H. somnus [combo 039].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e H. somnus [combo 040]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e H. somnus [combo 041]. De preferência, todos os antígenos virais são vírus vivos modificados. De acordo com uma outra modalidade da referida vacina combinada, os antígenos de IBR e PI-3 são vírus vivos modificados, enquanto que o antígeno de BRSV é um vírus morto [combo 038]. De acordo com uma outra modalidade da referida vacina combinada, os antígenos de IBR, PI-3 e BRSV são vírus mortos [combo 042]. De acordo com uma outra modalidade, qualquer uma das referidas vacinas combinadas, de preferência a vacina combinada que compreende IBR morto, PI-3 morto e BRSV morto como antígenos, contém neomicina e timerosal como conservantes [combo 043].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções virais dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV e H. somnus [combo 044]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BHV

e H. somnus [combo 045].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona. [combo 046]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de pelo menos uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 047].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona. [combo 048]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR

e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 049].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e Leptospira pomona [combo 050]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, de preferência um vírus vivo modificado e Leptospira pomona bacterin [combo 51].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 052]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptos-

pira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 053].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae e Leptospira pomona [combo 054]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo, Leptospira icterohaemorrhagiae e Leptospira pomona [combo 055].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 056]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 057].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae e Leptospira pomona [combo 058]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae e Leptospira pomona [combo 059]. De acordo com uma modalidade preferida, os antígenos virais são vírus mortos e os antígenos bacterianos são bacterinas [combo 060]. De preferência, as referidas vacinas combinadas conforme descrito nesse parágrafo ainda contêm neomicina e timerosal como conservantes [combo 061].

De acordo com uma outra modalidade, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui, vírus vivos modificados de IBR, PI-3, BRSV e bacterina de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae e Leptospira pomona [combo 062]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a vacina combinada descrita nesse parágrafo compreende neomicina como um conservante [combo 063].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3,

BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona. [combo 064]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 065].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 066]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 067].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 068]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada

compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 069].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 070]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 071].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e H. somnus [combo 072]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e H. somnus [combo 073].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo

menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 074]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 075].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjo prajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e H. somnus [combo 076]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo, Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e H. somnus [combo 077].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 078]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou

mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e H. somnus [combo 079].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 080]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 081].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira Icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e Campylobacter fetus [combo 082]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira Icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona e Campylobacter fetus [combo 083]. De acordo com uma modalidade mais preferida, os antígenos bacterianos são quimicamente inativados, adsorvidos em hidróxido de alumínio, culturas inteiras das referidas bactérias [combo 084]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende gentamicina e Anfotericina B como conservantes [combo 085].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 086]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus[combo 087].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 088]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 089].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 090]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais

espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 091].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV, uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 092]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima e Campylobacter fetus [combo 093].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 094]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 095].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, uma ou mais espécies pato-

gênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 096]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 097].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 098]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3 e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 099].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo, Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 100]. De acordo com uma outra modalidade, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 101].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 102]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 100].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira Pomona, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 103]. De acordo com uma outra modalidade, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira icterohaemorrhagiae, Leptospira pomona, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 104].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento

e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 105]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV e uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, conforme mencionado acima, H. somnus e Campylobacter fetus [combo 106].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções dos sistemas respiratório e reprodutivo em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por BHV, BRSV, PI-3, IBR, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Campylobacter fetus [combo 107]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de BHV, BRSV, IBR, PI-3, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e/ou Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira borgpetersenii, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Campylobacter fetus [combo 108].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Pasteurella haemolytica e Pasteurella multocida [combo 109]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo

menos um antígeno de Pasteurella haemolytica bacterina e Pasteurella multocida bacterin. [combo 110] De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende neomicina e timerosal como conservantes [combo 111].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, Pasteurella haemolytica e Pasteurella multocida [combo 112]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica bacterina e Pasteurella multocida bacterina [combo 113]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende neomicina e timerosal como conservantes [combo 114].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Pasteurella haemolytica e Pasteurella multocida [combo 115]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica bacterina e Pasteurella multocida bacterina [combo 116]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende neomicina e timerosal como conservantes [combo 117].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado

contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Pasteurella haemolytica e Pasteurella multocida [combo 118]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica bacterina e Pasteurella multocida bacterina [combo 119]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende neomicina e timerosal como conservantes [combo 120].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV, Pasteurella haemolytica e Pasteurella multocida [combo 121]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica bacterina e Pasteurella multocida bacterina [combo 122]. De acordo com uma outra modalidade preferida, a referida vacina combinada compreende neomicina e timerosal como conservantes [combo 123].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Mycoplasma bovis [combo 124]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de Myco-

plasma bovis [combo 125].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR e Mycoplasma bovis [combo 126]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos antígeno de IBR, de preferência as vírus vivos modificados e Mycoplasma bovis [combo 127].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3 e Mycoplasma bovis [combo 128]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, de preferência as vírus vivos modificados e Mycoplasma bovis [combo 129].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV e Mycoplasma bovis [combo 130]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, de preferência as vírus vivos modificados e Mycoplasma bovis [combo 131].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV e Mycoplasma bovis [combo 132]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV, de preferência as vírus vivos modificados e Mycoplasma bovis [combo 133].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 134]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 135].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 136]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, de preferência as vírus vivos modificados, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 137].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado

contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 138]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, de preferência as vírus vivos modificados, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 139].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 140]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, de preferência as vírus vivos modificados, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 141].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 140]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV, de preferência as vírus vivos modificados, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e Mycoplasma bovis [combo 141].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 142]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 143].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 144]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, de preferência como um vírus vivo modificado e Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 145].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 146]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 147].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 148]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 149].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por IBR, PI-3, BRSV, BHV, Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 150]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um antígeno de IBR, PI-3, BRSV, BHV, de preferência as vírus vivos modificados e Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida e H. somnus [combo 151].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo, Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona [combo 152]. De acordo com uma outra modalidade, a

presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende um antígeno de uma ou mais espécies de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis),, Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona. [combo 153].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Campylobacter fetus [combo 154]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende antígeno de Campylobacter fetus [combo 155].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por uma ou mais espécies patogênicas de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjo-

prajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona e Campylobacter fetus [combo 156]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 151], que ainda compreende antígeno de Campylobacter fetus e de uma ou mais espécies de Leptospira, de preferência selecionadas de Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira borgpetersenii, Leptospira hardjo (Leptospira hardjoprajitno e Leptospira hardjo-bovis), Leptospira prajitno, Leptospira icterohaemmorrhagiae, Leptospira bovis, Leptospira interrogans e Leptospira pomona e [combo 157].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium perfringens, de preferência Tipos A, C e/ou D [combo 158]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e toxinas de Clostridium perfringens Tipos C e D [combo 254]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a referida vacina compreende antígenos, de preferência toxinas, de Clostridium perfringens, de preferência Tipos A, B, C, e/ou D [combo 159].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Clostridium perfringens, de preferência Tipos A, C e/ou D [combo 160]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium perfringens, de preferência, Tipos A, C, e/ou D [combo 161]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium perfringens Tipos, B, C, e/ou D [combo 162].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D e Clostridium tetani [combo 163]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e toxinas de Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D e Clostridium tetani [combo 164]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a referida vacina compreende antígenos, de preferência toxinas, de Clostridium perfringens Tipos A, B, C, e/ou D e Clostridium tetani [combo 165].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D

e Clostridium tetani [combo 166]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium perfringens Tipos A, C, e/ou D e Clostridium tetani [combo 167]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium perfringens Tipos A, B, C, e/ou D e Clostridium tetani [combo 168].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada

compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D [combo 169]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e antígenos, de preferência toxinas, de Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D [combo 170].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D [combo 171]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D [combo 172]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 157], que ainda compreende antígeno de Clostridium perfringens Tipos, A, B, C, e/ou D, Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium tetani [combo 173].

De acordo com uma modalidade mais preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii, Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D e Mycoplasma bovis [combo 174]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos

1 e/ou 2) conforme descrito aqui e antígenos, de preferência uma toxina de Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D e Mycoplasma bovis [combo 175].

De acordo com uma modalidade mais preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii, Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D e H. somnus. [combo 176]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e antígenos, de preferência uma toxina de Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos C e D e H. somnus. [combo 177].

De acordo com uma modalidade mais preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii, Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D, Mycoplasma bovis e H.somnus [combo 178]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e antígenos, de preferência uma toxina de Clostridium chauvoei, Clostridium septicum, Clostridium novyi, Clostridium sordellii e Clostridium perfringens Tipos A, C e/ou D, Mycoplasma bovis e H.somnus [combo 179].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada

compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Salmonella, de preferência Salmonella dublin, Salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 180]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e toxinas de Salmonella, de preferência Salmonella dublin, Salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 181].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 179], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Salmonella, de preferência Salmonella dublin, Salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 182]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 179], que ainda compreende antigen, de preferência uma toxina, de Salmonella, de preferência Salmonella dublin, salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 183].

De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella, de preferência Salmonella dublin, Salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 184]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e Bacterina-Toxoide de Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella, de preferência Salmonella dublin, Salmonella newport e Salmonella typhimurium [combo 185]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a referida vacina combinada compreende múltiplos isolados de Pasteurella haemolytica Tipo A1 e uma fração toxoide associada e isolados simples de P multocida, S dublin e S typhimurium [combo 186].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Moraxella bovis e/ou Klebsiella

spp., de preferência Klebsiella pneumoniae [combo 187]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e toxinas de Moraxella bovis e/ou Klebsiella spp. De preferência Klebsiella pneumoniae [combo 188].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 186], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Moraxella bovis e/ou Klebsiella spp., de preferência Klebsiella pneumoniae [combo 189]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 186], que ainda compreende antigen, de preferência uma toxina, de Moraxella bovis e/ou Klebsiella spp., de preferência, Klebsiella pneumoniae [combo 190].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Escherichia coli [combo 191]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e toxinas de Escherichia coli [combo 192].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 190], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Eschericia coli [combo 193].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 190], que ainda compreende antigen, de preferência uma toxina, de Escherichia coli [combo 194].

De acordo com uma modalidade preferida, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella dublin,Salmonella typhimurium e Escherichia coli [combo 195]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e Bacterina-Toxoide de Pasteurella haemolytica, Pasteurella multocida, Salmonella dublin,Salmonella typhimurium e Escherichia coli [combo 196]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a referida vacina combinada compreende múltiplos isolados de Pasteurella haemolytica Tipo A1 e uma fração toxoide associada e isolados simples de P multocida, S dublin e S typhimurium [combo 197].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refe-

re-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por rotavírus bovino [combo 198]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de rotavírus bovino [combo 199].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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, 195, 196 e 197], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por rotavírus bovino [200]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 197], que ainda compreende antígeno de rotavírus bovino [combo 201].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Coronavírus bovino [combo 202]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Coronavírus bovino [combo 203].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 197], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Coronavírus bovino [combo 204]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 197], que ainda compreende antígeno de Coronavírus bovino [combo 205].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Coronavírus bovino e rotavírus bovino [combo 206]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Coronavírus bovino e rotavírus bovino [combo 207].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 197], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Coronavírus bovino e rotavírus bovino [combo 208]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 197], que ainda compreende antígeno de Coronavírus bovino e rotavírus bovino [combo

209].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Cryptosporidium parvum [combo 210]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Cryptosporidium parvum [combo 211].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Cryptosporidium parvum [combo 212]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende antígeno de Cryptosporidium parvum [combo 213].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Cryptosporidium hominis [combo 214]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Cryptosporidium hominis [combo 215].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Cryptosporidium hominis [combo 216]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende antígeno de Cryptosporidium hominis [combo 217].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento

e/ou profilaxia de infecções causadas por Cryptosporidium parvum e Cryptosporidium hominis [combo 218]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Cryptosporidium parvum e Cryptosporidium hominis [combo 219].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Cryptosporidium parvum e Cryptosporidium hominis [combo 220]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 209], que ainda compreende antígeno de Cryptosporidium parvum e Cryptosporidium hominis [combo 221].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 222]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 223].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 221], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 224]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 221], que ainda compreende antígeno de Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 225].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Adenovírus [combo 226]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV

atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Adenovírus [combo 227].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 225], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Adenovírus [combo 228]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 225], que ainda compreende antígeno de Adenovírus [combo 229].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Astrovírus [combo 230]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Astrovírus [combo 231].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 229], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Astrovírus [combo 232]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 229], que ainda compreende antígeno de Astrovírus [combo 233].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Parvovírus Bovino [combo 234]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Parvovírus Bovino [combo 235].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 233], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Parvovírus Bovino [combo 236]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 233], que ainda compreende antígeno de Parvovírus Bovino [combo 237].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Cryptosporidium parvum, Adenovírus, Astrovírus, Parvovírus Bovino e Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 238]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Cryptosporidium parvum, Adenovírus, Astrovírus, Parvovírus Bovino e Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 239].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Escherichia coli, Salmonella spp., de preferência Salmonella dublin, Salmonella typhimurium e Salmonella newport, rotavírus bovino e Coronavírus bovino, Cryptosporidium parvum, Adenovírus, Astrovírus, Parvovírus Bovino e Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 240]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Escherichia coli, Salmonella spp., de preferência Salmonella dublin, Salmonella typhimurium e Salmonella newport, rotavírus bovino e Coronavírus bovino, Cryptosporidium parvum, Adenovírus, Astroví-

rus, Parvovírus Bovino e Mycobacterium avium paratuberculosis [combo 241].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e /ou Streptococcus dysgalactiae [combo 242]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, [combo 243]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae [combo 244].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e /ou Streptococcus dysgalactiae e/ou Staphylococcus aureus [combo 245]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, e/ou Staphylococcus aureus [combo 246].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 241], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, e/ou Staphylococcus aureus [combo 247]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 241], que ainda compreende antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, e/ou Staphylococcus aureus [combo 248]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 241], que ainda compreende antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, e/ou Staphylococcus aureus [combo 249].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento

e/ou profilaxia de infecções causadas por Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus, Klebsiella spp. e Mycoplasma spp. [combo 250]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus, Streptococcus dysgalactiae, e/ou Streptococcus aureus, Klebsiella spp. e Mycoplasma spp. [combo 251]. De acordo com uma modalidade mais preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Streptococcus spp., de preferência Streptoccoccus uberus e/ou Streptococcus dysgalactiae, Staphylococcus aureus, Klebsiella spp., Mycoplasma spp. e endotoxina [combo 252].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas em gado, em que a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e pelo menos um outro componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por Trichophyten e Microsporus, de preferência selecionadas de Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton equinum, Trichophyton sarkisovii, Microsporum canis, Microsporum canis var. obesum, Microsporum canis var. distortum e Microsporum gypseum [combo 253]. De acordo com uma modalidade preferida, a vacina combinada compreende BVDV atenuado (tipos 1 e/ou 2) conforme descrito aqui e um antígeno de Trichophyten e Microsporus, de preferência selecionadas de Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton equinum, Trichophyton sarkisovii, Microsporum canis, Microsporum canis var. obesum, Microsporum canis var. distortum e Microsporum gypseum [combo 254].

De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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 e 251], que ainda compreende um componente imunológico ativo eficaz para o tratamento e/ou profilaxia de infecções causadas por infecções causadas por Trichophyten e Microsporus, de preferência selecionadas de Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton equinum, Trichophyton sarkisovii, Microsporum canis, Microsporum canis var. obesum, Microsporum canis var. distortum e Microsporum gypseum [combo 255]. De acordo com uma outra modalidade, a presente invenção refere-se a uma vacina combinada de acordo com qualquer um 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, 251 e 252], que ainda compreende antígeno de Trichophyten e Microsporus, de preferência selecionadas de Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton equinum, Trichophyton sarkisovii, Microsporum canis, Microsporum canis var. obesum, Microsporum canis var. distortum e Microsporum gypseum [combo 256].

De acordo com uma outra modalidade, a fonte da vacina combinada é 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® (todos da 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 (todos da 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 da BioCor, Omaha, NE (Pfizer)); Mycomune® (Biomune Co., Lenexa, KS); vacina Bluetongue, Vacina contra o vírus da diarreia bovina, bacterina-bovina de Campylobacter fetus, 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, Vacina Wart (todas da Colorado Serum Company, Denver, CO); Pyramid® 3, Pyramid® 4, Pyramid® 4 + Presponse® SQ, Pyramid® 5, Pyramid® 8, Pyramid® 9, Pyramid® IBR, Pyramid® IBR+Lepto, Triangle® 1 + Tipo II BVD, Triangle® 3 + VL5, Triangle® 4 + HS, Triangle® 4 + PH/HS, Triangle® 4 + PH-K, Triangle® 4 + Tipo II BVD, Triangle® 9 + HS, Triangle® 9 + PH-K, Triangle® + Tipo II BVD, Trichguard®, Trichguard® + V5L, TriVib 5L® (todas da Fort Dodge Animal Health, Overland Park, KS (Wyeth)); Bacterina J-5 de Escherichia coli, Bacterina de Espécies de Serpentes; Bacterina-Toxoide de Staphylococcus aureus (todas da Hygieia Biological Laboratories, Woodland, CA); Endovac-Bovi® com Immuneplus® (Immvac, Inc., Columbia, MO); 20/20 Vision® com Spur®, L5 SQ, Neoguard™, MasterGuard® Preg 5, Once PMH®, Once PMH® SQ, Vibralone™-L5, Vision® 7 Somnus com Spur®, Vision® 7 com Spur®, Vision® 8 Somnus com Spur®, Vision® 8 com Spur®, Vision® CD-T com Spur®, Vision® CD com Spur®, Vista™ IBR SQ, Vista™ 3 SQ, Vista™ 5 SQ, Vista™ 5 L5 SQ, Vista™ Once SQ, VL5 SQ, Volar®, (todos da 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 (todos da 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™ (todos da 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® (all de Pfizer Inc., New York, NY); Vacina Covexin® 8, Vacina Electroid® 7, Electroid® D, Guardian™, Jencine® 2, Jencine® 3, Jencine® 4, Nasalgen® IP Vacina, Piliguard® Pinkeye-1 Trivalent, Piliguard® Pinkeye + 7, Piliguard® Pinkeye Triview®, Siteguard® G, Vacina Siteguard® MLG (todos da Schering-Plough Animal Health Corporation, Kenilworth, NJ); Myco-Bac™ B, Poly-Bac B® 3, Poly-Bac B® Somnus, Super Poly-Bac B® Somnus (todos da Texas Vet Lab, Inc., San Angelo, TX), Virabos™-3 com Immunostim®, Virabos™-4 + H. somnus com Immunostim®, Virabos™-4 com Immunostim® (todos da Bioniche Animal Health, Athens, GA), em que BVDV atenuado, conforme descrito aqui, é adicionado. Alternativamente, quando antígeno de BVDV está presente em qualquer uma dessas vacinas, BVDV atenuado, conforme descrito aqui, é adicionado ou BVDV presente em qualquer uma dessas vacinas é substituído por BVDV atenuado, conforme descrito aqui.

Formulações:

Um aspecto importante da presente invenção é o preparo da(s) vacina(s) combinada. Aqueles habilitados na técnica saberão quais componentes adicionais podem estar compreendidos na referida composição (veja também Remington's Pharmaceutical Sciences. (1990). 18ª ed. Mack Publ., Easton). O perito pode usar soluções injetáveis estéreis fisiologicamente aceitáveis. Para o preparo de uma solução pronta para uso para injeção ou infusão parenteral, soluções isotônicas aquosas tais como, por exemplo, solução salina ou soluções correspondentes de proteína do plasma estão prontamente disponíveis. As composições farmacêuticas podem ser apresentadas como liofilizados ou preparados secos, os quais podem ser reconstituídos com uma solução injetável conhecida diretamente antes de uso sob condições estéreis, por exemplo, como um kit de partes.

Além disso, as composições de vacina imunogênica da presente invenção podem incluir um ou mais veículos veterinariamente aceitáveis. Conforme usado aqui, um "veículo veterinariamente aceitável" inclui qualquer e todos os solventes meios de dispersão, revestimentos, adjuvantes, agentes de estabilização, diluentes, conservantes, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes isotônicos, agentes para retardado de absorção e semelhantes.

Diluentes podem incluir água, solução salina, dextrose, etanol, glicerol e semelhantes. Agentes isotônicos podem incluir cloreto de sódio, dextrose, manitol, sorbitol e lactose dentre outros. Estabilizantes incluem albumina e sais alcalinos de ácido etileno diamina tetraacético, dentre outros.

Adjuvantes incluem, mas não estão limitados a, o sistema de adjuvante RIBI (Ribi Inc.), alume, gel de hidróxido de alumínio, colesterol, emulsões óleo-em-água, emulsões água-em-óleo tais como, por exemplo, adjuvantes completo e incompleto Freund, copolímero em bloco (CytRx, Atlanta GA), SAF-M (Chiron, Emeryville CA), CARBOPOL®, adjuvante AMPHIGENO, saponina, Quil A, QS-21 (Cambridge Biotech Inc., Cambridge MA), GPI-0100 (Galenica Pharmaceuticals, Inc., Birmingham, AL) ou outras

frações de saponina, monofosforil lipídio A, adjuvante de lipídio - amina Avridine, enterotoxina sensível ao calor de *E. coli* (recombinante ou de outro modo), toxina do cólera ou dipeptídeo de muramila, dentre muitos outros.

As composições imunogênicas podem ainda incluir um ou mais de outros agentes imunomodulatórios tais como, por exemplo, interleucinas, interferons ou outras citocinas. As composições imunogênicas podem também incluir Gentamicina Mertiolate. Embora as quantidades e concentrações de adjuvantes e aditivos úteis no contexto da presente invenção possam ser prontamente determinados por aqueles habilitados, a presente invenção considera composições compreendendo de cerca de 50 ug a cerca de 2000 ug de adjuvante e, de preferência, cerca de 250 ug/ml de dose da composição de vacina. Em outra modalidade preferida, a presente invenção considera composições de vacina compreendendo de cerca de 1 ug/ml a cerca de 60 ug/ml de antibiótico e, mais preferivelmente, menos do que cerca de 30 ug/ml de antibiótico.

Por exemplo, em uma composição de acordo com a invenção, 10^4 a 10^6 $TCID_{50}$ de BVDV atenuado podem ser decompostos em SGS a 25% (v/v) (75 mg de sacarose, 20 mg de gelatina, 0,274 mg de hidróxido de potássio, 0,72 mg de ácido L-glutâmico, 0,516 mg de dihidrogeno fosfato de potássio, 1,254 mg de fosfato de dipotássio e 2 ml com água para injeção) e meio de cultura de célula a 5% (v/v) e 1 ml com água para injeção. Essa é ainda misturada com pelo menos um outro antígeno de um patógeno bovino, conforme listado acima.

De acordo com uma outra modalidade, a vacina combinada é primeiro desidratada. Se a composição é primeiro liofilizada ou desidratada através de outros métodos, então, antes de vacinação, a referida composição é reidratada em soluções aquosas (por exemplo, solução salina, PBS (solução salina tamponada com fosfato)) ou não aquosas (por exemplo, emulsão de óleo (óleo mineral ou óleo vegetal/metabolizado baseado em uma única ou uma emulsão dupla), adjuvante baseado em alumínio, baseado em carbômero).

<u>Dose e administração</u>

De acordo com a presente invenção, uma quantidade eficaz de uma vacina combinada administrada a gado, incluindo vacas prenhes e vacas prenhes amamentando bezerros, proporciona imunidade eficaz contra infecções microbiológicas causadas por BVDV e pelo menos um outro patógeno conforme listado acima. Combinações preferidas de antígenos para o tratamento e profilaxia de doenças microbiológicas em gado são listadas acima.

De acordo com uma modalidade, a vacina combinada é administrada a bezerros em duas doses em um intervalo de cerca de 3 a 4 semanas. Por exemplo, a primeira administração é realizada quando o animal tem cerca de 1 a cerca de 3 meses de idade. A segunda administração é realizada cerca de uma a cerca de 4 semanas após a primeira administração da vacina combinada. De acordo com uma outra modalidade, revacinação é realizada em um intervalo de 6 a 12 meses após administração da segunda dose. Em uma modalidade preferida, a primeira administração é realizada cerca de 5 semanas antes de cruzamento do animal. A segunda administração é realizada cerca de 2 semanas antes de cruzamento do animal. A administração de doses subsequentes da vacina é, de preferência, feita em uma base de 6 meses a anual. Em outra modalidade preferida, os animais vacinados antes da idade de cerca de 6 meses deverão ser revacinados após 6 meses de idade. A administração de doses subsequentes da vacina é, de preferência, feita em uma base de 6 meses a anual.

A quantidade de vacina combinada que é eficaz depende dos ingredientes da vacina e do esquema de administração. Tipicamente, quando um preparado de vírus inativado ou de vírus vivo modificado é usado na vacina combinada, uma quantidade da vacina contendo de cerca de 10^2 a cerca de 10^9 $TCID_{50}$ por dose, de preferência de cerca de 10^3 a cerca de 10^8 $TCID_{50}$ por dose, mais preferivelmente, cerca de 10^4 a cerca de 10^8 $TCID_{50}$ por dose. Por exemplo, cerca de 10^5 a cerca de 10^8 $TCID_{50}$ por dose de BVDV atenuado (tipos 1 e 2) é eficaz quando administrada duas vezes ao animal durante um período de cerca de 3 a 4 semanas. Em geral, antígeno inativado é normalmente usado em quantidades maiores do que vírus vivos

modificados. Tipicamente, quando antígeno bacteriano é usado na vacina combinada, a vacina contém uma quantidade de cerca de 10^3 a cerca de 10^9 unidades de formação de colônia (CFU) por dose, de preferência, cerca de 10^4 a cerca de 10^8 (CFU) por dose, mais preferivelmente, cerca de 10^5 a cerca de 10^6 (CFU) por dose.

No caso em que a vacina combinada compreende IBR vivo modificado, a quantidade de antígeno IBR está, de preferência, em uma faixa de cerca de 10^5 a $10^{7.5}$ $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina combinada compreende PI3 modificado vivo, a quantidade de antígeno PI3 está, de preferência, em uma faixa de cerca de 10^7 a 10^9 $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina combinada compreende BRSV vivo modificado, a quantidade de antígeno BRSV está, de preferência, em uma faixa de cerca de $10^{4.5}$ a $10^{6,5}$ $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina compreende IBR morto, a quantidade de antígeno IBR está, de preferência, em uma faixa de cerca de $10^{7,0}$ a $10^{9.0}$ $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina combinada compreende PI3 morto, a quantidade de antígeno PI3 está, de preferência, em uma faixa de cerca de $10^{7,2}$ a $10^{9,2}$ $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina combinada compreende BRSV morto, a quantidade de antígeno BRSV está, de preferência, em uma faixa de cerca de $10^{5,0}$ a$10^{7.5}$ $TCID_{50}$ por dose. No caso em que a vacina combinada compreende Leptospira spp morto, a quantidade de antígeno Leptospira spp está, de preferência, em uma faixa de cerca de $10^{7,0}$ a 10^{10} (CFU) por dose. No caso em que a vacina compreende H. somnus morto, a quantidade de antígeno H. somnus está, de preferência, em uma faixa de $10^{6,0}$ a 10^9 (CFU) por dose.

A composição de acordo com a invenção pode ser aplicada intradermicamente, intratraquealmente, intravaginalmente, intramuscularmente ou intranasalmente e, de preferência, intramuscularmente ou intranasalmente. No corpo de um animal, pode provar ser vantajoso aplicar as composições farmacêuticas conforme descrito acima via uma injeção intravenosa ou direta aos tecidos-alvo. Para aplicação sistêmica, as vias intravenosa, intravascular, intramuscular, intranasal, intra-arterial, intraperitoneal, oral ou intratecal são preferidas. Uma aplicação mais local pode ser realizada subcuta-

neamente, intradermicamente, intracutaneamente, intracardialmente, intralobalmente, intramedularmente, intrapulmonarmente ou diretamente em ou próximo do tecido a ser tratado (tecido conectivo, ósseo, muscular, nervoso, epitelial). Dependendo da duração desejada e eficácia de tratamento, as composições de acordo com a invenção podem ser administradas uma ou várias vezes, bem como intermitentemente, por exemplo, em uma base diária, durante vários dias, semanas ou meses e em diferentes dosagens.

Métodos de tratamento

Ainda outra modalidade importante da invenção é um método para a profilaxia ou tratamento de doenças causadas pelo BVDV e outro(s) micro-organismo(s) patogênico(s) bovino(s), em que um BVDV atenuado conforme descrito aqui e outros componentes ativos imunológicos eficazes para o tratamento e/ou profilaxia da infecção causada pelo referido outro micro-organismo patogênico bovino é administrado a um animal que precisa do mesmo em uma dose adequada, conforme conhecido por aqueles habilitados na técnica.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir servem para ilustrar adicionalmente a presente invenção; mas os mesmos não deverão ser construídos como limitando o escopo da invenção divulgada aqui.

EXEMPLO 1

BVDV XIKE-B: avaliação de feto-patogenicidade em novilhas prenhes

BVDV XIKE-B, um mutante RNase-negativo do isolado de BVDV do tipo 2 altamente patogênico NewYork'93/C foi recuperado do clone de cDNA infeccioso pKANE40B e mostrou características de crescimento do tipo silvestre (wt-semelhante) em cultura tecidual. Em experimentos com animais, descobriu-se que o vírus mutante estava consideravelmente atenuado, de modo que ele representava um candidato promissor para desenvolvimento de um vírus de vacina viva atenuada (Meyer e outros, 2002). Para testar se esse vírus atenuado ainda é capaz de atravessar a placenta e infectar o feto, novilhas prenhes foram infectadas com XIKE-B. Como um controle, BVDV do tipo silvestre recuperado do clone de cDNA pKANE40A foi

usado. O respectivo vírus denominado XIKE-A expressa uma RNase de E^{rns} ativa na célula infectada. O estudo objetivava avaliar a segurança de XIKE-A e XIKE-B em animais prenhes.

DESIGN EXPERIMENTAL

Dez novilhas prenhes foram selecionadas de um rebanho BVDV-negativo. Os seguintes grupos de 5 novilhas foram incluídos no experimento:

	No.	Inoculação	Vírus
Grupo 1:	5	Uma administração i. n., 3 ml em cada narina	XIKE-A
Grupo 2:	5	Uma administração i. n., 3 ml em cada narina	XIKE-B

As novilhas foram movidas para as unidades experimentais 8 dias antes das inoculações. O estado de gravidez foi confirmado após transporte para a unidade experimental. As novilhas tinham entre 60 e 90 dias de gestação no dia de inoculação. Inoculação ocorreu para todos os animais em um ponto de tempo.

As novilhas foram monitoradas com relação à presença de sinais clínicos de infecção por BVDV, incluindo abortos durante o período de observação. Amostras de sangue foram coletadas dos animais para sorologia, detecção de antígeno e as células sanguíneas brancas foram contadas. O experimento foi terminado 9 dias após infecção. Vacas sem aborto foram abatidas, o útero examinado e coletado. Amostras de órgão fetal foram coletadas durante necropsia de rotina e examinadas com relação à infecção por BVDV.

A presença de infecção fetal foi o principal parâmetro de avaliação, composto do número de mortalidades das vacas relacionadas ao BVDV, o número de abortos relacionados ao BVDV e o número de fetos BVDV-positivos ao término. Além desse parâmetro principal, sinais clínicos característicos para infecção por BVDV, viremia e contagens de células brancas em vacas e a temperatura retal após estímulo foram avaliados.

Animais

Novilhas foram adquiridas de uma fazendo sem BVDV. Apenas animais os quais reúnem os critérios de inclusão foram usados.

Critérios de Inclusão

- Isentos de anticorpos ao BVD; cada indivíduo foi testado no teste de anticorpo no soro antes de transporte e no início do estudo (na unidade de teste animal).

- Sem BVDV; plasma e/ou preparado de camada leucoplaquetária de cada indivíduo foi testado em um teste adequado.

- Clinicamente saudável no início de estudo, julgado quando de exame físico. O exame de saúde dos animais foi realizado de acordo com a prática veterinária atual geralmente aceita.

- Gravidez confirmada através de exame físico antes de inoculação. A gravidez estava entre 60-90 dias no momento de inoculação, provado através de registros de inseminação.

Cepa de Teste A

Descrição:	XIKE A, cepa viral viva de BVDV
Composição:	Material experimental compreendendo o sobrenadante de cultura de células de XIKE-A de baixa passagem
Componentes de BVD:	Cepa de BVDV tipo II: XIKE-A
Fornecido por:	Dr. Gregor Meyers, "Bundesforschungsanstalt fur Víruskrankheiten der Tiere" (BFAV), Paul-Ehrlich-Straße 28, 72076 Tubingen, Alemanha
Dose de vírus BVD aplicada:	Cepa do Tipo 1: 10^5 $TCID_{50}$/6 ml (TCID = Dose Infectiva de Cultura Tecidual - Tissue Culture Infective Dose)
Volume de vacina aplicado:	3 ml por narina
Via de aplicação:	Intranasal
Preparo da forma de dosagem:	O inóculo foi enviado em uma forma congelada pré-diluída em um frasco de 50 ml sobre gelo seco e foi armazenada a -70 °C antes de inoculação. Imediatamente antes de inoculação de novilhas do Grupo 1, o material foi descongelado, evitando temperaturas locais acima de 37 °C. Após nenhum gelo estar visível no fluido, o material foi gentilmente agitado e imediatamente usado para inoculação dos animais.
Vacina não utilizada:	O volume do material não utilizado foi medido e dividido em duas alíquotas antes de congelamento imediato em gelo seco ou nitrogênio líquido e armazenado para fins de re-titulação. Vírus e utensílio de vidro ou plástico contaminado foram incubados com um volume apropriado de solução de formaldeído a 8-10% durante pelo menos 24 horas em temperatura ambiente antes de descarte de forma a inativar os vírus.

Cepa de teste B

Descrição:	XIKE B, cepa viral viva de BVDV
Composição:	Material experimental compreendendo o sobrenadante de cultura de células de Experimental material de célula de XIKE-B de baixa passagem
Componentes de BVD:	Cepa de BVDV tipo II: XIKE-B
Fornecido por:	Dr. Gregor Meyers, "Bundesforschungsanstalt fur Víruskrankheiten der Tiere" (BFAV), Paul-Ehrlich-Straße 28, 72076 Tubingen, Alemanha
Dose de vírus BVD aplicada:	Cepa do Tipo 1: 10^5 $TCID_{50}$/6 ml (TCID = Dose Infectiva de Cultura Tecidual - Tissue Culture Infective Dose)
Volume de vacina aplicado:	3 ml por narina
Via de aplicação:	Intranasal
Preparo da forma de dosagem:	O inóculo foi enviado em uma forma congelada pré-diluída em um frasco de 50 ml sobre gelo seco e foi armazenada a -70 °C antes de inoculação. Imediatamente antes de inoculação de novilhas do Grupo 2, o material foi descongelado, evitando temperaturas locais acima de 37 °C. Após nenhum gelo estar visível no fluido, o material foi gentilmente agitado e imediatamente usado para inoculação dos animais.
Vacina não utilizada:	O volume do material não utilizado foi medido e dividido em duas alíquotas antes de congelamento imediato em gelo seco ou nitrogênio líquido e armazenado para fins de retitulação. Vírus e utensílio de vidro ou plástico contaminado foram incubados com um volume apropriado de solução de formaldeído a 8-10% durante pelo menos 24 horas em temperatura ambiente antes de descarte de forma a inativar os vírus.

Controle de gravidez

Gravidez foi confirmada imediatamente antes de inoculação.

Inoculação de Novilhas

A data de inoculação é o Dia 0 do experimento.

Em cada narina, 3 ml do material de teste foram administrados intranasalmente através de uma seringa sem agulha. Cada vez, uma nova seringa estéril foi usada. A administração foi realizada durante a fase de aspiração de forma a minimizar a perda de fluido via expiração do material.

Observações pós-inoculação

Coleta e exame de amostras de sangue

Sangue foi coletado após procedimentos assépticos padrões (desinfecção do local de coleta do sangue). Uma nova seringa e agulha estéreis foram usadas para cada animal.

Coleta de sangue para preparo de soro

Pelo menos 10 ml de sangue foram coletados das novilhas imediatamente antes de inoculação, então, semanalmente após infecção e ao término do estudo. Soro foi armazenado a -20 °C até requerido.

Coleta de sangue para contagens de leucócitos e preparo de camada leuco-plaquetária

Para contagem de leucócitos, 3 ml de sangue foram transferidos imediatamente após coleta para vasos estéreis adequados (Venoject, Terumo Europe N.V., Leuven, Bélgica), pré-enchidos com 0,06 ml de EDTA (0,235 MOL/L).

Para preparo de camadas leuco-plaquetárias, pelo menos 15 ml de sangue foram transferidos imediatamente após coleta para vasos estéreis adequados, pré-enchidos com 0,1 ml de solução de heparina (Na-heparina para inj., 5 000 IU/ml lote. A7B163A data de exp.: 11/2000: Gedeon Richter RT, Budapeste, Hungria) proporcionando pelo menos 20 IU de heparina por ml de sangue na amostra de sangue. O conteúdo foi cuidadosamente misturado depois.

Para preparo de camadas leuco-plaquetárias e contagem de leucócitos, sangue foi coletado das novilhas:

- a cada dia, entre o Dia 0 e o Dia 14 após infecção;
- a cada dois dias, entre o Dia 15 e o Dia 40 ou até que todos os animais fossem negativos para isolamento de vírus para três pontos de tempo de amostragem consecutivos.

Preparo de soro

Sangue foi deixado coagular em temperatura ambiente e separado através de centrifugação. Cada amostra de soro foi dividida em duas alíquotas de pelo menos 2 ml cada. Um conjunto de alíquotas foi avaliado com relação a anticorpos BVDV-específicos através de ELISA. O resto do soro foi congelado e armazenado a -20 °C até requerido.

Contagens de leucócitos

As contagens de leucócitos foram determinadas com um dispositivo eletrônico semi-automático Coulter-counter (Diatron Minicell-16, Messtechnik GmbH, Wien, Áustria) com uma precisão reivindicada de 0,1 x 10^9 / l, 100 / μl. O instrumento foi usado (calibração e contagens de leucócitos) de acordo com as recomendações do fabricante.

Preparo de camadas leuco-plaquetárias

Amostras de sangue em heparina foram transportadas para o laboratório tão logo possível. O procedimento de preparo de camada leuco-plaquetária, seguindo um procedimento padrão de laboratório, foi realizado sob condições assépticas (pipetas estéreis, manipulação, bancada limpa, etc.).

As camadas leuco-plaquetárias obtidas foram resuspensas em um pequeno volume (2 ml) de RPMI 1640 e congeladas a -70 °C em duas alíquotas de 0,5 ml. As camadas leuco-plaquetárias residuais de 1 ml foram imediatamente usadas para determinação do BVDV célula-associada através de cocultura em uma cultura de células permissiva.

Teste ELISA de anticorpo ao BVD no soro

Cada amostra de soro foi testada com relação à presença de anticorpos ao2 glicoproteína usando um teste ELISA adequado e validado (teste de anticorpo ao BVDV Svanovir™ Cat# 10-2200-10). Cada teste foi validado e realizado de acordo com as recomendações do fabricante. Amostras positivas foram diluídas de acordo com a escala log_2 para determinar as titulações de anticorpo ao BVDV.

Ensaio(s) ao antígeno BVD

Cada amostra de camada leuco-plaquetária foi ensaiada com

relação à presença de BVDV através de co-cultura das camadas leuco-plaquetárias recentemente preparadas com células ou uma linhagem de célula suscetível. Nenhum congelamento foi permitido antes de co-cultura.

O plasma foi coletado e fornecido ao Man-Gene de cada amostra.

Observações clínicas

Observação de novilhas

Os animais foram examinados diariamente do Dia 0-42 pós-inoculação com relação à presença de sintomas clínicos por um veterinário suficientemente treinado.

Todos os sinais clínicos foram registrados e descritos por sua natureza, consistência/toque, gravidade (brando, médio ou grave), localização, tamanho da área afetada e eles foram classificados de acordo com definições consensuais e padrões. Atenção especial foi dada aos sinais respiratórios (respiração, sua taxa; descarga nasal ou ocular; conjuntivite, espirros, tosse, etc.) e diarreia.

Temperaturas retais

As temperaturas foram medidas diariamente em cada novilha, na mesma hora do dia (de preferência pela manhã) a partir de 5 dias antes de inoculação até 21 dias pós-infecção.

Medição diária da temperatura retal foi continuada até que cada animal tivesse temperaturas retais abaixo de ou igual a 39 °C durante pelo menos 3 dias consecutivos.

Detecção de gravidez interrompida

Gravidez foi confirmada e suspeita de aborto ou reabsorção do feto foi estabelecida através de exame retal. Um veterinário treinado examinou todos os animais na inoculação, 1 e 2 meses pós-inoculação. O exame foi realizado de acordo com a prática veterinária geralmente aceita.

As novilhas foram examinadas diariamente com relação a qualquer sinal de aborto até término do estudo (8-12 semanas pós-estímulo).

Término do Estudo

O estudo foi terminado através de abate das novilhas e extração

dos fetos. Fetos e material fetal foram transferidos para recipientes de transporte fechados marcados com o número da vaca e a data/tempo. Os recipientes foram transportados para uma sala de necropsia selecionada.

Necropsia das novilhas não foi requerida. Necropsia foi realizada sobre os fetos, os achados registrados e um painel de amostras coletado conforme descrito abaixo.

Exame Pós-Morte

Uma necropsia detalhada dos animais experimentais foi feita em cada caso de morte. Exames pós-morte foram realizados por um cirurgião veterinário experiente e os dados foram registrados em folhas de dados apropriadas. Outros testes de laboratório foram realizados de acordo com os sinais e lesões clínicas observados. Se o diagnóstico da necropsia se referia a uma doença causada por agente microbiano, o diagnóstico foi verificado através de um teste apropriado, específico para o agente. Cada amostra tecidual foi coletada em pelo menos 2 recipientes rotulados distintos e congelados em pedaços em nitrogênio líquido. As amostras foram armazenadas a -70 °C até requeridas.

Fetos abortados e término do estudo

Pelo menos as seguintes amostras teciduais foram coletadas dos fetos:

- exudato da poço peritoneal ou tórax, se presente,
- nódulos linfáticos mesentéricos,
- baço,
- timo,
- cerebelo,
- rim,
- medula óssea do esterno,
- amostra da placenta, se disponível.

Novilhas mortas ou sacrificadas

Pelo menos as seguintes amostras teciduais foram coletadas:

- sangue para camada leuco-plaquetária, se disponível,
- sangue para soro, se disponível,

- placas de Peyer,
- nódulos linfáticos mesentéricos,
- baço,
- rim,
- útero, incluindo uma amostra da placenta, se disponível.

Armazenamento e Transporte de Amostras

Amostras:	armazenamento:
Soro	-20°C
Camada leuco-plaquetária	-70°C
Vírus	-70°C
Tecido de novilhas	-70°C
Tecido de fetos	-70°C

As amostras foram enviadas para análise em laboratório, conforme requerido pelo patrocinador. A escolha de amostras e o momento de transporte estavam em concordância com o monitor do estudo ou o administrador do projeto. Como um assunto de princípio geral, amostras provenientes de material abortado ou de bezerros recém-nascidos foram investigadas tão logo possível.

RESULTADOS

Sumário de dados clínicos relacionados ao BVD e de laboratório

Grupo 1

Animal Nº	Conclusão	BVD
526	Aborto por BVD (útero com placenta pós-morte)	NT (nenhuma amostra encontrada)
598	Aborto por BVD (feto pós-morte)	+ (feto)*
615	Aborto por BVD clínico	- (feto)*
618	Aborto por BVD (feto pós-morte)	- (feto)*
626	Morreu em virtude de BVD	+ (feto) / + (novilha)

NT: não testado

Grupo 2

Animal Nº	Conclusão	BVD
469	Aborto por BVD clínico	- (feto)*
565	Aborto esperado por BVD; feto não viável	+ (feto)
588	Normal	- (feto)
608	Normal	+ (feto)
619	Aborto por BVD (feto pós-morte)	- (feto)*

* Fetos foram auto-digeridos no momento de amostragem

Conclusão:

O estudo objetivou avaliar a segurança de XIKE-A e XIKE-B em animais prenhes. Dez novilhas prenhes foram selecionadas de um rebanho BVDV-negativo. Dois grupos de 5 novilhas foram incluídos no experimento: um foi inoculado com a cepa viral XIKE-A, o outro com XIKE-B. As novilhas estavam entre os dias 60 e 90 de gestação no dia de inoculação. As novilhas foram monitoradas com relação à presença de sinais clínicos de infecção por BVDV, incluindo abortos durante o período de observação. Amostras de sangue foram coletadas dos animais para sorologia, detecção de antígeno e as células sanguíneas brancas foram contadas. O experimento foi terminado 9 semanas após infecção. As vacas sem aborto foram abatidas, o útero examinado e coletado. Amostras de órgão fetal foram coletadas durante necropsia de via e examinadas com relação à infecção por BVDV.

O vírus XIKE-B provou ser menos patogênico do que o XIKE-A, todavia, aborto e infecção do feto relacionados ao BVD foram observados no grupo XIKE-B também. Portanto, pode ser concluído que a inativação da RNase de E^{rns} não previne infecção fetal.

EXEMPLO 2

BVDV XIKE-A-NdN: avaliação de feto-patogenicidade em novilhas prenhes

Foi mostrado que o gene de N^{pro} não é essencial para o crescimento de CSFV em cultura tecidual (Tratschin e outros, 1998). Mesmo embora uma prova para atenuação de BVDV em consequência de deleção de N^{pro} esteja faltando, um papel dessa proteína na interação entre o vírus e o hospedeiro é observado como sendo possível e foi, na verdade, indicado

através de experimentos recentes para CSFV (Mayer e outros, 2004; Ruggli e outros, 2003). Portanto, investigou-se se a deleção da principal parte da sequência de codificação de N^{pro} leva a um vírus que não infecta mais o feto em novilhas prenhes. O gene de N^{pro}, exceto quanto aos 4 códons 5' terminais, foi deletado do clone de cDNA de comprimento total pKANE40A de acordo com procedimentos padrão. O clone mutante de comprimento total resultante foi usado como *template* para transcrição *in vitro* e o cRNA resultante foi transfectado em células MDBK conforme descrito (Meyer e outros, 2002). O vírus recuperado foi amplificado em cultura tecidual e, então, usado no experimento com animal descrito abaixo. BVDV XIKE-B serviu como um controle, uma vez que foi mostrado antes que ele é capaz de atravessar a placenta (EXEMPLO 1).

OBJETIVO(S)/FINALIDADE DO ESTUDO

O estudo objetiva avaliar a segurança de um BVDV vivo atenuado com uma deleção genômica da maioria da região de codificação de N^{pro} em animais prenhes.

Os materiais e métodos aplicados são descritos no Exemplo 1.

DESIGN DE ESTUDO

Oito novilhas prenhes foram atribuídas a dois grupos aleatoriamente. Elas foram tratadas e observadas de acordo com o seguinte esquema:

	Grupo 1	Grupo 2
N	5	3
Tratamentos	XIKE-A-NdN	XIKE-B / controle
Via	Intramuscular	
Momento de vacinação	Entre os dias 60 e 90 de gravidez (dia 0 do estudo)	
Observações Pós-vacinação (em vida)	• sinais clínicos • soro nos dias 0, 14, 28, 42 e ao término • WBC no dia 0 e, então, diariamente durante 14 dias • Camada leuco-plaquetária no dia 0 e, então, diariamente durante 14 dias	
Pós-morte (dia 60)	• Patologia a olho nu • Painel de órgãos para isolamento de vírus	

Tipo de estudo:	Estudo clínico controlado aberto
Unidade experimental:	Animal individual
Método de "não ciência":	"Não ciência" parcial. Nenhum procedimento detalhado para "não ciência" e acesso ao esquema de tratamento foi aplicado. O veterinário que fez as observações no local de estudo e o patologista não estavam cientes do tratamento; eles receberam apenas um extrato de protocolo relevante às suas tarefas. Vacinação foi realizada pelo investigador ou seu cessionário. Amostras para isolamento de vírus receberam um código pelo investigador até que todos os resultados estivessem disponíveis.

RESULTADOS

Todas as novilhas eram saudáveis e estavam prenhes no início do estudo. Todos os animais provaram ser isentos de BVDV e anticorpos ao BVDV antes de início do estudo.

Preparo e Controle dos vírus usados para a infecção

Amostras foram coletadas através das etapas de diluição e ensaiadas no dia de preparo, isto é, sem congelamento, através de cocultura sobre cultura tecidual adequada. Os resultados da titulação viral são mostrados na tabela a seguir.

ID de amostra	Cepa viral	Diluição / descrição	Log_{10} titulação/ml
VT1a	XIKE-A/NdN (S)	1:2 (a 4 °C)	4,4
VT1b		#2a sobre gelo sem abertura	4,0
VT1c		Retorno de #2b	2,8
VT2a	XIKE-B	1:2,2 (a 4 °C)	2,3
VT2b		#3a sobre gelo sem abertura	2,8
VT2c		Retorno de #3b	Negativa

Sintomas clínicos de infecção por BVDV

A tabela abaixo proporciona um sumário sobre os animais que tiveram sinais clínicos durante o período de observação.

Sinais clínicos e os dias pós-inoculação (DPI) quando eles foram observados

Sinal clínico	Grupo 1 (XIKE-A NdN) Id do Animal	Grupo 2 (XIKE-B) Id do Animal	
	1583	1438	1585
Perda de apetite	8	-	10
Lacrimação	-	-	-
Conjuntivite	-	-	-
Descarga nasal	-	-	-
Erosão oral	-	-	-
Hemorragia oral	-	-	-
Diarreia	-	-	-
Tosse	-	12	10-13
Respiração anormal	-	-	-
Taxa respiratória elevada	-	-	-
Erosão do casco	-	-	-

Apenas sinais clínicos brandos e transitórios foram observados em alguns dos animais em cada grupo. No Grupo 1, uma das 5 novilhas tinha perdido o apetite no dia 8 PI. No Grupo 2, dois dos 3 animais tinham sinais clínicos. Ambas as novilhas experimentaram tosse em torno do dia 21 PI que era acompanhada de perda de apetite em um dos animais.

Temperaturas retais

Nenhuma alteração na temperatura normal foi detectada antes de inoculação dos animais. Os poucos casos de temperaturas elevadas medidas após a inoculação são resumidos na tabela abaixo.

Grupo	ID do animal	Temperatura (°C)	Dia PI
1	1583	39,9	8
	1621	39,0	5
2	1438	39,0	2
	1585	40,8	9

Um animal em cada grupo tinha temperatura ligeiramente elevada e também um animal em cada grupo tinha febre. Febre foi detectada no dia 8 ou 9 PI. Os valores de temperatura sempre retornavam para os valores normais no dia seguinte.

Contagens de leucócitos

Alguma leucopenia foi observada em todos os grupos entre os dias 3-8 PI. O número de animais com uma redução de pelo menos 40% na contagem de células sanguíneas brancas é mencionado abaixo:

Grupo	Número de animais tendo leucopenia / total
1	3/5 (60%)
2	1/3 (33%)

Sorologia (anticorpos ao BVDV)

Em conformidade com o protoloco de estudo, todas as novilhas eram isentas de anticorpos ao BVDV antes de vacinação. No Grupo 1 (inoculado com XIKE-A NdN) e no Grupo 2 (inoculado com XIKE-B), soroconversão completa foi detectada apenas no término do estudo (2 meses após inoculação).

Isolamento de vírus BVD de camadas leuco-plaquetárias

Nenhuma viremia foi detectada.

Isolamento de vírus BVD de amostras de tecido fetal

	Grupo 1	Grupo 2
N	5	3
Tratamentos	XIKE-A-NdN	XIKE-B / controle
Via	Intramuscular	Intramuscular
Número de fetos nos quais transmissão fetal foi detectada:	4 de 5 fetos infectados	2 de 3 fetos infectados
Conclusão se o vírus usado para tratamento tem o potencial de ser transmitido através da placenta:	Transmissão fetal para XIKE-A-NdN observada	Transmissão fetal para XIKE - B observada

Conclusão

A deleção N^{pro} resultou em uma atenuação considerável do BVDV em comparação com o vírus precursor XIKE-A que foi mostrado ser altamente patogênico (Meyer e outros, 2002). Contudo, a deleção N^{pro} sozinha não impede a transmissão de um vírus recombinante baseado em NY93 para o feto após inoculação de vacas prenhes.

EXEMPLO 3

BVDV XIKE-B-NdN: avaliação de feto-patogenicidade em novilhas prenhes

Para ser capaz de testar o potencial de uma combinação de inativação de RNase e deleção de N^{pro} com relação à atenuação de BVDV e transmissão fetal, diferentes mutantes de BVDV-2 com deleções dentro da região de codificação de N^{pro} foram estabelecidos baseado no clone de cDNA infeccioso pKANE40B, o mutante RNase-negativo de pKANE40A com uma deleção do códon 349. Os vírus recuperados foram analisados com relação à presença das mutações desejadas, a ausência das segundas mutações de sítio nas regiões que flanqueiam as alterações introduzidas e suas características de crescimento em cultura tecidual. XIKE-B-NdN (V-pK88C), uma variante contendo uma deleção da região de codificação de N^{pro} completa, exceto para os códons 1 a 4, além da deleção de inativação de RNase do códon 349, foi escolhido para um experimento com animal, uma vez que ele combinava as mutações desejadas com características de crescimento aceitáveis. O objetivo do estudo foi avaliar a segurança de um isolado de BVDV vivo atenuado em animais prenhes.

Cinco novilhas prenhes BVDV-negativas foram inoculadas intranasalmente com uma dose infectiva de 10^5 $TCID_{50}$/animal de XIKE-B-NdN. Dados clínicos foram registrados diariamente. Amostras de sangue foram coletadas para contagem de células sanguíneas brancas, preparo de camada leuco-plaquetária e sorologia. Após término do estudo, tecidos fetais foram coletados para isolamento de vírus.

MATERIAL E MÉTODOS:

Conforme detalhado para o Exemplo 1:

RESULTADOS

Nenhum dado clínico foi observado (dados não mostrados). As contagens de leucócitos permaneceram virtualmente inalteradas, exceto quanto a uma diminuição significativa de aproximadamente 40% abaixo do valor de linha de base (dia 0) na novilha no. 1015 em um único dia (dia 6 p.i.) (dados não mostrados).

a) Análise de preparados de camada leuco-plaquetária:

Aproximadamente 10^6 leucócitos foram cultivados em duplicata com células MDBK em lâminas de cultura tecidual com 24 poços durante 5 dias. As amostras foram congeladas e descongeladas duas vezes. Alíquotas de cem microlitros de amostras descongeladas foram inoculadas sobre lâminas de cultura tecidual com 24 poços recentemente cultivadas e testadas com relação ao vírus através de coloração por imunofluorescência indireta (mAb Código 4, dirigido contra um epítopo conservado em proteína NS3 não estrutural). Nenhum BVDV pôde ser isolado dos preparados de camada leuco-plaquetária dos animais # 921, 1013, 1015, 1055 e 1075, enquanto que controles positivos mostraram claramente a condução correta do teste.

b) Exame Pós-morte de tecidos fetais

Após término do estudo, os seguintes tecidos fetais foram coletados para isolamento do vírus: baço, rim, timo, esterno, cerebelo, placenta, intestino e fluido abdominal. Resumidamente, suspensões teciduais foram feitas em um pilão usando areia do mar estéril e PBS gelado sem Ca^{2+} e Mg^{2+}. Os pilões foram enxaguados com 1 ml de PBS gelado sem Ca^{2+} e Mg^{2+} e as suspensões foram centrifugadas durante 10 minutos a 2000 x g (4°C). O sobrenadante foi primeiro passado através de um contentor de filtro de 0,45 μm descartável, seguido por uma segunda passagem em filtro (tamanho de poro de 0,2 μm). O isolamento de vírus foi realizado em duplicata (400 μl de suspensão de tecido fetal ou 100 μl de fluido abdominal fetal) sobre uma monocamada de células MDBK em uma lâmina de cultura tecidual com 24 poços (37 °C, 5% de CO_2). Amostras teciduais foram controladas diariamente com relação aos efeitos citopáticos ou contaminação bacteriana e, após um período de incubação de 5 dias, as lâminas foram congeladas e descongeladas duas vezes. 100 μl de amostras foram passados para células MDBK recentemente cultivadas. O vírus foi detectado através de coloração por imuno-fluorescência indireta (mAb Código 4). Nenhum BVDV pôde ser detectado nas amostras teciduais ou fluido abdominal fetal.

c) Achados Sorológicos

As titulações de neutralização foram determinadas antes de inoculação, 1 mês pós-inoculação e ao término do estudo. Soro de todos os animais foi testado em triplicata para anticorpos de neutralização contra NY93/C e a diluição de endpoint foi lida através de coloração por imunofluorescência direta. Os resultados foram expressos como a diluição de endpoint, a qual neutralizou aproximadamente100 $TCID_{50}$ e calculada através do método de Kaerber. Nenhum dado definido pôde ser obtido para o dia 0 e 1 e 2 semanas pós-infecção, uma vez que os soros eram tóxicos para células MBDK em diluições de até 1:16 e nenhuma neutralização pôde ser detectada em maiores diluições. Começando com a terceira semana pós-vacinação, todos os animais desenvolveram anticorpos de neutralização contra o vírus de BVDV-2 homólogo NY'93/C durando até o final do experimento (Fig. 1).

d) Conclusões

Os dados obtidos durante o estudo com animal mostram claramente que BVDV XIKE-B-NdN representa um vírus altamente atenuado. Em contraste ao vírus do tipo silvestre ou os mutantes simples XIKE-B ou XIKE-A-NdN que mostram transmissão fetal em novilhas prenhes em altas taxas, o mutante duplo não cruza a placenta. BVDV XIKE-B-NdN, bem como mutantes duplos similares, são extremamente adequados para uso em uma vacina viva atenuada.

Estudo de eficácia e proteção cruzada

Dois possíveis problemas têm de ser enfrentados com relação à vacinação com mutantes virais atenuados BVDV XIKE-B ou BVDV XIKE-B-NdN. Primeiro, há um problema geral referente à proteção cruzada entre BVDV-1 e BVDV-2. Pelo menos vacinação com vacinas de BVDV-1 inativado não previnem a transmissão de BVDV-2 para o feto em animais prenhes. Uma vez que proteção contra infecção fetal representa o principal objetivo de vacinação anti-BVDV, tais vacinas não podem ser consideradas como induzindo a uma imunidade protetora em uma ampla faixa. A questão, portanto, foi se vacinação com BVDV-2 vivo atenuado pode prevenir transmissão de vírus para o feto. Segundo, as taxas de crescimento reduzidas de

BVDV XIKE-B-NdN poderiam resultar em apenas um baixo nível de proteção não capaz de prevenir infecção transplacentária do feto em novilhas prenhes. Para se dirigir a esses problemas, um estudo com animal foi iniciado. Os animais (2 grupos de 10 animais cada) foram vacinados com BVDV XIKE-B ou XIKE-B-NdN (dosagem pretendida: 1 ml de sobrenadante com 10^5 $TCID_{50}$ de vírus). Nenhum dos animais mostrou sinais clínicos significativos após a vacinação, exceto quanto a um animal do grupo de controle não vacinado com tosse branda durante um dia. Os valores de temperatura retal estavam abaixo de 39 °C, exceto para um animal do grupo de controle não vacinado, que tinha 39,1 °C durante um dia. Amostras de camada leucoplaquetária preparadas após vacinação foram analisadas com relação à presença de vírus, conforme descrito acima. Os experimentos mostraram que apenas 5 dos 20 animais continham vírus no sangue durante 1 ou 2 dias a 4 a 8 dias pós-infeccção.

Quatro semanas após vacinação, inseminação dos animais foi realizada. Infecções de estímulo foram realizadas 60 a 90 dias depois usando uma cepa de BVDV-1 (BVDV KE-9, estímulo heterólogo, animais vacinados com XIKE-B) ou uma cepa de BVDV-2 heteróloga (BVDV KE-13, estímulo homólogo, animais vacinados com XIKE-B-NdN) (dosagem pretendida: 10^5 TCID50 em 6 ml). De cada grupo de animais vacinados, 5 novilhas prenhes foram aleatoriamente selecionadas para a infecção de estímulo. Animais vacinados com BVDV XIKE-B foram estimulados com BVDV-2 KE-13. Além disso, 2 animais de controle não vacinados foram infectados com cada um dos vírus de estímulo. Os animais vacinados não mostraram viremia ou sintomas clínicos quando de infecção de estímulo. O estímulo obteve sucesso, uma vez que todos os controles não vacinados eram BVDV-positivos. Apenas sinais brandos de doença foram observados nos grupos de controle. As contagens de células sanguíneas brancas estavam próximo do normal (não mostrado).

Titulações de neutralização no soro foram determinadas antes de inoculação, 1 mês pós-inoculação, antes de estímulo, 1 mês após estímulo e ao término do estudo. Soro de todos os animais foi testado em triplicata

para anticorpos de neutralização contra KE9 e NY93/C (1456Nase) e a diluição de endpoint foi lida através de coloração por imunofluorescência indireta. Os resultados são expressos como a diluição de endpoint, a qual neutralizou aproximadamente 100 $TCID_{50}$ e calculada através do método de Kaerber. Em algumas das titulações mais altas de anticorpo, a diluição de endpoint usada não era alta o bastante. Contra KE9, apenas animais vacinados com XIKE-B desenvolveram baixas titulações de anticorpo, começando em torno da semana 4. No estímulo, todos os animais tinham titulações de anticorpo, as quais aumentaram consideravelmente começando em torno da semana 4 pós-estímulo. Animais vacinados com XIKE-B tinham titulações de anticorpo maiores do que aqueles vacinados com XIKE-B-NdN. Todos os animais desenvolveram cerca da mesma titulação de neutralização contra NY93/C cerca de quatro semanas pós-vacinação, com titulações marginalmente menores em animais vacinados com XIKE-B-NdN. Após estímulo, todos os animais tinham altas titulações de anticorpo. A Fig. 2 mostra o ensaio de neutralização no soro contra KE9 (BVDV-1) e a Fig. 3 mostra o ensaio de neutralização no soro contra NY93/C (BVDV-2).

Análise de amostras teciduais obtidas após término do estudo dos fetos revelou que o material obtido dos animais vacinados proporcionou resultados negativos, enquanto que a transmissão tinha ocorrido em todos os 4 animais de controle. Assim, está claro que os mutantes de BVDV-2 estabelecidos são bem adequados como vírus de vacina com proteção cruzada eficientes.

Conclusão

O estímulo obteve sucesso, uma vez que todos os controles não vacinados eram virêmicos para o BVDV e os fetos de todos os controles não vacinados eram BVDV-positivos. Ambos os isolados proporcionaram proteção completa sob as presentes condições de teste e ensaio. Foi mostrado que o isolado XIKE-B, com o único marcador genético, protege cruzadamente contra estímulo com BVDV do tipo 1 em termos de viremia pelo BVD e transmissão aos fetos após estímulo. O isolado XIKE-B-NdN com o marcador genético duplo foi capaz de proteger completamente contra uma cepa de

estímulo de BVDV do tipo 2 heteróloga em termos de viremia pelo BVD e transmissão ao feto após estímulo:

1. Foi mostrado que o isolado XIKE-B (isolado do tipo 2) protege cruzadamente contra estímulo por BVDV do tipo 1 em termos de viremia pelo BVD e transmissão ao feto após estímulo sob as presentes condições de teste e ensaio (n = 4).

2. O isolado XIKE-B-NdN (isolado do tipo 2) protegeu completamente contra uma cepa de estímulo de BVDV do tipo 2 heteróloga em termos de viremia pelo BVD e transmissão ao feto após estímulo sob as presentes condições de teste e ensaio (n = 5).

EXEMPLO 4

Estabelecimento de mutantes de N^{pro}

Esse Exemplo ainda análise mutantes de BVDV-2 com deleções de N^{pro}. Diferentes mutantes com deleções na região de codificação de N^{pro} do genoma foram estabelecidos. Inicialmente, apenas deleções verdadeiras ou uma deleção acompanhada por uma mutação de ponto foram introduzidas.

A: $[N^{pro}]_1$-[C-term];

B: $[N^{pro}]_3$-[C-term];

C: $[N^{pro}]_4$-[C-term];

D: $[N^{pro}]_6$-[C-term];

E: $[N^{pro}]_4$-[C-term*]

Nas fórmulas, $[N^{pro}]_x$ representa o número de resíduos do amino término de N^{pro} que são deixados nos aminoácidos de poliproteína com mutação, [C-term] é a poliproteína completa, exceto para N^{pro} (começando com a C proteína e terminando com NS5B) e [C-term*] é o mesmo que [C-term], mas com uma mutação na posição 2 da C proteína (N ao invés de D). As taxas de crescimento dos vírus recuperados eram consideravelmente menores do que aquelas do XIKE-A do tipo silvestre ou o mutante RNase-negativo XIKE-B. Existem duas possíveis explicações para essa descoberta: (i) dependendo da cepa viral, sequências de comprimento variável da região de codificação de N^{pro} são necessárias para início de tradução eficiente (Mayers

e outros, 2001; Tautz e outros, 1999) e (ii) a fusão das sequências adicionais ao amino término da proteína de capsídeo interfere com a função da proteína de capsídeo. Para obter mutantes com deleção de N^{pro} com melhor crescimento, um segundo conjunto de mutantes foi gerado com um gene de ubiquitina bovina ou um fragmento da sequência de codificação LC3 bovina substituindo a principal parte do gene de N^{pro} . Essas estruturas permitem tradução eficiente e geram uma proteína de capsídeo com o amino término correto.

$$[N^{pro}]_{22}\text{-}[PS]\text{- }[C\text{-term}]$$

em que PS é ubiquitina ou LC3, C-term é a poliproteína completa, exceto para N^{pro} (começando com a C proteína e terminando com NS5B).

As taxas de crescimento desses mutantes eram mais similares àquela que foi determinada para XIKE-A. Parece mesmo que os dois vírus RNase-positivos de acordo com a fórmula [$N^{pro}]_{22}$-[PS]- [C-term], denominados V-pK87F e V-pK87G, não mostraram retardo de crescimento significativo em geral, enquanto que a contraparte RNase-negativa, V-pK88G, mais uma vez mostrou uma propagação um pouco atrasada, mas em um grau menor do que os mutantes formalmente descritos.

Outros exemplos de mutantes com deleção de N^{pro} podem ser:

ME<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 28)
MELFS<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 29)
MELFSNE<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 30)
MELFSNEL<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 31)
MELFSNELL<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 32)
MELFSNELLY<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 33)
MELFSNELLYK<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 34)
MELFSNELLYKT<u>SDEGSK...</u>	(SEQ ID NO 35)

MELFSNELLYKT representa a sequência amino terminal de N^{pro} do isolado de BVDV NewYork93/C.

Também pode ser possível usar variantes dessa sequência com uma ou várias mutações. Especialmente, pode ser esperado que as variações que ocorrem naturalmente, conforme encontrado em outros pestivírus,

sejam funcionais. Portanto, a lista completa das variantes testadas ou propostas com as diferentes partes da extremidade amino-terminal de N^{pro} podem ser aumentadas através de conjuntos equivalentes com trocas de aminoácido. Abaixo, exemplos típicos das respectivas sequências são fornecidos para vários pestivírus, mas as possíveis variações não estão limitadas a esses exemplos.

BVDV NewYork93/C:	*MELFSNELLYKT*	
BVDV CP13:	*MELISNELLYKT*	(SEQ ID NO 36)
BVDV SD1:	*MELITNELLYKT*	(SEQ ID NO 37)
CSFV Brescia:	*MELNHFELLYKT*	(SEQ ID NO 38)
BDV X818:	*MELNKFELLYKT*	(SEQ ID NO 39)

Assim, essas variantes podem incluir, por exemplo:

MELI-$[PS]_0$-[C-term];

MELIS-$[PS]_0$-[C-term];

MELISN-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNE-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNEL-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNELL-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNELLY-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNELLYK-$[PS]_0$-[C-term];

MELISNELLYKT-$[PS]_0$-[C-term];

MELIT-$[PS]_0$-[C-term];

MELITN-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNE-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNEL-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNELL-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNELLY-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNELLYK-$[PS]_0$-[C-term];

MELITNELLYKT-$[PS]_0$-[C-term];

Essas fórmulas também podem ter $[PS]_1$, isto é, PS também poderia ser um dos PS conforme descrito aqui. Sequências pertencendo à proteína N^{pro} estão em itálico. Trocas de aminoácido com relação à sequência

do BVDV NewYork93/C estão em negrito.

Outros exemplos podem ser encontrados, por exemplo, usando os números de acesso ao GenBank fornecidos em Becher e outros, 2003, Virology 311, 96-104 ou através de buscas em bancos de dados de sequência padrões.

Uma outra possibilidade poderia ser o uso de um sinal de processamento (PS) inserido entre a sequência de N^{pro} (residual) e o amino-término da proteína de capsídeo. O PS leva a uma clivagem que gera uma proteína de capsídeo funcional. A configuração de tais estruturas poderia ser como segue:

$$[N^{pro}]_{22}\text{-PS[C-term]}$$

PS: Sinal de processamento. Pode ser um alvo para uma protease (por exemplo, ubiquitina, LC3 conforme definido aqui ou uma protease ou um peptídeo instável que leva a processamento em seu próprio carbóxi-término tal como, por exemplo, Inteína (Chong e outros 1998 e referências no mesmo) ou 3C de picornavírus, 2A de cardiovírus ou aptovírus, p15 do vírus da doença hemorrágica de coelho ou a protease correspondente de outros calicivírus (Proter 1993 e referências no mesmo; Meyers e outros, 2000 e referências no mesmo). Quando usando um PS, um grande número de diferentes variantes é possível, uma vez que o PS assegura a geração do amino término correto da proteína C de capsídeo. Assim, quando usando uma estrutura de PS, espera-se que todos os tipos de deleções ou mutações da sequência de N^{pro} resulte em mutantes viáveis, na medida em que a rede de leitura não seja desviada ou a tradução cessada por um códon terminal em rede. Como um exemplo, nós estabelecemos um mutante com deleção de N^{pro} de CSFV viável de acordo com a fórmula:

$$[N^{pro}]_{29}\text{-PS[C-term]}$$

Especialmente interessante poderiam ser mutações de N^{pro} que bloqueiam a atividade proteolítica da proteína. Rumenapf e outros (1998) publicaram a identificação dos resíduos de sítio ativo da protease para CSFV Alfort Tubingen. Os respectivos aminoácidos (ácido glutâmico na posição 22, histidina na posição 49 e cisteína na posição 69) são conservados para ou-

tros pestivírus. Assim, trocas de qualquer aminoácido, exceto quanto à serina ou treonina, por cisteína na posição 69 resultará em destruição da atividade de protease. Similarmente, troca do ácido glutâmico na posição 22 mais provavelmente resultará em inativação da protease, a menos que o novo aminoácido seja ácido aspártico. Similarmente, a maioria, se não todas, as trocas na posição 49 levará a uma protease inativa.

EXEMPLO 5

Preparo de vacinas combinadas de acordo com a invenção

Vacina A

IBR, BVDV tipos 1 e 2, BRSV

Cepas atenuadas de BVDV tipo 1 e 2, tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}, são crescidas em células MDBK até uma $TCID_{50}$ de cerca de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ por ml de fluido de cultura de célula. Uma cepa viva atenuada de IBR é crescida em células MDBK até uma $TCID_{50}$ de cerca de $10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ por ml de fluido de cultura de célula. Uma cepa viva atenuada de BRSV é crescida em células MDBK até uma $TCID_{50}$ de cerca de $10^{5,0}$ a $10^{7,2}$ por ml de fluido de cultura de célula. Cada fluido de cultura contendo vírus é coletado e liofilizado. Quantidades iguais dos antígenos liofilizados são misturadas. Para reconstituição, uma solução aquosa contendo 1 a 3% : 0,8 ml de Alhydrogel é usada. Uma dose da vacina combinada contém 4 ml dos antígenos reconstituídos. Uma dose final inclui IBR ($10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ $TCID_{50}$), BVDV-1 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$) e BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,2}$ $TCID_{50}$).

Vacina B

IBR, BVDV tipos 1 e 2, PI3 BRSV

O preparo dos antígenos IBR, BVDV 1 e 2 e BRSV é realizado conforme descrito para a vacina A. Além disso, uma cepa viva atenuada de PI3 é crescida sobre células MDBK até uma $TCID_{50}$ de cerca de $10^{4,2}$ a $10^{6,5}$

por ml de fluido de cultura de célula. Após o que, o fluido de cultura contendo PI3 é coletado e liofilizado. Uma quantidade de $10^{4,2}$ ao $10^{6,5}$ ($TCID_{50}$) do antígeno liofilizado é misturada com os antígenos liofilizados IBR, BVDV tipos 1 e 2 e BRSV. A mistura é, então, reconstituída em 4 ml conforme descrito para a Vacina A. Uma dose final inclui IBR ($10^{5,0}$ a $10^{8,6}$ $TCID_{50}$), BVDV-1 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,2}$ $TCID_{50}$) e PI3 ($10^{4,2}$ a $10^{6,5}$ $TCID_{50}$).

Vacina C

BVDV tipos 1 e 2, PI3, BRSV, Mannheimia (Pasteurella) haemolytica

Os vírus BVDV 1 e 2, BRSV e PI3 são crescidos conforme descrito para as vacinas A e B. Após os fluidos de cultura serem coletados, os vírus são inativados e liofilizados. Mannheima (Pasteurella) haemalytica é crescida até $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células por ml de cultura. As bactérias são inativadas e o fluido de cultura é liofilizado ou congelado a seco. Uma quantidade de $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células bacterianas liofilizadas ou congeladas a seco é misturada com o antígeno BVDV liofilizado dos tipos 1 e 2 (cada um em uma quantidade de $10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), antígeno PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) e antígeno BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,2}$ $TCID_{50}$). A suspensão reconstituída (5 ml por dose) ainda contém 30 a 50 mg de Hidróxido de alumínio, 0,4 a 0,8 mg de Quil A (Saponina), 0,04 a 0,06 mg de timerfonato de sódio e vestígios de neomicina. As quantidades finais de antígeno por dose são BVDV-1 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{8,1}$ $TCID_{50}$), PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,2}$ $TCID_{50}$) e Mannheima (Pasteurella) haemalytica ($10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células).

Vacina D

BVDV tipos 1 e 2, IBR, BRSV, PI3, *Leptospira canicola, Leptospira grippo, Leptospira hardjo, Leptospira ponoma, Leptospora borgpetersenii hardjo-bovis*

Vírus vivos modificados de BVDV 1 e 2, BRSV, IBR e PI3 são crescidos conforme descrito para as vacinas A e B. Após os fluidos de cultura serem coletados, os vírus são liofilizados. Leptospira canicola, Leptospira grippo, Leptospira hardjo, Leptospira ponoma, Leptospora borgpetersenii

hardjo-bovis são separadamente cultivados até atingir $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células por ml de cultura. As culturas de bactérias são inativadas e os fluidos de cultura são liofilizados ou congelados a seco. Cada uma de $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ das células bacterianas liofilizadas ou congeladas a seco são reconstituídas com o BVDV modificado liofilizado dos tipos 1 e 2 (cada um em uma quantidade de $10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 vivo modificado ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$), BRSV vivo modificado ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$) e IBR vivo modificado ($10^{6,1}$ a $10^{7,7}$ $TCID_{50}$). A suspensão reconstituída (2 ml por dose) contém vestígios de neomicina como conservante. As quantidades finais de antígeno por dose são BVDV-1 ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) e Leptospira canicola, Leptospira grippo, Leptospira hardjo, Leptospira ponoma e Leptospora borgpetersenii hardjo-bovis (cada um $10^{8,0}$ a $10^{11,0}$ células).

Vacina E

BVDV tipos 1 e 2, IBR, BRSV, PI3 e H. somnus

Vírus vivos modificados de BVDV 1 e 2, BRSV, IBR e PI3 são crescidos conforme descrito para as vacinas A e B. Após os fluidos de cultura serem coletados, os vírus são liofilizados. H. somnus é cultivado até obter $10^{7,1}$ a $10^{9,2}$ células por ml de cultura. A cultura de bactérias é inativada e o fluido de cultura é liofilizado ou congelado a seco. $10^{7,1}$ a $10^{9,2}$ das bactérias liofilizadas ou congeladas a seco são reconstituídos com o BVDV modificado liofilizado dos tipos 1 e 2 (cada um em uma quantidade de $10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 vivo modificado ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$), BRSV vivo modificado ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$) e IBR vivo modificado ($10^{6,1}$ a $10^{7,7}$ $TCID_{50}$). A suspensão reconstituída (2 ml por dose) contém vestígios de neomicina como conservante. As quantidades finais de antígeno por dose são BVDV-1 ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), BVDV-2 ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) BRSV ($10^{5,0}$ a $10^{7,0}$ $TCID_{50}$), PI3 ($10^{7,3}$ a $10^{8,3}$ $TCID_{50}$) e H. somnus ($10^{7,1}$ a $10^{9,2}$ células).

REFERÊNCIAS:

Os ensinamentos e conteúdos de todas as referências (artigos, patentes, partes de livro, apresentações e semelhantes) citados aqui, inclu-

indo aqueles listados abaixo, são expressamente incorporados por referência aqui.

Ausubel, F.M. e outros, Current Protocols in molecular biology. New York : Greene Publishing Associates and Wiley-Interscience. 1994 (atualizado)

Baker, J.C. 1987. Bovine viral diarrhea virus: a review. J. Am. Vet. Med.Assoc. 190: 1449-1458.

Becher, P., König, M., Paton, D.J., Thiel, H.J., 1995, Further characterization of border disease virus isolates: evidence for the presence of more than three species within the genus pesivirus. Virology 209 (1), 200-206.

Chong, S., Williams, K.S., Wotkowicz, C. e Xu, M.Q.1998. Modulation of Protein Splicing of the *Saccharomyces cerevisiae* Vacuolar Membrane ATPase Intein. J. Biol. Chem. 273: 10567 - 10577.

Donis, R.O., Corapi, W. e Dubovi, E.J. 1988. Neutralizing monoclonal antibodies to bovine viral diarrhea virus bind to the 56K to 58K glycoprotein. J. Gen. Virol. 69: 77-86.

Fuerst T.R. e outros 1986. Eukaryotic transient expression system based on recombinant vaccinia virus that synthesizes bacteriophage T7 RNA polymerase. Proc. Natl. Acad. Sci. 83: 8122-8126.

Heinz, F.X., Collett, M.S., Purcell., R.H., Cold, E.A., Howard, C.R., Houghton, M., Moormann, R.J.M., Rice, C.M. e Thiel, H.-J. 2000. Familiy Flaviviridae. Páginas 859-878. Em: Virus Taxonomy (van Regenmortel., H.H.V., Fauquet, C.M. e Bishop, D.H.L, Eds.). Academic Press, San Diego.

Hulst, M.M., Himes, G., Newbigin, E., Moormann, R.J.M. 1994. Glycoprotein E2 of classical swine fever virus: expression in insect cells and identification as a ribonuclease. Virology 200: 558-565.

Hulst, M.M., F.E. Panoto, A. Hooekmann, H.G.P. van Gennip. e Moormann, R.J.M. 1998. Inactivation of the RNase activity of glycoprotein E^{rns} of classical swine fever virus results in a cytopathogenic virus. J. Virol. 72: 151-157.

Kit, M. e S. Kit. 1991. Sensitive glycoprotein gIII blocking ELISA

to distinguish between pseudorabies (Aujeszky´s disease)-infected and vaccinated pigs. Veterinary Microbiology 28: 141-155.

Kunkel, T. A., J. D. Roberts e R. A. Zakour. 1987. Rapid and efficient site-specific mutagenesis without phenotypic selection. Methods Enzymol. 154: 367-392.

König, Matthias, 1994, Virus der klassischen Schweinepest: Untersuchungen zur Pathogenese und zur Induktion einer protektiven Immunantwort. Dissertation, Tierärztliche Hochschule Hannover, Alemanha.

Lindenbach, B.D. e Rice, C. M. 2001. The pestiviruses. Em Fields Virology, eds. Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Filadélfia), páginas 991-1042.

Mayer, D., Hofmann, M.A. e Tratschin, J.D. 2004. Attenuation of classical swine fever virus by deletion of the viral N(pro) gene. Vaccine. 22: 317-328.

Meyers, G., Rumenapf, T. e Thiel, H.-J. 1989. Molecular cloning and nucleotide sequence of the genome of hog cholera virus.Virology 171: 555-567.

Meyers, G., Saalmuller,A. e Buttner, M. (1999). Mutations abrogating the RNase activity in glycoprotein e(rns) of the pestivirus classical swine fever virus lead to virus attenuation. J Virol 73: 10224-10235.

Meyers, G., Tautz, N., Becher, P., Thiel, H.-J., & Kummerer, B.M. 1996b. Recovery of cytopathogenic and noncytopathogenic bovine viral diarrhea viruses from cDNA constructs. J. Virol., 70: 8606-8613.

Meyers, G., Thiel, H.-J. e Rumenapf, T. 1996a. Classical swine fever virus: Recovery of infectious viruses from cDNA constructs and generation of recombinant cytopathogenic swine fever virus. J. Virol. 67: 7088-709526.

Meyers, G., Wirblich, C., Thiel. H.-J. e Thumfart, J.O. 2000. Rabbit hemorrhagic disease Virus: genome organization and polyprotein processing of a calicivirus studied after transient expression of cDNA constructs. Virology 276: 349-363.

Moennig, V. e Plagemann, J. 1992. The pestiviruses. Adv. Virus

Res. 41: 53-91.

Paton, D.J., Lowings, J.P., Barrett, A.D. 1992. Epitope mapping of the gp53 envelope protein of bovine viral diarrhea virus. Virology 190: 763-772.

Pellerin, C. e outros. Identification of a new group of bovine viral diarrhea virus strains associated with severe outbreaks and high mortalities, Virology 203, 1994: 260-268.

Porter, A.G. (1993). Picornavirus nonstructural proteins: emerging roles in virus replication and inhibition of host cell functions. *J. Virol.* 67, 6917-6921.

Ruggli, N., Tratschin, J.D., Schweizer, M., McCullough, K.C., Hofmann, M.A., Summerfield, A. 2003. Classical swine fever virus interferes with cellular antiviral defense: evidence for a novel function of N(pro). J. Virol. 77: 7645-7654.

Rumenapf, T., Stark, R., Heimann, M. e Thiel, H.-J. 1998. N-terminal protease of pestiviruses: identification of putative catalytic residues by site directed mutagenesis. J. Virol. 72: 2544-2547.

Rumenapf, T., Unger, G., Strauss, J.H. e Thiel, H.-J. 1993. Processing of the evelope glycoproteins of pestiviruses. J. Virol. 67: 3288-3294.

Schneider, R., G. Unger, R. Stark, E. Schneider-Scherzer e H.-J. Thiel. 1993. Identification of a structural glycoprotein of an RNA virus as a ribonuclease. Science 261: 1169-1171.

Sambrook, J., Fritsch, E.F. & Maniatis, T., Molecular Cloning: A Laboratory Manual Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989

Stark, R., Meyers, G., Rumenapf, T. e Thiel, H.-J. (1993): Processing of pestivirus polyprotein: Cleavage site between autoprotease and nucleocapsid protein of classical swine fever virus. J. Virol., 67, 7088-7095.

Thiel, H.-J., Plagemann, G.W., & Moennig, V. 1996. The pestiviruses. Em Fields Virology, eds. Fields, B.N., Knipe, D.M., & Howley, P.M. (Lippincott-Raven, Filadélfia), páginas 1059-1073.

Thiel, H.-J., Stark, R., Weiland, E., Rumenapf, T. & Meyers, G.

1991. Hog cholera virus: molecular composition of virions from a pestivirus. J. Virol. 65: 4705-4712.31.

Tratschin, J.-D., Moser, C., Ruggli, N. e Hofmann, M.A. 1998. Classical swine fever virus leader proteinase Npro is not required for viral replication in cell culture. J. Virol. 72, 7681-7684.

van Rijn, P.A., van Gennip, H.G., de Meijer, E.J., Moormann, R.J. 1993. Epitope mapping of envelope glycoprotein E1 of hog cholera virus strain Brescia. J. Gen. Virol. 74: 2053-2060.

Weiland, E., Thiel, H.-J., Hess, G. e Weiland, F. (1989). Development of monoclonal neutralizing antibodies agaist bovine viral diarrhea virus after pretreatment of mice with normal bovine cells and cyclophosphamide. J. Virol. Methods 24: 237-244.

Weiland, E., Stark, R., Haas, B., Rumenapf, T., Meyers, G. e Thiel, H.-J. (1990). Pestivirus glycoprotein which induces neutralizing antibodies forms part of a disulfide-linked heterodimer. J. Virology 64, 3563-3569.

Weiland, E., Ahl, R., Stark, R., Weiland, F. e Thiel, H.-J. (1992). A second envelope glycoprotein mediates neutralization of a pestivirus, hog cholera virus. J. Virology 66, 3677-3682.

Windisch, J.M., Schneider, R., Stark, R., Weiland, E., Meyers, G. e Thiel, H.-J. 1996. RNase of classical swine fever virus: biochemical characterization and inhibition by virus-neutralizing monoclonal antibodies. J. Virol. 70: 352-358

Wiskerchen, M., Belzer, S.K. e Collett, M. S. 1991. Pestivirus gene expression: the first protein product of the bovine viral diarrhea virus large open reading frame, p20, possesses proteolytic activity J. Virol. 65: 4508-4514.

LISTAGEM DE SEQUÊNCIA

<110> Boehringer Ingelheim Vetmedica GmbH

<120> COMBINAÇÃO DE VACINA COMPREENDENDO UM VÍRUS DA DIARREIA VIRAL BOVINA ATENUADO

<130> Case 1/1947

<160> 12

<170> PatentIn versão 3.1

<210> 1

<211> 12332

<212> DNA

<213> Wildtyp BVDV: XIKE-A

<400> 1

gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120

gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180

gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240

tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300

ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360

gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttca aatgaacttt tatacaaaac 420

atataaacaa aaaccagcag gcgtcgtgga acctgtttac gacgtcaacg ggcgcccact 480

gtttggagag agcagtgact tgcacccgca gtcaacacta aaactaccac accaacgagg 540

cagcgccaac atcctgacca atgctaggtc cctaccgcgg aaaggtgact gccggagagg 600

taatgtgtat ggaccggtga gtggcatcta tatcaaacca ggaccgatct actaccagga 660

ttatgtgggc cccgtctatc atagagcccc actggaacta tgtagggagg caagtatgtg 720

cgaaacaact aggagagttg gcagagtgac cggtagtgat gggaaattat atcatatcta 780

catctgcata gatgggtgta tcctcctgaa gagggcgact aggaaccaac cagaagtcct 840

gaaatgggta tacaacagat taaattgtcc tttatgggtc accagctgct ccgatgaagg 900

gagcaagggt gctacaagta agaagcagcc taagccagat aggatagaaa aaggtaagat 960

gaaaatagcc ccaaaagaga cagaaaaaga ttgcaaaacc agaccccccg acgcgactat 1020

agtagtagaa ggggttaagt accaggtgaa gaaaaaagga aaggtaaggg gaaaaaatac 1080

tcaagatggg ttatatcaca acaagaataa gccccctgaa tcaagaaaaa aattggaaaa 1140

ggcactgctg gcttgggcca tcttagcagc ggtcctgctt cagctggtaa caggagagaa 1200

tatcacccag tggaacttga tggacaacgg caccgaggga atacagcaag cgatgttcct 1260
aagaggggtg aacaggagtc tacatggaat ttggccagag aaaatttgca ccggagtacc 1320
aactcactta gcaacagact atgagcttaa agagatagtg gggatgatgg acgcgagtga 1380
gaagaccaac tacacgtgtt gcaggttgca aagacatgag tggaataaac atggttggtg 1440
taactggttt catatagaac cgtggatatg gttgatgaac aaaacccaaa acaacctgac 1500
agaagggcaa ccgcttaggg agtgtgctgt gacttgtagg tatgacaagg aaacagaatt 1560
gaacatcgtg acacaggcta gggacagacc tacaactctg acaggttgca agaaaggcaa 1620
gaatttctct ttcgcaggtg ttatactgga tgggccctgt aactttaaag tatcggttga 1680
agatgtgctg ttcaaggagc acgattgcgg caacatgctg caagagaccg cgatacagct 1740
actcgatggg gcaaccaaca ccattgaggg agcaagggta gggacggcca agttgacaac 1800
ctggttaggg aagcaattag ggatccttgg taagaagttg gagaacaaaa gcaaagcatg 1860
gtttggtgca catgcagcaa gtccatactg cggagtggag aggaagatcg gttacgtatg 1920
gtatacaaaa aactgcactc cagcttgcct tccaagaaac actagaataa taggccccgg 1980
gaaatttgat accaacgccg aagatggaaa aatactccat gagatggggg ggcacctctc 2040
agaatttgtc ctattgtcct tggtggttct gtctgacttt gccccggaaa ccgcgagcgt 2100
catctacttg gttctacatt ttgcgatccc gcaaagccac gttgatgtag acacatgcga 2160
caagaaccag ctgaatttaa cggtagcaac cacagtagca gaggtcatac cagggacagt 2220
gtggaaccta gggaagtatg tctgcataag accagactgg tggccatatg agacgacgac 2280
agtcttcgtc atagaggaag cagggcaagt aatcaaattg atgctaaggg ccatcagaga 2340
cttaactagg atatggaatg ctgccactac cacagctttc ttaatctttt tagtaaaagc 2400
actgagggga caactaatcc aagggctatt gtggctgatg ctaataacag gagcacaggg 2460
cttccctgaa tgcaaagagg gcttccaata tgccatatct aaagacagga aaatggggtt 2520
attggggcca gagagcttaa ctacaacatg gcacctcccc accaaaaaaa tagtggattc 2580
catggtgcat gtatggtgtg aaggaaaaga cttgaaaata ttaaaaatgt gcacaaagga 2640
agagaggtat ctagtggctg tgcacgagag agccttatca accagtgccg agtttatgca 2700
gatcagtgat gggacaatag gcccagacgt gatagatatg cctgatgact ttgagtttgg 2760
actctgccct tgtgactcaa aaccagtgat aaagggcaaa tttaatgcca gcttactgaa 2820
tggaccagct ttccagatgg tatgcccaca ggggtggact ggtacaatag aatgcaccct 2880
agcgaaccaa gacaccttgg acacaactgt cattaggaca tatagaagaa ctaccccatt 2940
tcagcggaga aaatggtgta cctatgaaaa aataataggg gaagatatct atgaatgcat 3000
tctaggtgga aactggacat gcataaccgg tgaccatagc aggttgaaag acggacctat 3060
caagaagtgt aagtggtgtg gccatgactt cgtcaactca gaggggctac cacactaccc 3120

aataggcaag tgcatgctca tcaacgagag tgggtacagg tatgtagatg acacctcttg 3180
cgataggggt ggtgtagcca tagttccatc tggcaccgta aagtgtagaa taggtaacgt 3240
cacggtgcaa gttatcgcta ctaacaatga tctgggaccc atgccttgca gcccagctga 3300
agtgatagca agtgaaggac cagtggaaaa gactgcatgc acattcaact attcaaggac 3360
tctacctaat aagtattatg agccaaggga ccggtacttc caacaataca tgttaaaagg 3420
ggagtggcaa tattggttcg acctggattc tgtagaccac cacaaagact acttctcaga 3480
gttcataatc atagcagtgg tcgccttgtt gggtggtaag tacgtactgt ggctcttgat 3540
aacatacaca atactgtctg agcagatggc tatgggtgct ggagtgaata ctgaagagat 3600
agtcatgata ggcaatttgc tgacagacag tgatattgag gttgtggttt atttccttct 3660
tctgtactta atagttaaag aggaactggc gaggaaatgg attatactgg tataccacat 3720
ccttgtagcc aaccctatga aaacaattgg ggtcgtctta ctaatgctag ggggagtggt 3780
gaaggccagc agaatcaatg ctgatgacca aagtgctatg gacccatgct ttcttctcgt 3840
gacaggcgta gtggctgttt tgatgatcgc tagaagagaa cctgccacat taccactgat 3900
tgtagcattg ctagcaataa gaacatcagg attcctactg cccgctagca ttgatgtaac 3960
tgtagcagta gtattaattg tacttttgtt ggctagctac ataacagact actttagata 4020
taaaaagtgg cttcaactct tatttagtct gatagctggt atctttatta taaggagctt 4080
aaaacatatc aaccagatgg aggtaccaga aatatctatg ccaagttgga gacctctagc 4140
tctggtcctt ttctatataa catctacagc aataaccact aattgggaca ttgacttagc 4200
aggcttcctg ctgcaatggg cgccagcagt gatcatgatg gctaccatgt gggcagactt 4260
tttgactctg atcatagtcc tgcccagtta cgagttatct aagctttact tcctaaagaa 4320
cgtcaggaca gacgtggaaa agaactggct cggcaaagtg aaatacagac agatcagttc 4380
agtttatgac atctgtgaca gtgaggaagc agtgtaccta tttccatcaa ggcataagag 4440
tggaagcagg ccagatttca tattaccttt tttgaaagcc gtgttaataa gctgcatcag 4500
cagccaatgg caagtggttt acatttctta cctaatactg gaaattacat actatatgca 4560
caggaaaatc atagatgagg tgtcaggagg agcaaatttt ctatcaagac tcatagcagc 4620
catcatagaa ttaaattggg ccatagatga tgaggaatgt aaaggactga agaaactgta 4680
tctcttgtca gggagagcga agaatttgat agttaaacat aaggtaagaa atgaagccgt 4740
ccacagatgg tttggtgagg aggaaatata cggggcaccc aaggtgatca ctatcataaa 4800
agctagtacc ctaagtaaaa acaggcactg cataatctgc acgatctgtg aagggaaaga 4860
atggaatgga gccaactgcc caaagtgtgg aagacaagga aagcccataa catgtggaat 4920
gacactcgca gactttgagg agaaacatta caaaaagata tttataagag aagaatcttc 4980
ttgtcctgtg ccttttgatc cttcttgcca ttgtaattat tttcgccacg atgggccttt 5040

caggaaagag tataagggtt acgtccaata cacagccaga ggacaactct ttctgaggaa 5100
cctaccaatt ctagcgacga agatgaagct attaatggtg ggaaacctcg gcgcagaaat 5160
tggcgacctg gaacatctag gatgggtact gagagggcca gccgtgtgca aaaaaattac 5220
caaccatgag aagtgccacg taaacatcat ggataagcta actgcatttt ttggaatcat 5280
gcctagaggc acgaccccta gggcacctgt gaggttcccc acagcactac taaaagtgag 5340
aagggggcta gagacgggat gggcttacac gcaccaagga gggatcagct cggtagacca 5400
tgtcacagcc ggaaaggatt tactagtgtg tgacagtatg ggcaggacca gggttgtctg 5460
tcatagtaac aataagatga ctgatgagac tgagtatggc atcaagaccg actcagggtg 5520
tcccgaaggt gcgaggtgtt acgtgctaaa cccagaagct gttaacattt ctggcacaaa 5580
aggagctatg gtacacctcc agaaaacggg gggggagttc acatgtgtca ctgcctcagg 5640
gaccccggct ttcttcgatc tgaaaaatct aaaaggctgg tccgggctac caatttttga 5700
agcatccagt ggcagggtgg ttggtagggt gaaagtcggc aagaatgagg attccaagcc 5760
caccaaacta atgagcggaa tccagacagt gtctaagaac cagacagacc tagcggacat 5820
cgtaaaaaaa ttgactagta tgaacagagg agagttcaaa cagataacat tagccactgg 5880
ggcaggaaaa actacggaac tgccaaggtc cgtcatagag gagataggga ggcacaaaag 5940
ggtcttagtc ctgataccat tgagagcagc agcagagtca gtgtatcagt atatgagagt 6000
gaagtaccca agtatatctt tcaatttgag aataggagat atgaaggaag gtgacatggc 6060
cactggtatc acctacgcct catatgggta cttttgtcag cttcctcagc ccaaactgag 6120
agctgccatg gtagagtact catatatatt cttagatgag taccactgtg ctacacccga 6180
gcaattagca ataattggaa agatacacag gtttgctgaa aatcttagag tggtagcaat 6240
gacagcaacc ccagctggaa cggtcacaac gactggtcag aaacacccta tagaggagtt 6300
catagcccca gaggtgatga aaggtgaaga tctaggtagt gaatacttgg atattgcagg 6360
gttgaagata ccgactgaag agatgaaagg caacatgctc gtgttcgcgc caactaggaa 6420
catggcagta gaaacagcta agaaattgaa ggctaaggga tacaactctg gatactatta 6480
cagtggggaa aacccagaga acttgagggt ggtaacctcg caatccccgt atgtggtagt 6540
agccaccaat gccatagagt caggtgtgac attaccagac ttagacacag ttgtagacac 6600
tggactaaag tgtgagaaga gggtgaggat ttcttcaaaa atgcccttca ttgtaacagg 6660
acttaagaga atggcagtca caatcggaga gcaagcccag cgcaggggta gagtaggaag 6720
agtcaagcca ggtaggtact ataggagtca agaaacagct tcagggtcaa aagattacca 6780
ttacgaccta ctgcaagccc agaggtacgg aatagaagat ggaattaatg taacaaagtc 6840
attcagggag atgaactatg attggagcct ttacgaagag gacagcttga tgataactca 6900
actcgaggtc cttaacaacc tccttatatc agaagacctg cctgccgcag tgaagaacat 6960

catggcccgg accgatcacc cagaacccat acaactggcc tataacagtt atgaaaacca 7020
aattccagtg ctgttcccaa agatcaaaaa tggtgaggtg acagacagtt atgagaatta 7080
cacatatctc aatgcaagaa aattaggaga ggacgtgccg gcatatgtgt acgccacaga 7140
ggatgaggat ctagcagtgg atcttctggg tatggattgg ccggacccag gcaaccaaca 7200
ggtggtagag acagggaggg cattaaaaca agtaactggc ttatccacag cagaaaacgc 7260
cctcttgata gccctattcg gctacgtcgg gtaccagaca ctttcaaaaa ggcacatacc 7320
catgattact gacatctata cacttgaaga ccacaggctt gaggacacaa cccacctcca 7380
gtttgcccca aacgctataa ggaccgacgg caaggactca gagttgaagg aattagctgt 7440
gggagacctt gataaatatg tggacgcact ggtagactac tccaaacaag ggatgaaatt 7500
catcaaagtc caagctgaaa aggtcagaga ctcccagtct acgaaggaag gcttgcaaac 7560
cattaaggag tatgtggata agtttataca atcactaaca gagaataagg aggagatcat 7620
caggtatgga ctatggggag ttcacacggc actctacaaa agcttggcag cgagactggg 7680
gcatgaaaca gcttttgcaa ctttagtggt aaaatggttg gcttttgggg gcgaaacggt 7740
atctgctcac atcaagcaag tagcagttga tctagtagta tattatatca tcaacaaacc 7800
atcttttcct ggagatacag agacccaaca agaggggagg aagtttgtgg ctagtctttt 7860
tatatctgca ctagcaacat acacatataa aacctggaat tacaacaatc tgcaacgggt 7920
tgtcgaacct gccttagctt acctcccata tgctacaagt gccttgaagt tgttcacacc 7980
cacaagatta gagagtgtgg tcatactcag ttctacaatt tacaagacat acctctctat 8040
aaggaagggt aagagtgacg gcttgttagg tacaggcata agtgcagcca tggagatctt 8100
aaaccaaaac ccaatctcag taggtatatc tgtgatgctg ggggtaggtg ccatcgccgc 8160
ccataatgca atagaatcta gtgaacagaa aagaactttg ctgatgaagg tctttgtaaa 8220
aaacttctta gaccaagcag caacagatga gctagtcaaa gagaaccctg aaaaaataat 8280
catggctcta tttgaagcag tccagaccat aggaaacccc ctaagactca tctaccatct 8340
gtacggggtg tactataagg ggtgggaagc aaaagaactc gcagagaaaa ctgctggccg 8400
caacttattc acattgatca tgtttgaggc ctttgagctt ttaggtatgg actcagaagg 8460
aaagataaga aacttgtcag gcaactacat actggactta atcttcaact tgcataataa 8520
attaaacaag gggctcaaaa aactagtcct tgggtgggct cctgcacctt tgagctgtga 8580
ttggacacca agtgatgaga gaataagcct acctcataac aactacttaa gggtagaaac 8640
caggtgtcct tgtggctatg agatgaaggc aataaaaaat gttgctggta aattgacaaa 8700
agttgaagaa aaggggtcct tcctatgcag gaatagatta gggagaggac ctccaaactt 8760
caaagtaaca aagttctatg atgataactt gatagaagtc aagccagtag ctaggctaga 8820
aggccaggtg gacctctatt acaagggagt aacagctaag ttagactaca acaatgggaa 8880

agtactgtta gctaccaaca agtgggaggt ggaccacgct ttcctgacca gactagtaaa 8940
gaagcacaca gggataggtt ttaaaggtgc atatttgggt gaccgaccag accatcaaga 9000
tcttgtcgat agagattgtg caactataac gaagaactca gtacagttcc taaaaatgaa 9060
gaagggttgc gctttcacat atgacctaac aatctctaac cttgtcaggc ttattgaact 9120
agtccataag aataatttac aagaaagaga gatccctacc gtgacagtaa ctacttggct 9180
tgcatattct tttgtcaatg aagacctggg gactatcaag cctgtattgg gggagaaagt 9240
catcccagaa ccccccgagg agttgagtct ccaacccacc gtgagactag tcaccactga 9300
aacagcaata accataacag gggaggctga agtgatgacg acagggatca caccagtggt 9360
agagatgaaa gaagaacctc agctggacca ccagtcaact accctaaagg tagggttgaa 9420
ggaaggggaa tatccagggc caggagttaa ccctaaccat ttagcagagg tgatagatga 9480
gaaagatgac aggccttttg tcctaatcat cggtaacaaa ggttctacct cgaacagagc 9540
aagaacggcc aagaatatac ggctgtacaa aggaaacaac ccaagagaga tcagggatct 9600
gatgagccaa ggaagaatat tgacggttgc tctaaaagag ttggacccgg aattaaaaga 9660
attagtagat tacaagggga cctttctcaa tagggaagct ttagaagccc taagcttagg 9720
taagccaatc aagaggaaaa ccacaacagc aatgatcagg aggttaatag agccagaggt 9780
tgaggaggaa ctaccagatt ggttccaagc ggaagaaccc ctatttttgg aagcaaaaat 9840
acagaatgac ttataccacc taattggcag tgtagatagt ataaaaagca aagcaaagga 9900
attaggggcc acagataaca caaagatagt gaaggaagtt ggggctagga cctatacgat 9960
gaaattgagc agctggagca cacaagttac aaaaaaacag atgagtctag cccctctctt 10020
tgaagagctg ttattaaagt gccctccatg tagtaaaatt tcaaagggac atatggtgtc 10080
agcataccaa ctggctcaag gaaactggga acccctcggg tgtggggtct atatgggaac 10140
cataccagct aggcgtctca agatccaccc ttatgaggct taccttaaac tcaaagagct 10200
ggtggaagtt gaatcttcga gggccactgc aaaagaatcc atcataagag aacataacac 10260
ctggatcctg cggaaggtga gacatgaagg gaacctaaga accaaatcaa tgatcaaccc 10320
tgggaaaata tcagatcagc tatgcagaga tggacacaaa agaaacatat ataataagat 10380
cataggctca acaatggcct ctgctggtat taggctggag aaactgccag tagtccgagc 10440
ccaaactgac acaaccagtt tccaccaagc cataagagaa aaaattgata aaacagaaaa 10500
caagcagacc cctgaattgc atgaagaact aatgaaggtc ttcgactgct taaagatccc 10560
agagctgaag gaatcgtatg atgaagtttc atgggaacaa ttagaagccg ggataaaccg 10620
taagggtgca gcaggctatc tagagagcaa gaacataggg gaagtcctag acacagagaa 10680
acacatagta gagcagctga tcaaggatct gaggaagggg aagaagatta ggtactatga 10740
aacagccatc cccaagaatg agaagagaga cgtcagcgac gactgggaag ccggagagtt 10800

cgttgatgaa aagaaaccaa gagtaatcca gtacccggac gccaaggtga gactggccat 10860

tacaaaagtg atgtacaaat gggtaaagca aaaaccagtg gtgatacccg gctatgaagg 10920

taaaacacct ctatttgaca tattcaacaa agtgaagaag gaatgggatt cattccagga 10980

ccccgtagca gtgagctttg acaccaaagc gtgggataca caagtcacca gtagagacct 11040

aatgttgata aaggatatcc agaaatatta tttcaagaga agtatacaca aatttttaga 11100

tacaataaca gaacacatgg tggaggtacc tgtcattaca gcagacggtg aagtttacat 11160

aaggaatggt cagaggggta gtggccaacc cgacacaagt gctggtaata gtatgttgaa 11220

tgtcctaacc atgatatatg ctttctgtaa aagtacaggc ataccttaca ggggattcag 11280

cagagtggca agaatccatg tgtgtggtga tgatggcttt ttgataacag agagaggact 11340

gggactgaaa ttctctgaga agggtatgca gatattacat gaggccggga agccccagaa 11400

aataactgaa ggggacaaaa tgaaagtggc atacagattc gaggacatag agttttgttc 11460

ccatactccc gtgccagtca gatgggcaga taacaccagt agttacatgg cagggaggag 11520

cacagccact atactagcta agatggcaac caggctggat tccagcggag agaggggtag 11580

cacagcttat gagaaggccg tagccttcag cttccttttg atgtactcat ggaatcccgt 11640

agttagaagg atctgcttac tggtgttgtc acagtttcca gaaatatccc catccaaaaa 11700

cacaatatac tactaccaag gggatcccat agctgcgtac agagaagtga tagggaaaca 11760

gctgtgtgaa ctgaaaagaa caggatttga gaagctggct ggtctgaatt tgagtatgac 11820

cactctaggc atctggacaa aacatactag taaaagacta atccaagcct gtgtagaaat 11880

aggtaagaga gaaggtacct ggttagttaa tgctgacaga ctgattgcag gaaagactgg 11940

gaagttttac atcccaagca ctggtgtcac tctgttggga aaacactatg aggaaattaa 12000

cttaaagcaa aaggcggcac aaccgccgat agagggggtt gacagatata agttgggccc 12060

catagttaat gttatcttga gaaggctgag ggtgatgctg atgacagttg ccagcggaag 12120

ctggtgaatc cgtccggagc gtcgtgccct cactcaaggt ttttaattgt aaatattgta 12180

aatagacagc taagatattt attgtagttg gatagtaatg cagtgatagt aaatacccca 12240

atttaacact acctccaatg cactaagcac tttagctgtg tgaggttaac tcgacgtcca 12300

cggttggact agggaagacc tctaacagcc cc 12332

<210> 2

<211> 11840

<212> DNA

<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE- A-NdN

<400> 2

gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120
gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180
gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240
tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300
ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360
gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttcc gatgaaggga gcaagggtgc 420
tacaagtaag aagcagccta agccagatag gatagaaaaa ggtaagatga aaatagcccc 480
aaaagagaca gaaaaagatt gcaaaaccag acccccccgac gcgactatag tagtagaagg 540
ggttaagtac caggtgaaga aaaaaggaaa ggtaagggga aaaaatactc aagatgggtt 600
atatcacaac aagaataagc cccctgaatc aagaaaaaaa ttggaaaagg cactgctggc 660
ttgggccatc ttagcagcgg tcctgcttca gctggtaaca ggagagaata tcacccagtg 720
gaacttgatg gacaacggca ccgagggaat acagcaagcg atgttcctaa gaggggtgaa 780
caggagtcta catggaattt ggccagagaa aatttgcacc ggagtaccaa ctcacttagc 840
aacagactat gagcttaaag agatagtggg gatgatggac gcgagtgaga agaccaacta 900
cacgtgttgc aggttgcaaa gacatgagtg gaataaacat ggttggtgta actggtttca 960
tatagaaccg tggatatggt tgatgaacaa aacccaaaac aacctgacag aagggcaacc 1020
gcttagggag tgtgctgtga cttgtaggta tgacaaggaa acagaattga acatcgtgac 1080
acaggctagg gacagaccta caactctgac aggttgcaag aaaggcaaga atttctcttt 1140
cgcaggtgtt atactggatg ggccctgtaa ctttaaagta tcggttgaag atgtgctgtt 1200
caaggagcac gattgcggca acatgctgca agagaccgcg atacagctac tcgatggggc 1260
aaccaacacc attgagggag caagggtagg gacggccaag ttgacaacct ggttagggaa 1320
gcaattaggg atccttggta agaagttgga gaacaaaagc aaagcatggt ttggtgcaca 1380
tgcagcaagt ccatactgcg gagtggagag gaagatcggt tacgtatggt atacaaaaaa 1440
ctgcactcca gcttgccttc caagaaacac tagaataata ggccccggga aatttgatac 1500
caacgccgaa gatggaaaaa tactccatga gatgggggg cacctctcag aatttgtcct 1560
attgtccttg gtggttctgt ctgactttgc cccggaaacc gcgagcgtca tctacttggt 1620
tctacatttt gcgatcccgc aaagccacgt tgatgtagac acatgcgaca agaaccagct 1680
gaatttaacg gtagcaacca cagtagcaga ggtcatacca gggacagtgt ggaacctagg 1740
gaagtatgtc tgcataagac cagactggtg gccatatgag acgacgacag tcttcgtcat 1800
agaggaagca gggcaagtaa tcaaattgat gctaagggcc atcagagact taactaggat 1860
atggaatgct gccactacca cagctttctt aatcttttta gtaaaagcac tgaggggaca 1920
actaatccaa gggctattgt ggctgatgct aataacagga gcacagggct tccctgaatg 1980

caaagagggc ttccaatatg ccatatctaa agacaggaaa atggggttat tggggccaga 2040
gagcttaact acaacatggc acctccccac caaaaaaata gtggattcca tggtgcatgt 2100
atggtgtgaa ggaaaagact tgaaaatatt aaaaatgtgc acaaaggaag agaggtatct 2160
agtggctgtg cacgagagag ccttatcaac cagtgccgag tttatgcaga tcagtgatgg 2220
gacaataggc ccagacgtga tagatatgcc tgatgacttt gagtttggac tctgcccttg 2280
tgactcaaaa ccagtgataa agggcaaatt taatgccagc ttactgaatg gaccagcttt 2340
ccagatggta tgcccacagg ggtggactgg tacaatagaa tgcaccctag cgaaccaaga 2400
caccttggac acaactgtca ttaggacata tagaagaact accccatttc agcggagaaa 2460
atggtgtacc tatgaaaaaa taatagggga agatatctat gaatgcattc taggtggaaa 2520
ctggacatgc ataaccggtg accatagcag gttgaaagac ggacctatca agaagtgtaa 2580
gtggtgtggc catgacttcg tcaactcaga ggggctacca cactacccaa taggcaagtg 2640
catgctcatc aacgagagtg ggtacaggta tgtagatgac acctcttgcg atagggggtgg 2700
tgtagccata gttccatctg gcaccgtaaa gtgtagaata ggtaacgtca cggtgcaagt 2760
tatcgctact aacaatgatc tgggacccat gccttgcagc ccagctgaag tgatagcaag 2820
tgaaggacca gtggaaaaga ctgcatgcac attcaactat tcaaggactc tacctaataa 2880
gtattatgag ccaagggacc ggtacttcca acaatacatg ttaaaagggg agtggcaata 2940
ttggttcgac ctggattctg tagaccacca caaagactac ttctcagagt tcataatcat 3000
agcagtggtc gccttgttgg gtggtaagta cgtactgtgg ctcttgataa catacacaat 3060
actgtctgag cagatggcta tgggtgctgg agtgaatact gaagagatag tcatgatagg 3120
caatttgctg acagacagtg atattgaggt tgtggtttat ttccttcttc tgtacttaat 3180
agttaaagag gaactggcga ggaaatggat tatactggta taccacatcc ttgtagccaa 3240
ccctatgaaa acaattgggg tcgtcttact aatgctaggg ggagtggtga aggccagcag 3300
aatcaatgct gatgaccaaa gtgctatgga cccatgcttt cttctcgtga caggcgtagt 3360
ggctgttttg atgatcgcta gaagagaacc tgccacatta ccactgattg tagcattgct 3420
agcaataaga acatcaggat tcctactgcc cgctagcatt gatgtaactg tagcagtagt 3480
attaattgta cttttgttgg ctagctacat aacagactac tttagatata aaaagtggct 3540
tcaactctta tttagtctga tagctggtat ctttattata aggagcttaa aacatatcaa 3600
ccagatggag gtaccagaaa tatctatgcc aagttggaga cctctagctc tggtcctttt 3660
ctatataaca tctacagcaa taaccactaa ttgggacatt gacttagcag gcttcctgct 3720
gcaatgggcg ccagcagtga tcatgatggc taccatgtgg gcagactttt tgactctgat 3780
catagtcctg cccagttacg agttatctaa gctttacttc ctaaagaacg tcaggacaga 3840
cgtggaaaag aactggctcg gcaaagtgaa atacagacag atcagttcag tttatgacat 3900

ctgtgacagt gaggaagcag tgtacctatt tccatcaagg cataagagtg gaagcaggcc 3960
agatttcata ttacctttt tgaaagccgt gttaataagc tgcatcagca gccaatggca 4020
agtggtttac atttcttacc taatactgga aattacatac tatatgcaca ggaaaatcat 4080
agatgaggtg tcaggaggag caaattttct atcaagactc atagcagcca tcatagaatt 4140
aaattgggcc atagatgatg aggaatgtaa aggactgaag aaactgtatc tcttgtcagg 4200
gagagcgaag aatttgatag ttaaacataa ggtaagaaat gaagccgtcc acagatggtt 4260
tggtgaggag gaaatatacg gggcacccaa ggtgatcact atcataaaag ctagtaccct 4320
aagtaaaaac aggcactgca taatctgcac gatctgtgaa gggaaagaat ggaatggagc 4380
caactgccca aagtgtggaa gacaaggaaa gcccataaca tgtggaatga cactcgcaga 4440
ctttgaggag aaacattaca aaaagatatt tataagagaa gaatcttctt gtcctgtgcc 4500
ttttgatcct tcttgccatt gtaattattt tcgccacgat gggcctttca ggaaagagta 4560
taagggttac gtccaataca cagccagagg acaactcttt ctgaggaacc taccaattct 4620
agcgacgaag atgaagctat taatggtggg aaacctcggc gcagaaattg gcgacctgga 4680
acatctagga tgggtactga gagggccagc cgtgtgcaaa aaaattacca accatgagaa 4740
gtgccacgta aacatcatgg ataagctaac tgcatttttt ggaatcatgc ctagaggcac 4800
gacccctagg gcacctgtga ggttccccac agcactacta aaagtgagaa gggggctaga 4860
gacgggatgg gcttacacgc accaaggagg gatcagctcg gtagaccatg tcacagccgg 4920
aaaggattta ctagtgtgtg acagtatggg caggaccagg gttgtctgtc atagtaacaa 4980
taagatgact gatgagactg agtatggcat caagaccgac tcagggtgtc ccgaaggtgc 5040
gaggtgttac gtgctaaacc cagaagctgt taacatttct ggcacaaaag gagctatggt 5100
acacctccag aaaacggggg gggagttcac atgtgtcact gcctcaggga ccccggcttt 5160
cttcgatctg aaaaatctaa aaggctggtc cgggctacca atttttgaag catccagtgg 5220
cagggtggtt ggtagggtga aagtcggcaa gaatgaggat tccaagccca ccaaactaat 5280
gagcggaatc cagacagtgt ctaagaacca gacagaccta gcggacatcg taaaaaaatt 5340
gactagtatg aacagaggag agttcaaaca gataacatta gccactgggg caggaaaaac 5400
tacggaactg ccaaggtccg tcatagagga gatagggagg cacaaaaggg tcttagtcct 5460
gataccattg agagcagcag cagagtcagt gtatcagtat atgagagtga agtacccaag 5520
tatatctttc aatttgagaa taggagatat gaaggaaggt gacatggcca ctggtatcac 5580
ctacgcctca tatgggtact tttgtcagct tcctcagccc aaactgagag ctgccatggt 5640
agagtactca tatatattct tagatgagta ccactgtgct acacccgagc aattagcaat 5700
aattggaaag atacacaggt ttgctgaaaa tcttagagtg gtagcaatga cagcaacccc 5760
agctggaacg gtcacaacga ctggtcagaa acaccctata gaggagttca tagccccaga 5820

ggtgatgaaa ggtgaagatc taggtagtga atacttggat attgcagggt tgaagatacc 5880
gactgaagag atgaaaggca acatgctcgt gttcgcgcca actaggaaca tggcagtaga 5940
aacagctaag aaattgaagg ctaagggata caactctgga tactattaca gtggggaaaa 6000
cccagagaac ttgagggtgg taacctcgca atccccgtat gtggtagtag ccaccaatgc 6060
catagagtca ggtgtgacat taccagactt agacacagtt gtagacactg gactaaagtg 6120
tgagaagagg gtgaggattt cttcaaaaat gcccttcatt gtaacaggac ttaagagaat 6180
ggcagtcaca atcggagagc aagcccagcg caggggtaga gtaggaagag tcaagccagg 6240
taggtactat aggagtcaag aaacagcttc agggtcaaaa gattaccatt acgacctact 6300
gcaagcccag aggtacggaa tagaagatgg aattaatgta acaaagtcat tcagggagat 6360
gaactatgat tggagccttt acgaagagga cagcttgatg ataactcaac tcgaggtcct 6420
taacaacctc cttatatcag aagacctgcc tgccgcagtg aagaacatca tggcccggac 6480
cgatcaccca gaacccatac aactggccta taacagttat gaaaaccaaa ttccagtgct 6540
gttcccaaag atcaaaaatg gtgaggtgac agacagttat gagaattaca catatctcaa 6600
tgcaagaaaa ttaggagagg acgtgccggc atatgtgtac gccacagagg atgaggatct 6660
agcagtggat cttctgggta tggattggcc ggacccaggc aaccaacagg tggtagagac 6720
agggagggca ttaaaacaag taactggctt atccacagca gaaaacgccc tcttgatagc 6780
cctattcggc tacgtcgggt accagacact ttcaaaaagg cacataccca tgattactga 6840
catctataca cttgaagacc acaggcttga ggacacaacc cacctccagt ttgccccaaa 6900
cgctataagg accgacggca aggactcaga gttgaaggaa ttagctgtgg gagaccttga 6960
taaatatgtg gacgcactgg tagactactc caaacaaggg atgaaattca tcaaagtcca 7020
agctgaaaag gtcagagact cccagtctac gaaggaaggc ttgcaaacca ttaaggagta 7080
tgtggataag tttatacaat cactaacaga gaataaggag gagatcatca ggtatggact 7140
atggggagtt cacacggcac tctacaaaag cttggcagcg agactggggc atgaaacagc 7200
ttttgcaact ttagtggtaa aatggttggc ttttgggggc gaaacggtat ctgctcacat 7260
caagcaagta gcagttgatc tagtagtata ttatatcatc aacaaaccat cttttcctgg 7320
agatacagag acccaacaag aggggaggaa gtttgtggct agtcttttta tatctgcact 7380
agcaacatac acatataaaa cctggaatta caacaatctg caacgggttg tcgaacctgc 7440
cttagcttac ctcccatatg ctacaagtgc cttgaagttg ttcacaccca caagattaga 7500
gagtgtggtc atactcagtt ctacaattta caagacatac ctctctataa ggaagggtaa 7560
gagtgacggc ttgttaggta caggcataag tgcagccatg gagatcttaa accaaaaccc 7620
aatctcagta ggtatatctg tgatgctggg ggtaggtgcc atcgccgccc ataatgcaat 7680
agaatctagt gaacagaaaa gaactttgct gatgaaggtc tttgtaaaaa acttcttaga 7740

ccaagcagca acagatgagc tagtcaaaga gaaccctgaa aaaataatca tggctctatt 7800
tgaagcagtc cagaccatag gaaacccccct aagactcatc taccatctgt acggggtgta 7860
ctataagggg tgggaagcaa aagaactcgc agagaaaact gctggccgca acttattcac 7920
attgatcatg tttgaggcct ttgagctttt aggtatggac tcagaaggaa agataagaaa 7980
cttgtcaggc aactacatac tggacttaat cttcaacttg cataataaat taaacaaggg 8040
gctcaaaaaa ctagtccttg ggtgggctcc tgcacctttg agctgtgatt ggacaccaag 8100
tgatgagaga ataagcctac ctcataacaa ctacttaagg gtagaaacca ggtgtccttg 8160
tggctatgag atgaaggcaa taaaaaatgt tgctggtaaa ttgacaaaag ttgaagaaaa 8220
ggggtccttc ctatgcagga atagattagg gagaggacct ccaaacttca aagtaacaaa 8280
gttctatgat gataacttga tagaagtcaa gccagtagct aggctagaag gccaggtgga 8340
cctctattac aagggagtaa cagctaagtt agactacaac aatgggaaag tactgttagc 8400
taccaacaag tgggaggtgg accacgcttt cctgaccaga ctagtaaaga agcacacagg 8460
gataggtttt aaaggtgcat atttgggtga ccgaccagac catcaagatc ttgtcgatag 8520
agattgtgca actataacga agaactcagt acagttccta aaaatgaaga agggttgcgc 8580
tttcacatat gacctaacaa tctctaacct tgtcaggctt attgaactag tccataagaa 8640
taatttacaa gaaagagaga tccctaccgt gacagtaact acttggcttg catattcttt 8700
tgtcaatgaa gacctgggga ctatcaagcc tgtattgggg gagaaagtca tcccagaacc 8760
ccccgaggag ttgagtctcc aacccaccgt gagactagtc accactgaaa cagcaataac 8820
cataacaggg gaggctgaag tgatgacgac agggatcaca ccagtggtag agatgaaaga 8880
agaacctcag ctggaccacc agtcaactac cctaaaggta gggttgaagg aaggggaata 8940
tccagggcca ggagttaacc ctaaccattt agcagaggtg atagatgaga aagatgacag 9000
gccttttgtc ctaatcatcg gtaacaaagg ttctacctcg aacagagcaa gaacggccaa 9060
gaatatacgg ctgtacaaag gaaacaaccc aagagagatc agggatctga tgagccaagg 9120
aagaatattg acggttgctc taaaagagtt ggacccggaa ttaaaagaat tagtagatta 9180
caaggggacc tttctcaata gggaagcttt agaagcccta agcttaggta agccaatcaa 9240
gaggaaaacc acaacagcaa tgatcaggag gttaatagag ccagaggttg aggaggaact 9300
accagattgg ttccaagcgg aagaacccct atttttggaa gcaaaaatac agaatgactt 9360
ataccaccta attggcagtg tagatagtat aaaaagcaaa gcaaaggaat taggggccac 9420
agataacaca aagatagtga aggaagttgg ggctaggacc tatacgatga aattgagcag 9480
ctggagcaca caagttacaa aaaaacagat gagtctagcc cctctctttg aagagctgtt 9540
attaaagtgc cctccatgta gtaaaatttc aaagggacat atggtgtcag cataccaact 9600
ggctcaagga aactgggaac ccctcgggtg tggggtctat atgggaacca taccagctag 9660

gcgtctcaag atccaccctt atgaggctta ccttaaactc aaagagctgg tggaagttga 9720
atcttcgagg gccactgcaa aagaatccat cataagagaa cataacacct ggatcctgcg 9780
gaaggtgaga catgaaggga acctaagaac caaatcaatg atcaaccctg ggaaaatatc 9840
agatcagcta tgcagagatg gacacaaaag aaacatatat aataagatca taggctcaac 9900
aatggcctct gctggtatta ggctggagaa actgccagta gtccgagccc aaactgacac 9960
aaccagtttc caccaagcca taagagaaaa aattgataaa acagaaaaca agcagacccc 10020
tgaattgcat gaagaactaa tgaaggtctt cgactgctta aagatcccag agctgaagga 10080
atcgtatgat gaagtttcat gggaacaatt agaagccggg ataaaccgta agggtgcagc 10140
aggctatcta gagagcaaga acatagggga agtcctagac acagagaaac acatagtaga 10200
gcagctgatc aaggatctga ggaaggggaa gaagattagg tactatgaaa cagccatccc 10260
caagaatgag aagagagacg tcagcgacga ctgggaagcc ggagagttcg ttgatgaaaa 10320
gaaaccaaga gtaatccagt acccggacgc caaggtgaga ctggccatta caaaagtgat 10380
gtacaaatgg gtaaagcaaa aaccagtggt gatacccggc tatgaaggta aaacacctct 10440
atttgacata ttcaacaaag tgaagaagga atgggattca ttccaggacc ccgtagcagt 10500
gagctttgac accaaagcgt gggatacaca agtcaccagt agagacctaa tgttgataaa 10560
ggatatccag aaatattatt tcaagagaag tatacacaaa tttttagata caataacaga 10620
acacatggtg gaggtacctg tcattacagc agacggtgaa gtttacataa ggaatggtca 10680
gaggggtagt ggccaacccg acacaagtgc tggtaatagt atgttgaatg tcctaaccat 10740
gatatatgct ttctgtaaaa gtacaggcat accttacagg ggattcagca gagtggcaag 10800
aatccatgtg tgtggtgatg atggcttttt gataacagag agaggactgg gactgaaatt 10860
ctctgagaag ggtatgcaga tattacatga ggccgggaag ccccagaaaa taactgaagg 10920
ggacaaaatg aaagtggcat acagattcga ggacatagag ttttgttccc atactcccgt 10980
gccagtcaga tgggcagata acaccagtag ttacatggca gggaggagca cagccactat 11040
actagctaag atggcaacca ggctggattc cagcggagag aggggtagca cagcttatga 11100
gaaggccgta gccttcagct tccttttgat gtactcatgg aatcccgtag ttagaaggat 11160
ctgcttactg gtgttgtcac agtttccaga aatatcccca tccaaaaaca caatatacta 11220
ctaccaaggg gatcccatag ctgcgtacag agaagtgata gggaaacagc tgtgtgaact 11280
gaaaagaaca ggatttgaga agctggctgg tctgaatttg agtatgacca ctctaggcat 11340
ctggacaaaa catactagta aaagactaat ccaagcctgt gtagaaatag gtaagagaga 11400
aggtacctgg ttagttaatg ctgacagact gattgcagga aagactggga agttttacat 11460
cccaagcact ggtgtcactc tgttgggaaa acactatgag gaaattaact taaagcaaaa 11520
ggcggcacaa ccgccgatag agggggttga cagatataag ttgggcccca tagttaatgt 11580

tatcttgaga aggctgaggg tgatgctgat gacagttgcc agcggaagct ggtgaatccg 11640

tccggagcgt cgtgccctca ctcaaggttt ttaattgtaa atattgtaaa tagacagcta 11700

agatatttat tgtagttgga tagtaatgca gtgatagtaa ataccccaat ttaacactac 11760

ctccaatgca ctaagcactt tagctgtgtg aggttaactc gacgtccacg gttggactag 11820

ggaagacctc taacagcccc 11840

<210> 3

<211> 12329

<212> DNA

<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE-B

<400> 3

gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120

gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180

gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240

tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300

ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360

gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttca aatgaacttt tatacaaaac 420

atataaacaa aaaccagcag gcgtcgtgga acctgtttac gacgtcaacg ggcgcccact 480

gtttggagag agcagtgact tgcacccgca gtcaacacta aaactaccac accaacgagg 540

cagcgccaac atcctgacca atgctaggtc cctaccgcgg aaaggtgact gccggagagg 600

taatgtgtat ggaccggtga gtggcatcta tatcaaacca ggaccgatct actaccagga 660

ttatgtgggc cccgtctatc atagagcccc actggaacta tgtagggagg caagtatgtg 720

cgaaacaact aggagagttg gcagagtgac cggtagtgat gggaaattat atcatatcta 780

catctgcata gatgggtgta tcctcctgaa gagggcgact aggaaccaac cagaagtcct 840

gaaatgggta tacaacagat taaattgtcc tttatgggtc accagctgct ccgatgaagg 900

gagcaagggt gctacaagta agaagcagcc taagccagat aggatagaaa aaggtaagat 960

gaaaatagcc ccaaaagaga cagaaaaaga ttgcaaaacc agaccccccg acgcgactat 1020

agtagtagaa ggggttaagt accaggtgaa gaaaaaagga aaggtaaggg gaaaaaatac 1080

tcaagatggg ttatatcaca acaagaataa gccccctgaa tcaagaaaaa aattggaaaa 1140

ggcactgctg gcttgggcca tcttagcagc ggtcctgctt cagctggtaa caggagagaa 1200

tatcacccag tggaacttga tggacaacgg caccgaggga atacagcaag cgatgttcct 1260

aagaggggtg aacaggagtc tacatggaat ttggccagag aaaatttgca ccggagtacc 1320

aactcactta gcaacagact atgagcttaa agagatagtg gggatgatgg acgcgagtga 1380
gaagaccaac tacacgtgtt gcaggttgca aagacatgag tggaataaag gttggtgtaa 1440
ctggtttcat atagaaccgt ggatatggtt gatgaacaaa acccaaaaca acctgacaga 1500
agggcaaccg cttagggagt gtgctgtgac ttgtaggtat gacaaggaaa cagaattgaa 1560
catcgtgaca caggctaggg acagacctac aactctgaca ggttgcaaga aaggcaagaa 1620
tttctctttc gcaggtgtta tactggatgg gccctgtaac tttaaagtat cggttgaaga 1680
tgtgctgttc aaggagcacg attgcggcaa catgctgcaa gagaccgcga tacagctact 1740
cgatggggca accaacacca ttgagggagc aagggtaggg acggccaagt tgacaacctg 1800
gttagggaag caattaggga tccttggtaa gaagttggag aacaaaagca aagcatggtt 1860
tggtgcacat gcagcaagtc catactgcgg agtggagagg aagatcggtt acgtatggta 1920
tacaaaaaac tgcactccag cttgccttcc aagaaacact agaataatag gccccgggaa 1980
atttgatacc aacgccgaag atggaaaaat actccatgag atgggggggc acctctcaga 2040
atttgtccta ttgtccttgg tggttctgtc tgactttgcc ccggaaaccg cgagcgtcat 2100
ctacttggtt ctacattttg cgatcccgca aagccacgtt gatgtagaca catgcgacaa 2160
gaaccagctg aatttaacgg tagcaaccac agtagcagag gtcataccag ggacagtgtg 2220
gaacctaggg aagtatgtct gcataagacc agactggtgg ccatatgaga cgacgacagt 2280
cttcgtcata gaggaagcag ggcaagtaat caaattgatg ctaagggcca tcagagactt 2340
aactaggata tggaatgctg ccactaccac agctttctta atctttttag taaaagcact 2400
gaggggacaa ctaatccaag ggctattgtg gctgatgcta ataacaggag cacagggctt 2460
ccctgaatgc aaagagggct tccaatatgc catatctaaa gacaggaaaa tggggttatt 2520
ggggccagag agcttaacta caacatggca cctccccacc aaaaaaatag tggattccat 2580
ggtgcatgta tggtgtgaag gaaaagactt gaaaatatta aaaatgtgca caaaggaaga 2640
gaggtatcta gtggctgtgc acgagagagc cttatcaacc agtgccgagt ttatgcagat 2700
cagtgatggg acaataggcc cagacgtgat agatatgcct gatgactttg agtttggact 2760
ctgcccttgt gactcaaaac cagtgataaa gggcaaattt aatgccagct tactgaatgg 2820
accagctttc cagatggtat gcccacaggg gtggactggt acaatagaat gcaccctagc 2880
gaaccaagac accttggaca caactgtcat taggacatat agaagaacta ccccatttca 2940
gcggagaaaa tggtgtacct atgaaaaaat aataggggaa gatatctatg aatgcattct 3000
aggtggaaac tggacatgca taaccggtga ccatagcagg ttgaaagacg gacctatcaa 3060
gaagtgtaag tggtgtggcc atgacttcgt caactcagag gggctaccac actacccaat 3120
aggcaagtgc atgctcatca acgagagtgg gtacaggtat gtagatgaca cctcttgcga 3180
taggggtggt gtagccatag ttccatctgg caccgtaaag tgtagaatag gtaacgtcac 3240

ggtgcaagtt atcgctacta acaatgatct gggacccatg ccttgcagcc cagctgaagt 3300
gatagcaagt gaaggaccag tggaaaagac tgcatgcaca ttcaactatt caaggactct 3360
acctaataag tattatgagc caagggaccg gtacttccaa caatacatgt taaaagggga 3420
gtggcaatat tggttcgacc tggattctgt agaccaccac aaagactact tctcagagtt 3480
cataatcata gcagtggtcg ccttgttggg tggtaagtac gtactgtggc tcttgataac 3540
atacacaata ctgtctgagc agatggctat gggtgctgga gtgaatactg aagagatagt 3600
catgataggc aatttgctga cagacagtga tattgaggtt gtggtttatt tccttcttct 3660
gtacttaata gttaaagagg aactggcgag gaaatggatt atactggtat accacatcct 3720
tgtagccaac cctatgaaaa caattggggt cgtcttacta atgctagggg gagtggtgaa 3780
ggccagcaga atcaatgctg atgaccaaag tgctatggac ccatgctttc ttctcgtgac 3840
aggcgtagtg gctgttttga tgatcgctag aagagaacct gccacattac cactgattgt 3900
agcattgcta gcaataagaa catcaggatt cctactgccc gctagcattg atgtaactgt 3960
agcagtagta ttaattgtac ttttgttggc tagctacata acagactact ttagatataa 4020
aaagtggctt caactcttat ttagtctgat agctggtatc tttattataa ggagcttaaa 4080
acatatcaac cagatggagg taccagaaat atctatgcca agttggagac ctctagctct 4140
ggtccttttc tatataacat ctacagcaat aaccactaat tgggacattg acttagcagg 4200
cttcctgctg caatgggcgc cagcagtgat catgatggct accatgtggg cagacttttt 4260
gactctgatc atagtcctgc ccagttacga gttatctaag ctttacttcc taaagaacgt 4320
caggacagac gtggaaaaga actggctcgg caaagtgaaa tacagacaga tcagttcagt 4380
ttatgacatc tgtgacagtg aggaagcagt gtacctattt ccatcaaggc ataagagtgg 4440
aagcaggcca gatttcatat tacctttttt gaaagccgtg ttaataagct gcatcagcag 4500
ccaatggcaa gtggtttaca tttcttacct aatactggaa attacatact atatgcacag 4560
gaaaatcata gatgaggtgt caggaggagc aaattttcta tcaagactca tagcagccat 4620
catagaatta aattgggcca tagatgatga ggaatgtaaa ggactgaaga aactgtatct 4680
cttgtcaggg agagcgaaga atttgatagt taaacataag gtaagaaatg aagccgtcca 4740
cagatggttt ggtgaggagg aaatatacgg ggcacccaag gtgatcacta tcataaaagc 4800
tagtacccta agtaaaaaca ggcactgcat aatctgcacg atctgtgaag ggaaagaatg 4860
gaatggagcc aactgcccaa agtgtggaag acaaggaaag cccataacat gtggaatgac 4920
actcgcagac tttgaggaga aacattacaa aaagatattt ataagagaag aatcttcttg 4980
tcctgtgcct tttgatcctt cttgccattg taattatttt cgccacgatg ggcctttcag 5040
gaaagagtat aagggttacg tccaatacac agccagagga caactctttc tgaggaacct 5100
accaattcta gcgacgaaga tgaagctatt aatggtggga aacctcggcg cagaaattgg 5160

cgacctggaa catctaggat gggtactgag agggccagcc gtgtgcaaaa aaattaccaa 5220
ccatgagaag tgccacgtaa acatcatgga taagctaact gcatttttg gaatcatgcc 5280
tagaggcacg acccctaggg cacctgtgag gttccccaca gcactactaa aagtgagaag 5340
ggggctagag acgggatggg cttacacgca ccaaggaggg atcagctcgg tagaccatgt 5400
cacagccgga aaggatttac tagtgtgtga cagtatgggc aggaccaggg ttgtctgtca 5460
tagtaacaat aagatgactg atgagactga gtatggcatc aagaccgact cagggtgtcc 5520
cgaaggtgcg aggtgttacg tgctaaaccc agaagctgtt aacatttctg gcacaaaagg 5580
agctatggta cacctccaga aaacgggggg ggagttcaca tgtgtcactg cctcagggac 5640
cccggctttc ttcgatctga aaaatctaaa aggctggtcc gggctaccaa tttttgaagc 5700
atccagtggc agggtggttg gtagggtgaa agtcggcaag aatgaggatt ccaagcccac 5760
caaactaatg agcggaatcc agacagtgtc taagaaccag acagacctag cggacatcgt 5820
aaaaaaattg actagtatga acagaggaga gttcaaacag ataacattag ccactggggc 5880
aggaaaaact acggaactgc caaggtccgt catagaggag atagggaggc acaaaagggt 5940
cttagtcctg ataccattga gagcagcagc agagtcagtg tatcagtata tgagagtgaa 6000
gtacccaagt atatctttca atttgagaat aggagatatg aaggaaggtg acatggccac 6060
tggtatcacc tacgcctcat atgggtactt ttgtcagctt cctcagccca aactgagagc 6120
tgccatggta gagtactcat atatattctt agatgagtac cactgtgcta cacccgagca 6180
attagcaata attggaaaga tacacaggtt tgctgaaaat cttagagtgg tagcaatgac 6240
agcaacccca gctggaacgg tcacaacgac tggtcagaaa caccctatag aggagttcat 6300
agccccagag gtgatgaaag gtgaagatct aggtagtgaa tacttggata ttgcagggtt 6360
gaagataccg actgaagaga tgaaaggcaa catgctcgtg ttcgcgccaa ctaggaacat 6420
ggcagtagaa acagctaaga aattgaaggc taagggatac aactctggat actattacag 6480
tggggaaaac ccagagaact tgagggtggt aacctcgcaa tccccgtatg tggtagtagc 6540
caccaatgcc atagagtcag gtgtgacatt accagactta gacacagttg tagacactgg 6600
actaaagtgt gagaagaggg tgaggatttc ttcaaaaatg cccttcattg taacaggact 6660
taagagaatg gcagtcacaa tcggagagca agcccagcgc aggggtagag taggaagagt 6720
caagccaggt aggtactata ggagtcaaga aacagcttca gggtcaaaag attaccatta 6780
cgacctactg caagcccaga ggtacggaat agaagatgga attaatgtaa caaagtcatt 6840
cagggagatg aactatgatt ggagccttta cgaagaggac agcttgatga taactcaact 6900
cgaggtcctt aacaacctcc ttatatcaga agacctgcct gccgcagtga agaacatcat 6960
ggcccggacc gatcacccag aacccataca actggcctat aacagttatg aaaaccaaat 7020
tccagtgctg ttcccaaaga tcaaaaatgg tgaggtgaca gacagttatg agaattacac 7080

atatctcaat gcaagaaaat taggagagga cgtgccggca tatgtgtacg ccacagagga 7140
tgaggatcta gcagtggatc ttctgggtat ggattggccg gacccaggca accaacaggt 7200
ggtagagaca gggagggcat taaaacaagt aactggctta tccacagcag aaaacgccct 7260
cttgatagcc ctattcggct acgtcgggta ccagacactt tcaaaaaggc acatacccat 7320
gattactgac atctatacac ttgaagacca caggcttgag gacacaaccc acctccagtt 7380
tgccccaaac gctataagga ccgacggcaa ggactcagag ttgaaggaat tagctgtggg 7440
agaccttgat aaatatgtgg acgcactggt agactactcc aaacaaggga tgaaattcat 7500
caaagtccaa gctgaaaagg tcagagactc ccagtctacg aaggaaggct tgcaaaccat 7560
taaggagtat gtggataagt ttatacaatc actaacagag aataaggagg agatcatcag 7620
gtatggacta tggggagttc acacggcact ctacaaaagc ttggcagcga gactggggca 7680
tgaaacagct tttgcaactt tagtggtaaa atggttggct tttgggggcg aaacggtatc 7740
tgctcacatc aagcaagtag cagttgatct agtagtatat tatatcatca acaaaccatc 7800
ttttcctgga gatacagaga cccaacaaga ggggaggaag tttgtggcta gtctttttat 7860
atctgcacta gcaacataca catataaaac ctggaattac aacaatctgc aacgggttgt 7920
cgaacctgcc ttagcttacc tcccatatgc tacaagtgcc ttgaagttgt tcacacccac 7980
aagattagag agtgtggtca tactcagttc tacaatttac aagacatacc tctctataag 8040
gaagggtaag agtgacggct tgttaggtac aggcataagt gcagccatgg agatcttaaa 8100
ccaaaaccca atctcagtag gtatatctgt gatgctgggg gtaggtgcca tcgccgccca 8160
taatgcaata gaatctagtg aacagaaaag aactttgctg atgaaggtct ttgtaaaaaa 8220
cttcttagac caagcagcaa cagatgagct agtcaaagag aaccctgaaa aaataatcat 8280
ggctctattt gaagcagtcc agaccatagg aaacccccta agactcatct accatctgta 8340
cggggtgtac tataaggggt gggaagcaaa agaactcgca gagaaaactg ctggccgcaa 8400
cttattcaca ttgatcatgt ttgaggcctt tgagctttta ggtatggact cagaaggaaa 8460
gataagaaac ttgtcaggca actacatact ggacttaatc ttcaacttgc ataataaatt 8520
aaacaagggg ctcaaaaaac tagtccttgg gtgggctcct gcacctttga gctgtgattg 8580
gacaccaagt gatgagagaa taagcctacc tcataacaac tacttaaggg tagaaaccag 8640
gtgtccttgt ggctatgaga tgaaggcaat aaaaaatgtt gctggtaaat tgacaaaagt 8700
tgaagaaaag gggtccttcc tatgcaggaa tagattaggg agaggacctc caaacttcaa 8760
agtaacaaag ttctatgatg ataacttgat agaagtcaag ccagtagcta ggctagaagg 8820
ccaggtggac ctctattaca agggagtaac agctaagtta gactacaaca atgggaaagt 8880
actgttagct accaacaagt gggaggtgga ccacgctttc ctgaccagac tagtaaagaa 8940
gcacacaggg ataggtttta aaggtgcata tttgggtgac cgaccagacc atcaagatct 9000

tgtcgataga gattgtgcaa ctataacgaa gaactcagta cagttcctaa aaatgaagaa 9060
gggttgcgct ttcacatatg acctaacaat ctctaacctt gtcaggctta ttgaactagt 9120
ccataagaat aatttacaag aaagagagat ccctaccgtg acagtaacta cttggcttgc 9180
atattctttt gtcaatgaag acctggggac tatcaagcct gtattggggg agaaagtcat 9240
cccagaaccc cccgaggagt tgagtctcca acccaccgtg agactagtca ccactgaaac 9300
agcaataacc ataacagggg aggctgaagt gatgacgaca gggatcacac cagtggtaga 9360
gatgaaagaa gaacctcagc tggaccacca gtcaactacc ctaaaggtag ggttgaagga 9420
aggggaatat ccagggccag gagttaaccc taaccattta gcagaggtga tagatgagaa 9480
agatgacagg ccttttgtcc taatcatcgg taacaaaggt tctacctcga acagagcaag 9540
aacggccaag aatatacggc tgtacaaagg aaacaaccca agagagatca gggatctgat 9600
gagccaagga agaatattga cggttgctct aaaagagttg gacccggaat taaaagaatt 9660
agtagattac aaggggacct ttctcaatag ggaagcttta gaagccctaa gcttaggtaa 9720
gccaatcaag aggaaaacca caacagcaat gatcaggagg ttaatagagc cagaggttga 9780
ggaggaacta ccagattggt tccaagcgga agaaccccta tttttggaag caaaaataca 9840
gaatgactta taccacctaa ttggcagtgt agatagtata aaaagcaaag caaaggaatt 9900
aggggccaca gataacacaa agatagtgaa ggaagttggg gctaggacct atacgatgaa 9960
attgagcagc tggagcacac aagttacaaa aaaacagatg agtctagccc ctctctttga 10020
agagctgtta ttaaagtgcc ctccatgtag taaaatttca aagggacata tggtgtcagc 10080
ataccaactg gctcaaggaa actgggaacc cctcgggtgt ggggtctata tgggaaccat 10140
accagctagg cgtctcaaga tccaccctta tgaggcttac cttaaactca aagagctggt 10200
ggaagttgaa tcttcgaggg ccactgcaaa agaatccatc ataagagaac ataacacctg 10260
gatcctgcgg aaggtgagac atgaagggaa cctaagaacc aaatcaatga tcaaccctgg 10320
gaaaatatca gatcagctat gcagagatgg acacaaaaga aacatatata ataagatcat 10380
aggctcaaca atggcctctg ctggtattag gctggagaaa ctgccagtag tccgagccca 10440
aactgacaca accagtttcc accaagccat aagagaaaaa attgataaaa cagaaaacaa 10500
gcagacccct gaattgcatg aagaactaat gaaggtcttc gactgcttaa agatcccaga 10560
gctgaaggaa tcgtatgatg aagtttcatg ggaacaatta gaagccggga taaaccgtaa 10620
gggtgcagca ggctatctag agagcaagaa catagggggaa gtcctagaca cagagaaaca 10680
catagtagag cagctgatca aggatctgag gaaggggaag aagattaggt actatgaaac 10740
agccatcccc aagaatgaga agagagacgt cagcgacgac tgggaagccg gagagttcgt 10800
tgatgaaaag aaaccaagag taatccagta cccggacgcc aaggtgagac tggccattac 10860
aaaagtgatg tacaaatggg taaagcaaaa accagtggtg atacccggct atgaaggtaa 10920

aacacctcta tttgacatat tcaacaaagt gaagaaggaa tgggattcat tccaggaccc 10980

cgtagcagtg agctttgaca ccaaagcgtg ggatacacaa gtcaccagta gagacctaat 11040

gttgataaag gatatccaga aatattattt caagagaagt atacacaaat ttttagatac 11100

aataacagaa cacatggtgg aggtacctgt cattacagca gacggtgaag tttacataag 11160

gaatggtcag aggggtagtg gccaacccga cacaagtgct ggtaatagta tgttgaatgt 11220

cctaaccatg atatatgctt tctgtaaaag tacaggcata ccttacaggg gattcagcag 11280

agtggcaaga atccatgtgt gtggtgatga tggctttttg ataacagaga gaggactggg 11340

actgaaattc tctgagaagg gtatgcagat attacatgag gccgggaagc cccagaaaat 11400

aactgaaggg gacaaaatga aagtggcata cagattcgag gacatagagt tttgttccca 11460

tactcccgtg ccagtcagat gggcagataa caccagtagt tacatggcag ggaggagcac 11520

agccactata ctagctaaga tggcaaccag gctggattcc agcggagaga ggggtagcac 11580

agcttatgag aaggccgtag ccttcagctt ccttttgatg tactcatgga atcccgtagt 11640

tagaaggatc tgcttactgg tgttgtcaca gtttccagaa atatccccat ccaaaaacac 11700

aatatactac taccaagggg atcccatagc tgcgtacaga gaagtgatag ggaaacagct 11760

gtgtgaactg aaaagaacag gatttgagaa gctggctggt ctgaatttga gtatgaccac 11820

tctaggcatc tggacaaaac atactagtaa aagactaatc caagcctgtg tagaaatagg 11880

taagagagaa ggtacctggt tagttaatgc tgacagactg attgcaggaa agactgggaa 11940

gttttacatc ccaagcactg gtgtcactct gttgggaaaa cactatgagg aaattaactt 12000

aaagcaaaag gcggcacaac cgccgataga gggggttgac agatataagt tgggccccat 12060

agttaatgtt atcttgagaa ggctgagggt gatgctgatg acagttgcca gcggaagctg 12120

gtgaatccgt ccggagcgtc gtgccctcac tcaaggtttt taattgtaaa tattgtaaat 12180

agacagctaa gatatttatt gtagttggat agtaatgcag tgatagtaaa taccccaatt 12240

taacactacc tccaatgcac taagcacttt agctgtgtga ggttaactcg acgtccacgg 12300

ttggactagg gaagacctct aacagcccc 12329

<210> 4

<211> 11837

<212> DNA

<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE-B-NdN

<400> 4

gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120

gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180

gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240
tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300
ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360
gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttcc gatgaaggga gcaagggtgc 420
tacaagtaag aagcagccta agccagatag gatagaaaaa ggtaagatga aaatagcccc 480
aaaagagaca gaaaaagatt gcaaaaccag acccccccgac gcgactatag tagtagaagg 540
ggttaagtac caggtgaaga aaaaaggaaa ggtaagggga aaaaatactc aagatgggtt 600
atatcacaac aagaataagc cccctgaatc aagaaaaaaa ttggaaaagg cactgctggc 660
ttgggccatc ttagcagcgg tcctgcttca gctggtaaca ggagagaata tcacccagtg 720
gaacttgatg gacaacggca ccgagggaat acagcaagcg atgttcctaa gaggggtgaa 780
caggagtcta catggaattt ggccagagaa aatttgcacc ggagtaccaa ctcacttagc 840
aacagactat gagcttaaag agatagtggg gatgatggac gcgagtgaga agaccaacta 900
cacgtgttgc aggttgcaaa gacatgagtg gaataaaggt tggtgtaact ggtttcatat 960
agaaccgtgg atatggttga tgaacaaaac ccaaaacaac ctgacagaag ggcaaccgct 1020
tagggagtgt gctgtgactt gtaggtatga caaggaaaca gaattgaaca tcgtgacaca 1080
ggctagggac agacctacaa ctctgacagg ttgcaagaaa ggcaagaatt tctctttcgc 1140
aggtgttata ctggatgggc cctgtaactt taaagtatcg gttgaagatg tgctgttcaa 1200
ggagcacgat tgcggcaaca tgctgcaaga gaccgcgata cagctactcg atggggcaac 1260
caacaccatt gagggagcaa gggtagggac ggccaagttg acaacctggt tagggaagca 1320
attagggatc cttggtaaga agttggagaa caaaagcaaa gcatggtttg gtgcacatgc 1380
agcaagtcca tactgcggag tggagaggaa gatcggttac gtatggtata caaaaaactg 1440
cactccagct tgccttccaa gaaacactag aataataggc cccgggaaat ttgataccaa 1500
cgccgaagat ggaaaaatac tccatgagat ggggggcac ctctcagaat ttgtcctatt 1560
gtccttggtg gttctgtctg actttgcccc ggaaaccgcg agcgtcatct acttggttct 1620
acattttgcg atcccgcaaa gccacgttga tgtagacaca tgcgacaaga accagctgaa 1680
tttaacggta gcaaccacag tagcagaggt cataccaggg acagtgtgga acctagggaa 1740
gtatgtctgc ataagaccag actggtggcc atatgagacg acgacagtct tcgtcataga 1800
ggaagcaggg caagtaatca aattgatgct aagggccatc agagacttaa ctaggatatg 1860
gaatgctgcc actaccacag ctttcttaat ctttttagta aaagcactga ggggacaact 1920
aatccaaggg ctattgtggc tgatgctaat aacaggagca cagggcttcc ctgaatgcaa 1980
agagggcttc caatatgcca tatctaaaga caggaaaatg gggttattgg ggccagagag 2040
cttaactaca acatggcacc tccccaccaa aaaaatagtg gattccatgg tgcatgtatg 2100

gtgtgaagga aaagacttga aaatattaaa aatgtgcaca aaggaagaga ggtatctagt 2160
ggctgtgcac gagagagcct tatcaaccag tgccgagttt atgcagatca gtgatgggac 2220
aataggccca gacgtgatag atatgcctga tgactttgag tttggactct gcccttgtga 2280
ctcaaaacca gtgataaagg gcaaatttaa tgccagctta ctgaatggac cagctttcca 2340
gatggtatgc ccacaggggt ggactggtac aatagaatgc accctagcga accaagacac 2400
cttggacaca actgtcatta ggacatatag aagaactacc ccatttcagc ggagaaaatg 2460
gtgtacctat gaaaaaataa taggggaaga tatctatgaa tgcattctag gtggaaactg 2520
gacatgcata accggtgacc atagcaggtt gaaagacgga cctatcaaga agtgtaagtg 2580
gtgtggccat gacttcgtca actcagaggg gctaccacac tacccaatag gcaagtgcat 2640
gctcatcaac gagagtgggt acaggtatgt agatgacacc tcttgcgata ggggtggtgt 2700
agccatagtt ccatctggca ccgtaaagtg tagaataggt aacgtcacgg tgcaagttat 2760
cgctactaac aatgatctgg gacccatgcc ttgcagccca gctgaagtga tagcaagtga 2820
aggaccagtg gaaaagactg catgcacatt caactattca aggactctac ctaataagta 2880
ttatgagcca agggaccggt acttccaaca atacatgtta aaaggggagt ggcaatattg 2940
gttcgacctg gattctgtag accaccacaa agactacttc tcagagttca taatcatagc 3000
agtggtcgcc ttgttgggtg gtaagtacgt actgtggctc ttgataacat acacaatact 3060
gtctgagcag atggctatgg gtgctggagt gaatactgaa gagatagtca tgataggcaa 3120
tttgctgaca gacagtgata ttgaggttgt ggtttatttc cttcttctgt acttaatagt 3180
taaagaggaa ctggcgagga aatggattat actggtatac cacatccttg tagccaaccc 3240
tatgaaaaca attggggtcg tcttactaat gctagggggga gtggtgaagg ccagcagaat 3300
caatgctgat gaccaaagtg ctatggaccc atgctttctt ctcgtgacag gcgtagtggc 3360
tgttttgatg atcgctagaa gagaacctgc cacattacca ctgattgtag cattgctagc 3420
aataagaaca tcaggattcc tactgcccgc tagcattgat gtaactgtag cagtagtatt 3480
aattgtactt ttgttggcta gctacataac agactacttt agatataaaa agtggcttca 3540
actcttattt agtctgatag ctggtatctt tattataagg agcttaaaac atatcaacca 3600
gatggaggta ccagaaatat ctatgccaag ttggagacct ctagctctgg tccttttcta 3660
tataacatct acagcaataa ccactaattg ggacattgac ttagcaggct tcctgctgca 3720
atgggcgcca gcagtgatca tgatggctac catgtgggca gactttttga ctctgatcat 3780
agtcctgccc agttacgagt tatctaagct ttacttccta aagaacgtca ggacagacgt 3840
ggaaaagaac tggctcggca aagtgaaata cagacagatc agttcagttt atgacatctg 3900
tgacagtgag gaagcagtgt acctatttcc atcaaggcat aagagtggaa gcaggccaga 3960
tttcatatta cctttttga aagccgtgtt aataagctgc atcagcagcc aatggcaagt 4020

ggtttacatt tcttacctaa tactggaaat tacatactat atgcacagga aaatcataga 4080
tgaggtgtca ggaggagcaa attttctatc aagactcata gcagccatca tagaattaaa 4140
ttgggccata gatgatgagg aatgtaaagg actgaagaaa ctgtatctct tgtcagggag 4200
agcgaagaat ttgatagtta aacataaggt aagaaatgaa gccgtccaca gatggtttgg 4260
tgaggaggaa atatacgggg cacccaaggt gatcactatc ataaaagcta gtaccctaag 4320
taaaaacagg cactgcataa tctgcacgat ctgtgaaggg aaagaatgga atggagccaa 4380
ctgcccaaag tgtggaagac aaggaaagcc cataacatgt ggaatgacac tcgcagactt 4440
tgaggagaaa cattacaaaa agatatttat aagagaagaa tcttcttgtc ctgtgccttt 4500
tgatccttct tgccattgta attattttcg ccacgatggg cctttcagga aagagtataa 4560
gggttacgtc caatacacag ccagaggaca actctttctg aggaacctac caattctagc 4620
gacgaagatg aagctattaa tggtgggaaa cctcggcgca gaaattggcg acctggaaca 4680
tctaggatgg gtactgagag ggccagccgt gtgcaaaaaa attaccaacc atgagaagtg 4740
ccacgtaaac atcatggata agctaactgc atttttgga atcatgccta gaggcacgac 4800
ccctagggca cctgtgaggt tccccacagc actactaaaa gtgagaaggg ggctagagac 4860
gggatgggct tacacgcacc aaggagggat cagctcggta gaccatgtca cagccggaaa 4920
ggatttacta gtgtgtgaca gtatgggcag gaccagggtt gtctgtcata gtaacaataa 4980
gatgactgat gagactgagt atggcatcaa gaccgactca gggtgtcccg aaggtgcgag 5040
gtgttacgtg ctaaacccag aagctgttaa catttctggc acaaaaggag ctatggtaca 5100
cctccagaaa acgggggggg agttcacatg tgtcactgcc tcagggaccc cggctttctt 5160
cgatctgaaa aatctaaaag gctggtccgg gctaccaatt tttgaagcat ccagtggcag 5220
ggtggttggt agggtgaaag tcggcaagaa tgaggattcc aagcccacca aactaatgag 5280
cggaatccag acagtgtcta agaaccagac agacctagcg gacatcgtaa aaaaattgac 5340
tagtatgaac agaggagagt tcaaacagat aacattagcc actggggcag gaaaaactac 5400
ggaactgcca aggtccgtca tagaggagat agggaggcac aaaagggtct tagtcctgat 5460
accattgaga gcagcagcag agtcagtgta tcagtatatg agagtgaagt acccaagtat 5520
atctttcaat ttgagaatag gagatatgaa ggaaggtgac atggccactg gtatcaccta 5580
cgcctcatat gggtactttt gtcagcttcc tcagcccaaa ctgagagctg ccatggtaga 5640
gtactcatat atattcttag atgagtacca ctgtgctaca cccgagcaat tagcaataat 5700
tggaaagata cacaggtttg ctgaaaatct tagagtggta gcaatgacag caaccccagc 5760
tggaacggtc acaacgactg gtcagaaaca ccctatagag gagttcatag ccccagaggt 5820
gatgaaaggt gaagatctag gtagtgaata cttggatatt gcagggttga agataccgac 5880
tgaagagatg aaaggcaaca tgctcgtgtt cgcgccaact aggaacatgg cagtagaaac 5940

agctaagaaa ttgaaggcta agggatacaa ctctggatac tattacagtg gggaaaaccc 6000
agagaacttg agggtggtaa cctcgcaatc cccgtatgtg gtagtagcca ccaatgccat 6060
agagtcaggt gtgacattac cagacttaga cacagttgta gacactggac taaagtgtga 6120
gaagagggtg aggatttctt caaaaatgcc cttcattgta acaggactta agagaatggc 6180
agtcacaatc ggagagcaag cccagcgcag gggtagagta ggaagagtca agccaggtag 6240
gtactatagg agtcaagaaa cagcttcagg gtcaaaagat taccattacg acctactgca 6300
agcccagagg tacggaatag aagatggaat taatgtaaca aagtcattca gggagatgaa 6360
ctatgattgg agcctttacg aagaggacag cttgatgata actcaactcg aggtccttaa 6420
caacctcctt atatcagaag acctgcctgc cgcagtgaag aacatcatgg cccggaccga 6480
tcacccagaa cccatacaac tggcctataa cagttatgaa aaccaaattc cagtgctgtt 6540
cccaaagatc aaaaatggtg aggtgacaga cagttatgag aattacacat atctcaatgc 6600
aagaaaatta ggagaggacg tgccggcata tgtgtacgcc acagaggatg aggatctagc 6660
agtggatctt ctgggtatgg attggccgga cccaggcaac caacaggtgg tagagacagg 6720
gagggcatta aaacaagtaa ctggcttatc cacagcagaa aacgccctct tgatagccct 6780
attcggctac gtcgggtacc agacactttc aaaaaggcac atacccatga ttactgacat 6840
ctatacactt gaagaccaca ggcttgagga cacaacccac ctccagtttg ccccaaacgc 6900
tataaggacc gacggcaagg actcagagtt gaaggaatta gctgtgggag accttgataa 6960
atatgtggac gcactggtag actactccaa acaagggatg aaattcatca aagtccaagc 7020
tgaaaaggtc agagactccc agtctacgaa ggaaggcttg caaaccatta aggagtatgt 7080
ggataagttt atacaatcac taacagagaa taaggaggag atcatcaggt atggactatg 7140
gggagttcac acggcactct acaaaagctt ggcagcgaga ctggggcatg aaacagcttt 7200
tgcaacttta gtggtaaaat ggttggcttt tgggggcgaa acggtatctg ctcacatcaa 7260
gcaagtagca gttgatctag tagtatatta tatcatcaac aaaccatctt ttcctggaga 7320
tacagagacc caacaagagg ggaggaagtt tgtggctagt ctttttatat ctgcactagc 7380
aacatacaca tataaaacct ggaattacaa caatctgcaa cgggttgtcg aacctgcctt 7440
agcttacctc ccatatgcta caagtgcctt gaagttgttc acacccacaa gattagagag 7500
tgtggtcata ctcagttcta caatttacaa gacatacctc tctataagga agggtaagag 7560
tgacggcttg ttaggtacag gcataagtgc agccatggag atcttaaacc aaaacccaat 7620
ctcagtaggt atatctgtga tgctgggggt aggtgccatc gccgcccata atgcaataga 7680
atctagtgaa cagaaaagaa ctttgctgat gaaggtcttt gtaaaaaact tcttagacca 7740
agcagcaaca gatgagctag tcaaagagaa ccctgaaaaa ataatcatgg ctctatttga 7800
agcagtccag accataggaa accccctaag actcatctac catctgtacg gggtgtacta 7860

taaggggtgg gaagcaaaag aactcgcaga gaaaactgct ggccgcaact tattcacatt 7920
gatcatgttt gaggcctttg agcttttagg tatggactca gaaggaaaga taagaaactt 7980
gtcaggcaac tacatactgg acttaatctt caacttgcat aataaattaa acaaggggct 8040
caaaaaacta gtccttgggt gggctcctgc acctttgagc tgtgattgga caccaagtga 8100
tgagagaata agcctacctc ataacaacta cttaagggta gaaaccaggt gtccttgtgg 8160
ctatgagatg aaggcaataa aaaatgttgc tggtaaattg acaaaagttg aagaaaaggg 8220
gtccttccta tgcaggaata gattagggag aggacctcca aacttcaaag taacaaagtt 8280
ctatgatgat aacttgatag aagtcaagcc agtagctagg ctagaaggcc aggtggacct 8340
ctattacaag ggagtaacag ctaagttaga ctacaacaat gggaaagtac tgttagctac 8400
caacaagtgg gaggtggacc acgctttcct gaccagacta gtaaagaagc acacagggat 8460
aggttttaaa ggtgcatatt tgggtgaccg accagaccat caagatcttg tcgatagaga 8520
ttgtgcaact ataacgaaga actcagtaca gttcctaaaa atgaagaagg gttgcgcttt 8580
cacatatgac ctaacaatct ctaaccttgt caggcttatt gaactagtcc ataagaataa 8640
tttacaagaa agagagatcc ctaccgtgac agtaactact tggcttgcat attcttttgt 8700
caatgaagac ctggggacta tcaagcctgt attgggggag aaagtcatcc cagaaccccc 8760
cgaggagttg agtctccaac ccaccgtgag actagtcacc actgaaacag caataaccat 8820
aacaggggag gctgaagtga tgacgacagg gatcacacca gtggtagaga tgaaagaaga 8880
acctcagctg gaccaccagt caactaccct aaaggtaggg ttgaaggaag gggaatatcc 8940
agggccagga gttaacccta accatttagc agaggtgata gatgagaaag atgacaggcc 9000
ttttgtccta atcatcggta acaaaggttc tacctcgaac agagcaagaa cggccaagaa 9060
tatacggctg tacaaaggaa acaacccaag agagatcagg gatctgatga gccaaggaag 9120
aatattgacg gttgctctaa aagagttgga cccggaatta aaagaattag tagattacaa 9180
ggggaccttt ctcaataggg aagctttaga agccctaagc ttaggtaagc caatcaagag 9240
gaaaaccaca acagcaatga tcaggaggtt aatagagcca gaggttgagg aggaactacc 9300
agattggttc caagcggaag aacccctatt tttggaagca aaaatacaga atgacttata 9360
ccacctaatt ggcagtgtag atagtataaa aagcaaagca aaggaattag gggccacaga 9420
taacacaaag atagtgaagg aagttggggc taggacctat acgatgaaat tgagcagctg 9480
gagcacacaa gttacaaaaa aacagatgag tctagcccct ctctttgaag agctgttatt 9540
aaagtgccct ccatgtagta aaatttcaaa gggacatatg gtgtcagcat accaactggc 9600
tcaaggaaac tgggaacccc tcgggtgtgg ggtctatatg ggaaccatac cagctaggcg 9660
tctcaagatc cacccttatg aggcttacct taaactcaaa gagctggtgg aagttgaatc 9720
ttcgagggcc actgcaaaag aatccatcat aagagaacat aacacctgga tcctgcggaa 9780

ggtgagacat gaagggaacc taagaaccaa atcaatgatc aaccctggga aaatatcaga 9840
tcagctatgc agagatggac acaaaagaaa catatataat aagatcatag gctcaacaat 9900
ggcctctgct ggtattaggc tggagaaact gccagtagtc cgagcccaaa ctgacacaac 9960
cagtttccac caagccataa gagaaaaaat tgataaaaca gaaaacaagc agacccctga 10020
attgcatgaa gaactaatga aggtcttcga ctgcttaaag atcccagagc tgaaggaatc 10080
gtatgatgaa gtttcatggg aacaattaga agccgggata aaccgtaagg gtgcagcagg 10140
ctatctagag agcaagaaca taggggaagt cctagacaca gagaaacaca tagtagagca 10200
gctgatcaag gatctgagga aggggaagaa gattaggtac tatgaaacag ccatccccaa 10260
gaatgagaag agagacgtca gcgacgactg ggaagccgga gagttcgttg atgaaaagaa 10320
accaagagta atccagtacc cggacgccaa ggtgagactg gccattacaa aagtgatgta 10380
caaatgggta aagcaaaaac cagtggtgat acccggctat gaaggtaaaa cacctctatt 10440
tgacatattc aacaaagtga agaaggaatg ggattcattc caggaccccg tagcagtgag 10500
ctttgacacc aaagcgtggg atacacaagt caccagtaga gacctaatgt tgataaagga 10560
tatccagaaa tattatttca agagaagtat acacaaattt ttagatacaa taacagaaca 10620
catggtggag gtacctgtca ttacagcaga cggtgaagtt tacataagga atggtcagag 10680
gggtagtggc caacccgaca caagtgctgg taatagtatg ttgaatgtcc taaccatgat 10740
atatgctttc tgtaaaagta caggcatacc ttacagggga ttcagcagag tggcaagaat 10800
ccatgtgtgt ggtgatgatg gctttttgat aacagagaga ggactgggac tgaaattctc 10860
tgagaagggt atgcagatat tacatgaggc cgggaagccc cagaaaataa ctgaagggga 10920
caaaatgaaa gtggcataca gattcgagga catagagttt tgttcccata ctcccgtgcc 10980
agtcagatgg gcagataaca ccagtagtta catggcaggg aggagcacag ccactatact 11040
agctaagatg gcaaccaggc tggattccag cggagagagg ggtagcacag cttatgagaa 11100
ggccgtagcc ttcagcttcc ttttgatgta ctcatggaat cccgtagtta gaaggatctg 11160
cttactggtg ttgtcacagt ttccagaaat atccccatcc aaaaacacaa tatactacta 11220
ccaaggggat cccatagctg cgtacagaga agtgataggg aaacagctgt gtgaactgaa 11280
aagaacagga tttgagaagc tggctggtct gaatttgagt atgaccactc taggcatctg 11340
gacaaaacat actagtaaaa gactaatcca agcctgtgta gaaataggta agagagaagg 11400
tacctggtta gttaatgctg acagactgat tgcaggaaag actgggaagt tttacatccc 11460
aagcactggt gtcactctgt tgggaaaaca ctatgaggaa attaacttaa agcaaaaggc 11520
ggcacaaccg ccgatagagg gggttgacag atataagttg ggccccatag ttaatgttat 11580
cttgagaagg ctgagggtga tgctgatgac agttgccagc ggaagctggt gaatccgtcc 11640
ggagcgtcgt gccctcactc aaggttttta attgtaaata ttgtaaatag acagctaaga 11700

tatttattgt agttggatag taatgcagtg atagtaaata ccccaattta acactacctc 11760

caatgcacta agcactttag ctgtgtgagg ttaactcgac gtccacggtt ggactaggga 11820

agacctctaa cagcccc 11837

<210> 5

<211> 3913

<212> PRT

<213> Wildtyp BVDV: XIKE-A

<400> 5

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu
20 25 30

Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45

His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro
50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80

Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Ile Tyr Tyr Gln Asp Tyr Val Gly Pro
85 90 95

Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Cys Arg Glu Ala Ser Met Cys
100 105 110

Glu Thr Thr Arg Arg Val Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125

Tyr His Ile Tyr Ile Cys Ile Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Arg Ala
130 135 140

Thr Arg Asn Gln Pro Glu Val Leu Lys Trp Val Tyr Asn Arg Leu Asn
145 150 155 160

Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala
165 170 175

Thr Ser Lys Lys Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met
180 185 190

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

Ala Ile Gln Leu Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg
450 455 460
Val Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile
465 470 475 480
Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His
485 490 495
Ala Ala Ser Pro Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp
500 505 510
Tyr Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile
515 520 525
Ile Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu
530 535 540
His Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val
545 550 555 560
Val Leu Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val
565 570 575
Leu His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp
580 585 590
Lys Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile
595 600 605
Pro Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp
610 615 620
Trp Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly
625 630 635 640
Gln Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile
645 650 655
Trp Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala
660 665 670
Leu Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr
675 680 685
Gly Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile
690 695 700

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

Asn Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser
965 970 975

Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr
980 985 990

Leu Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr
995 1000 1005

Met Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val
1010 1015 1020

Asp His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val
1025 1030 1035

Val Ala Leu Leu Gly Gly Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr
1040 1045 1050

Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn
1055 1060 1065

Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp
1070 1075 1080

Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys
1085 1090 1095

Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu
1100 1105 1110

Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu
1115 1120 1125

Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser
1130 1135 1140

Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val
1145 1150 1155

Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val
1160 1165 1170

Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser
1175 1180 1185

Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala
1190 1195 1200

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

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

Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys Met
1685 1690 1695
Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro
1700 1705 1710
Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile
1715 1720 1725
Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly
1730 1735 1740
Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp
1745 1750 1755
Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala
1760 1765 1770
Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu
1775 1780 1785
Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser
1790 1795 1800
Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser
1805 1810 1815
Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala
1820 1825 1830
Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly
1835 1840 1845
Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala
1850 1855 1860
Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser
1865 1870 1875
Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr
1880 1885 1890
Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln
1895 1900 1905
Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu
1910 1915 1920

Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly
1925 1930 1935
Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr
1940 1945 1950
Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro
1955 1960 1965
Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu
1970 1975 1980
Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu
1985 1990 1995
Glu Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn Met
2000 2005 2010
Ala Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser
2015 2020 2025
Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val Val
2030 2035 2040
Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu
2045 2050 2055
Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr Gly
2060 2065 2070
Leu Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro Phe
2075 2080 2085
Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln
2090 2095 2100
Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr
2105 2110 2115
Tyr Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr
2120 2125 2130
Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn
2135 2140 2145
Val Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr
2150 2155 2160

Glu Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn Asn
2165 2170 2175
Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met
2180 2185 2190
Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser
2195 2200 2205
Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly
2210 2215 2220
Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg
2225 2230 2235
Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp
2240 2245 2250
Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro
2255 2260 2265
Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val
2270 2275 2280
Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe
2285 2290 2295
Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met
2300 2305 2310
Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr
2315 2320 2325
Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys
2330 2335 2340
Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr
2345 2350 2355
Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile
2360 2365 2370
Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu
2375 2380 2385
Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser
2390 2395 2400

Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly
2405 2410 2415
Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His
2420 2425 2430
Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly
2435 2440 2445
Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu
2450 2455 2460
Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Thr
2465 2470 2475
Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile
2480 2485 2490
Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn Asn
2495 2500 2505
Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala
2510 2515 2520
Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val
2525 2530 2535
Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg
2540 2545 2550
Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala
2555 2560 2565
Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser Val
2570 2575 2580
Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser
2585 2590 2595
Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn
2600 2605 2610
Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro
2615 2620 2625
Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly
2630 2635 2640

Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys
2645 2650 2655
Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn
2660 2665 2670
Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met
2675 2680 2685
Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu
2690 2695 2700
Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys
2705 2710 2715
Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp
2720 2725 2730
Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu
2735 2740 2745
Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile
2750 2755 2760
Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser
2765 2770 2775
Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys
2780 2785 2790
Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val
2795 2800 2805
Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr
2810 2815 2820
Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn
2825 2830 2835
Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys
2840 2845 2850
His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro
2855 2860 2865
Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys
2870 2875 2880

Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr
2885 2890 2895
Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val
2900 2905 2910
His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val
2915 2920 2925
Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr
2930 2935 2940
Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu
2945 2950 2955
Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr
2960 2965 2970
Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile
2975 2980 2985
Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln
2990 2995 3000
Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly
3005 3010 3015
Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys
3020 3025 3030
Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr
3035 3040 3045
Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly
3050 3055 3060
Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile
3065 3070 3075
Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu
3080 3085 3090
Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala
3095 3100 3105
Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met
3110 3115 3120

Ile Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro Asp
3125 3130 3135
Trp Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile Gln
3140 3145 3150
Asn Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys Ser
3155 3160 3165
Lys Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val Lys
3170 3175 3180
Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Ser
3185 3190 3195
Thr Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe Glu
3200 3205 3210
Glu Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys Gly
3215 3220 3225
His Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro
3230 3235 3240
Leu Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Leu
3245 3250 3255
Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu Val
3260 3265 3270
Glu Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile Arg
3275 3280 3285
Glu His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly Asn
3290 3295 3300
Leu Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp Gln
3305 3310 3315
Leu Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile Ile
3320 3325 3330
Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro
3335 3340 3345
Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala Ile
3350 3355 3360

Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu Leu
3365 3370 3375
His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro Glu
3380 3385 3390
Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu Ala
3395 3400 3405
Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys Asn
3410 3415 3420
Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln Leu
3425 3430 3435
Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr
3440 3445 3450
Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu
3455 3460 3465
Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr
3470 3475 3480
Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys
3485 3490 3495
Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys
3500 3505 3510
Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp Asp
3515 3520 3525
Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp
3530 3535 3540
Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp Ile
3545 3550 3555
Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp Thr
3560 3565 3570
Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly
3575 3580 3585
Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp
3590 3595 3600

Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr
3605 3610 3615
Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg
3620 3625 3630
Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr
3635 3640 3645
Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile
3650 3655 3660
Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys
3665 3670 3675
Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His
3680 3685 3690
Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met
3695 3700 3705
Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg
3710 3715 3720
Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala
3725 3730 3735
Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val
3740 3745 3750
Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser
3755 3760 3765
Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala
3770 3775 3780
Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg
3785 3790 3795
Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr
3800 3805 3810
Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Ala
3815 3820 3825
Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn Ala
3830 3835 3840

Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser
3845 3850 3855
Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu
3860 3865 3870
Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr
3875 3880 3885
Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val
3890 3895 3900
Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp
3905 3910

<210> 6
<211> 3749
<212> PRT
<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE-A-NdN
<400> 6

Met Glu Leu Phe Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala Thr Ser Lys Lys
1 5 10 15
Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met Lys Ile Ala Pro
20 25 30
Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro Asp Ala Thr Ile
35 40 45
Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys Val Arg
50 55 60
Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys Pro Pro
65 70 75 80
Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala Ile Leu
85 90 95
Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn Ile Thr Gln Trp
100 105 110
Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln Ala Met Phe Leu
115 120 125
Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile Cys

130 135 140

Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu Leu Lys Glu Ile

145 150 155 160

Val Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys Cys Arg

165 170 175

Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Phe His

180 185 190

Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Asn Asn Leu Thr

195 200 205

Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Tyr Asp Lys

210 215 220

Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro Thr Thr

225 230 235 240

Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe Ala Gly Val Ile

245 250 255

Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu Asp Val Leu Phe

260 265 270

Lys Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr Ala Ile Gln Leu

275 280 285

Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg Val Gly Thr Ala

290 295 300

Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Leu Gly Lys Lys

305 310 315 320

Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His Ala Ala Ser Pro

325 330 335

Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr Lys Asn

340 345 350

Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile Gly Pro Gly

355 360 365

Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met Gly

370 375 380

Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val Leu Ser Asp

385 390 395 400

Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val Leu His Phe Ala

405 410 415

Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys Asn Gln Leu

420 425 430

Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile Pro Gly Thr Val

435 440 445

Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp Trp Trp Pro Tyr

450 455 460

Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly Gln Val Ile Lys

465 470 475 480

Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile Trp Asn Ala Ala

485 490 495

Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala Leu Arg Gly Gln

500 505 510

Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr Gly Ala Gln Gly

515 520 525

Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile Ser Lys Asp Arg

530 535 540

Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr Thr Trp His Leu

545 550 555 560

Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val Trp Cys Glu Gly

565 570 575

Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu Glu Arg Tyr Leu

580 585 590

Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala Glu Phe Met Gln

595 600 605

Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp Met Pro Asp Asp

610 615 620

Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro Val Ile Lys Gly

625 630 635 640

Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys

645 650 655

Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu Ala Asn Gln Asp

660 665 670

Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg Thr Thr Pro Phe

675 680 685

Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile Gly Glu Asp Ile

690 695 700

Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile Thr Gly Asp His

705 710 715 720

Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys Trp Cys Gly His

725 730 735

Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly Lys Cys

740 745 750

Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp Asp Thr Ser Cys

755 760 765

Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr Val Lys Cys Arg

770 775 780

Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn Asn Asp Leu Gly

785 790 795 800

Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser Glu Gly Pro Val

805 810 815

Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr Leu Pro Asn Lys

820 825 830

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

835 840 845

Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp His His Lys Asp

850 855 860

Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val Val Ala Leu Leu Gly Gly

865 870 875 880

Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln

885 890 895

Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly

900 905 910

Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu

915 920 925

Leu Tyr Leu Ile Val Lys Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu

930 935 940

Val Tyr His Ile Leu Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val

945 950 955 960

Leu Leu Met Leu Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp

965 970 975

Asp Gln Ser Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val

980 985 990

Ala Val Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile

995 1000 1005

Val Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala

1010 1015 1020

Ser Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu

1025 1030 1035

Ala Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln

1040 1045 1050

Leu Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu

1055 1060 1065

Lys His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser

1070 1075 1080

Trp Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala

1085 1090 1095

Ile Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln

1100 1105 1110

Trp Ala Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe

1115 1120 1125

Leu Thr Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu

1130 1135 1140

Tyr Phe Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu

1145 1150 1155

Gly Lys Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys

1160 1165 1170

Asp Ser Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser

1175 1180 1185

Gly Ser Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu

1190 1195 1200

Ile Ser Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr

1205 1210 1215

Leu Ile Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp

1220 1225 1230

Glu Val Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala

1235 1240 1245

Ile Ile Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly

1250 1255 1260

Leu Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Ala Lys Asn Leu Ile

1265 1270 1275

Val Lys His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly

1280 1285 1290

Glu Glu Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys

1295 1300 1305

Ala Ser Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile

1310 1315 1320

Cys Glu Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly

1325 1330 1335

Arg Gln Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe

1340 1345 1350

Glu Glu Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Glu Ser Ser

1355 1360 1365

Cys Pro Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys His Cys Asn Tyr Phe Arg

1370 1375 1380

His Asp Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr

1385 1390 1395

Thr Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala

1400 1405 1410

Thr Lys Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile

1415 1420 1425

Gly Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val

1430 1435 1440

Cys Lys Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met

1445 1450 1455

Asp Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr

1460 1465 1470

Pro Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg

1475 1480 1485

Arg Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile

1490 1495 1500

Ser Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys

1505 1510 1515

Asp Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys

1520 1525 1530

Met Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys

1535 1540 1545

Pro Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn

1550 1555 1560

Ile Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly

1565 1570 1575

Gly Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe

1580 1585 1590

Asp Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu

1595 1600 1605

Ala Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn

1610 1615 1620

Glu Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val

1625 1630 1635

Ser Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr

1640 1645 1650

Ser Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly

1655 1660 1665

Ala Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile

1670 1675 1680

Gly Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala

1685 1690 1695

Ala Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile

1700 1705 1710

Ser Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala

1715 1720 1725

Thr Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro

1730 1735 1740

Gln Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe

1745 1750 1755

Leu Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile

1760 1765 1770

Gly Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met

1775 1780 1785

Thr Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His

1790 1795 1800

Pro Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp

1805 1810 1815

Leu Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr

1820 1825 1830

Glu Glu Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn

1835 1840 1845

Met Ala Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn

1850 1855 1860

Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val

1865 1870 1875

Val Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile

1880 1885 1890

Glu Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr

1895 1900 1905

Gly Leu Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro

1910 1915 1920

Phe Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu

1925 1930 1935

Gln Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg

1940 1945 1950

Tyr Tyr Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His

1955 1960 1965

Tyr Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile

1970 1975 1980

Asn Val Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu

1985 1990 1995

Tyr Glu Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn

2000 2005 2010

Asn Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile

2015 2020 2025

Met Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn

2030 2035 2040

Ser Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn

2045 2050 2055

Gly Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala

2060 2065 2070

Arg Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu

2075 2080 2085

Asp Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp

2090 2095 2100

Pro Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln

2105 2110 2115

Val Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu

2120 2125 2130

Phe Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro

2135 2140 2145

Met Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp

2150 2155 2160

Thr Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly

2165 2170 2175

Lys Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys

2180 2185 2190

Tyr Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe

2195 2200 2205

Ile Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys

2210 2215 2220

Glu Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln

2225 2230 2235

Ser Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp

2240 2245 2250

Gly Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly

2255 2260 2265

His Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe

2270 2275 2280

Gly Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp

2285 2290 2295

Leu Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp

2300 2305 2310

Thr Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe

2315 2320 2325

Ile Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn

2330 2335 2340

Asn Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr

2345 2350 2355

Ala Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser

2360 2365 2370

Val Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile

2375 2380 2385

Arg Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala

2390 2395 2400

Ala Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser

2405 2410 2415

Val Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu

2420 2425 2430

Ser Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys

2435 2440 2445

Asn Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn

2450 2455 2460

Pro Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile

2465 2470 2475

Gly Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr

2480 2485 2490

Lys Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg

2495 2500 2505

Asn Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly

2510 2515 2520

Met Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile

2525 2530 2535

Leu Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu

2540 2545 2550

Lys Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp

2555 2560 2565

Trp Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr

2570 2575 2580

Leu Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala

2585 2590 2595

Ile Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly

2600 2605 2610

Ser Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe

2615 2620 2625

Lys Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro

2630 2635 2640

Val Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val

2645 2650 2655

Thr Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr

2660 2665 2670

Asn Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys

2675 2680 2685

Lys His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg

2690 2695 2700

Pro Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr

2705 2710 2715

Lys Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe

2720 2725 2730

Thr Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu

2735 2740 2745

Val His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr

2750 2755 2760

Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly

2765 2770 2775

Thr Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro

2780 2785 2790

Glu Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu

2795 2800 2805

Thr Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly

2810 2815 2820

Ile Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His

2825 2830 2835

Gln Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro

2840 2845 2850

Gly Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu

2855 2860 2865

Lys Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser

2870 2875 2880

Thr Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys

2885 2890 2895

Gly Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg

2900 2905 2910

Ile Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu

2915 2920 2925

Leu Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu

2930 2935 2940

Ala Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala

2945 2950 2955

Met Ile Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro

2960 2965 2970

Asp Trp Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile

2975 2980 2985

Gln Asn Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys

2990 2995 3000

Ser Lys Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val

3005 3010 3015

Lys Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp

3020 3025 3030

Ser Thr Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe

3035 3040 3045

Glu Glu Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys

3050 3055 3060

Gly His Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu

3065 3070 3075

Pro Leu Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg

3080 3085 3090

Leu Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu

3095 3100 3105

Val Glu Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile

3110 3115 3120

Arg Glu His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly

3125 3130 3135

Asn Leu Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp

3140 3145 3150

Gln Leu Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile

3155 3160 3165

Ile Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu

3170 3175 3180

Pro Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala

3185 3190 3195

Ile Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu

3200 3205 3210

Leu His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro

3215 3220 3225

Glu Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu

3230 3235 3240

Ala Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys

3245 3250 3255

Asn Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln

3260 3265 3270

Leu Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu

3275 3280 3285

Thr Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp

3290 3295 3300

Glu Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln

3305 3310 3315

Tyr Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr

3320 3325 3330

Lys Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly

3335 3340 3345

Lys Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp

3350 3355 3360

Asp Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala

3365 3370 3375

Trp Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp

3380 3385 3390

Ile Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp

3395 3400 3405

Thr Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp

3410 3415 3420

Gly Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro

3425 3430 3435

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

3440 3445 3450

Tyr Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser

3455 3460 3465

Arg Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile

3470 3475 3480

Thr Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln

3485 3490 3495

Ile Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp

3500 3505 3510

Lys Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser

3515 3520 3525

His Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr

3530 3535 3540

Met Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr

3545 3550 3555

Arg Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys

3560 3565 3570

Ala Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val

3575 3580 3585

Val Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile

3590 3595 3600

Ser Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile

3605 3610 3615

Ala Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys

3620 3625 3630

Arg Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr

3635 3640 3645

Thr Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln

3650 3655 3660

Ala Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn

3665 3670 3675

Ala Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro

3680 3685 3690

Ser Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn

3695 3700 3705

Leu Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg

3710 3715 3720

Tyr Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg

3725 3730 3735

Val Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp

3740 3745

<210> 7

<211> 3912

<212> PRT

<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE-B

<400> 7

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys
1 5 10 15
Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu
20 25 30
Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro
35 40 45
His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro
50 55 60
Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80
Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Ile Tyr Tyr Gln Asp Tyr Val Gly Pro
85 90 95
Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Cys Arg Glu Ala Ser Met Cys
100 105 110
Glu Thr Thr Arg Arg Val Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125
Tyr His Ile Tyr Ile Cys Ile Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Arg Ala
130 135 140
Thr Arg Asn Gln Pro Glu Val Leu Lys Trp Val Tyr Asn Arg Leu Asn
145 150 155 160
Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala
165 170 175
Thr Ser Lys Lys Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met
180 185 190
Lys Ile Ala Pro Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro
195 200 205
Asp Ala Thr Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
210 215 220
Gly Lys Val Arg Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
225 230 235 240
Asn Lys Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
245 250 255

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

Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile
515 520 525

Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His
530 535 540

Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val
545 550 555 560

Leu Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val Leu
565 570 575

His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys
580 585 590

Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile Pro
595 600 605

Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp Trp
610 615 620

Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly Gln
625 630 635 640

Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile Trp
645 650 655

Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala Leu
660 665 670

Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr Gly
675 680 685

Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile Ser
690 695 700

Lys Asp Arg Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr Thr
705 710 715 720

Trp His Leu Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val Trp
725 730 735

Cys Glu Gly Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu Glu
740 745 750

Arg Tyr Leu Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala Glu
755 760 765

Phe Met Gln Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp Met
770 775 780
Pro Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro Val
785 790 795 800
Ile Lys Gly Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln
805 810 815
Met Val Cys Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu Ala
820 825 830
Asn Gln Asp Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg Thr
835 840 845
Thr Pro Phe Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile Gly
850 855 860
Glu Asp Ile Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile Thr
865 870 875 880
Gly Asp His Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys Trp
885 890 895
Cys Gly His Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile
900 905 910
Gly Lys Cys Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp Asp
915 920 925
Thr Ser Cys Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr Val
930 935 940
Lys Cys Arg Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn Asn
945 950 955 960
Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser Glu
965 970 975
Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr Leu
980 985 990
Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr Met
995 1000 1005
Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp
1010 1015 1020

His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val Val
1025 1030 1035
Ala Leu Leu Gly Gly Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr Tyr
1040 1045 1050
Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn Thr
1055 1060 1065
Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp Ile
1070 1075 1080
Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys Glu
1085 1090 1095
Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu Val
1100 1105 1110
Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu Gly
1115 1120 1125
Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser Ala
1130 1135 1140
Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val Leu
1145 1150 1155
Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val Ala
1160 1165 1170
Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser Ile
1175 1180 1185
Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala Ser
1190 1195 1200
Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu Leu
1205 1210 1215
Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys His
1220 1225 1230
Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp Arg
1235 1240 1245
Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile Thr
1250 1255 1260

Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp Ala
1265 1270 1275

Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe Leu Thr
1280 1285 1290

Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu Tyr Phe
1295 1300 1305

Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu Gly Lys
1310 1315 1320

Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys Asp Ser
1325 1330 1335

Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser Gly Ser
1340 1345 1350

Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu Ile Ser
1355 1360 1365

Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr Leu Ile
1370 1375 1380

Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp Glu Val
1385 1390 1395

Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala Ile Ile
1400 1405 1410

Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly Leu Lys
1415 1420 1425

Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Ala Lys Asn Leu Ile Val Lys
1430 1435 1440

His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly Glu Glu
1445 1450 1455

Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys Ala Ser
1460 1465 1470

Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile Cys Glu
1475 1480 1485

Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly Arg Gln
1490 1495 1500

Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe Glu Glu
1505 1510 1515
Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Glu Ser Ser Cys Pro
1520 1525 1530
Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys His Cys Asn Tyr Phe Arg His Asp
1535 1540 1545
Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr Thr Ala
1550 1555 1560
Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr Lys
1565 1570 1575
Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile Gly Asp
1580 1585 1590
Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys Lys
1595 1600 1605
Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met Asp Lys
1610 1615 1620
Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro Arg
1625 1630 1635
Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg Arg Gly
1640 1645 1650
Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser Ser
1655 1660 1665
Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp Ser
1670 1675 1680
Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys Met Thr
1685 1690 1695
Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro Glu
1700 1705 1710
Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile Ser
1715 1720 1725
Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly Glu
1730 1735 1740

Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp Leu
1745 1750 1755
Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala Ser
1760 1765 1770
Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu Asp
1775 1780 1785
Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser Lys
1790 1795 1800
Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser Met
1805 1810 1815
Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala Gly
1820 1825 1830
Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly Arg
1835 1840 1845
His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala Glu
1850 1855 1860
Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser Phe
1865 1870 1875
Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr Gly
1880 1885 1890
Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln Pro
1895 1900 1905
Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu Asp
1910 1915 1920
Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly Lys
1925 1930 1935
Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr Ala
1940 1945 1950
Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro Ile
1955 1960 1965
Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu Gly
1970 1975 1980

Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu Glu
1985 1990 1995
Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn Met Ala
2000 2005 2010
Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser Gly
2015 2020 2025
Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val Val Thr
2030 2035 2040
Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu Ser
2045 2050 2055
Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr Gly Leu
2060 2065 2070
Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro Phe Ile
2075 2080 2085
Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln Ala
2090 2095 2100
Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr Tyr
2105 2110 2115
Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr Asp
2120 2125 2130
Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn Val
2135 2140 2145
Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr Glu
2150 2155 2160
Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn Asn Leu
2165 2170 2175
Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met Ala
2180 2185 2190
Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser Tyr
2195 2200 2205
Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly Glu
2210 2215 2220

Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg Lys
2225 2230 2235
Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp Glu
2240 2245 2250
Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro Gly
2255 2260 2265
Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val Thr
2270 2275 2280
Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe Gly
2285 2290 2295
Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met Ile
2300 2305 2310
Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr Thr
2315 2320 2325
His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys Asp
2330 2335 2340
Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr Val
2345 2350 2355
Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile Lys
2360 2365 2370
Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu Gly
2375 2380 2385
Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser Leu
2390 2395 2400
Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly Val
2405 2410 2415
His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His Glu
2420 2425 2430
Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly Gly
2435 2440 2445
Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu Val
2450 2455 2460

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

Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys Lys
2705 2710 2715
Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp Thr
2720 2725 2730
Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu Arg
2735 2740 2745
Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile Lys
2750 2755 2760
Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser Phe
2765 2770 2775
Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys Val
2780 2785 2790
Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val Ala
2795 2800 2805
Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr Ala
2810 2815 2820
Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn Lys
2825 2830 2835
Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys His
2840 2845 2850
Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro Asp
2855 2860 2865
His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys Asn
2870 2875 2880
Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr Tyr
2885 2890 2895
Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val His
2900 2905 2910
Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val Thr
2915 2920 2925
Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr Ile
2930 2935 2940

Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu Glu
2945 2950 2955
Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr Ala
2960 2965 2970
Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile Thr
2975 2980 2985
Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln Ser
2990 2995 3000
Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly Pro
3005 3010 3015
Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys Asp
3020 3025 3030
Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr Ser
3035 3040 3045
Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly Asn
3050 3055 3060
Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile Leu
3065 3070 3075
Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu Val
3080 3085 3090
Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala Leu
3095 3100 3105
Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met Ile
3110 3115 3120
Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro Asp Trp
3125 3130 3135
Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile Gln Asn
3140 3145 3150
Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys Ser Lys
3155 3160 3165
Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val Lys Glu
3170 3175 3180

Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Ser Thr
3185 3190 3195

Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe Glu Glu
3200 3205 3210

Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys Gly His
3215 3220 3225

Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro Leu
3230 3235 3240

Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Leu Lys
3245 3250 3255

Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu Val Glu
3260 3265 3270

Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile Arg Glu
3275 3280 3285

His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly Asn Leu
3290 3295 3300

Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp Gln Leu
3305 3310 3315

Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile Ile Gly
3320 3325 3330

Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro Val
3335 3340 3345

Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala Ile Arg
3350 3355 3360

Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu Leu His
3365 3370 3375

Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro Glu Leu
3380 3385 3390

Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu Ala Gly
3395 3400 3405

Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys Asn Ile
3410 3415 3420

Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln Leu Ile
3425 3430 3435
Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr Ala
3440 3445 3450
Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu Ala
3455 3460 3465
Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr Pro
3470 3475 3480
Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys Trp
3485 3490 3495
Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys Thr
3500 3505 3510
Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp Asp Ser
3515 3520 3525
Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp Asp
3530 3535 3540
Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp Ile Gln
3545 3550 3555
Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp Thr Ile
3560 3565 3570
Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly Glu
3575 3580 3585
Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp Thr
3590 3595 3600
Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr Ala
3605 3610 3615
Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg Val
3620 3625 3630
Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr Glu
3635 3640 3645
Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile Leu
3650 3655 3660

His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys Met
3665 3670 3675

Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His Thr
3680 3685 3690

Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met Ala
3695 3700 3705

Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg Leu
3710 3715 3720

Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala Val
3725 3730 3735

Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val Arg
3740 3745 3750

Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser Pro
3755 3760 3765

Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala Ala
3770 3775 3780

Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg Thr
3785 3790 3795

Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr Leu
3800 3805 3810

Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Ala Cys
3815 3820 3825

Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn Ala Asp
3830 3835 3840

Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser Thr
3845 3850 3855

Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu Lys
3860 3865 3870

Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr Lys
3875 3880 3885

Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val Met
3890 3895 3900

Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp

3905 3910

<210> 8

<211> 3748

<212> PRT

<213> Sequência artificial: BVDV mutado: XIKE-B-NdN

<400> 8

Met Glu Leu Phe Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala Thr Ser Lys Lys

1 5 10 15

Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met Lys Ile Ala Pro

20 25 30

Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro Asp Ala Thr Ile

35 40 45

Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys Val Arg

50 55 60

Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys Pro Pro

65 70 75 80

Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala Ile Leu

85 90 95

Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn Ile Thr Gln Trp

100 105 110

Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln Ala Met Phe Leu

115 120 125

Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile Cys

130 135 140

Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu Leu Lys Glu Ile

145 150 155 160

Val Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys Cys Arg

165 170 175

Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys Gly Trp Cys Asn Trp Phe His Ile

180 185 190

Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Asn Asn Leu Thr Glu

195 200 205

Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Tyr Asp Lys Glu

210 215 220

Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro Thr Thr Leu

225 230 235 240

Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe Ala Gly Val Ile Leu

245 250 255

Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu Asp Val Leu Phe Lys

260 265 270

Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr Ala Ile Gln Leu Leu

275 280 285

Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg Val Gly Thr Ala Lys

290 295 300

Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Leu Gly Lys Lys Leu

305 310 315 320

Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His Ala Ala Ser Pro Tyr

325 330 335

Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr Lys Asn Cys

340 345 350

Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile Gly Pro Gly Lys

355 360 365

Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met Gly Gly

370 375 380

His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val Leu Ser Asp Phe

385 390 395 400

Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val Leu His Phe Ala Ile

405 410 415

Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys Asn Gln Leu Asn

420 425 430

Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile Pro Gly Thr Val Trp

435 440 445

Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp Trp Trp Pro Tyr Glu

450 455 460

Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly Gln Val Ile Lys Leu

465 470 475 480

Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile Trp Asn Ala Ala Thr

485 490 495

Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala Leu Arg Gly Gln Leu

500 505 510

Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr Gly Ala Gln Gly Phe

515 520 525

Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile Ser Lys Asp Arg Lys

530 535 540

Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr Thr Trp His Leu Pro

545 550 555 560

Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val Trp Cys Glu Gly Lys

565 570 575

Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu Glu Arg Tyr Leu Val

580 585 590

Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala Glu Phe Met Gln Ile

595 600 605

Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp Met Pro Asp Asp Phe

610 615 620

Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro Val Ile Lys Gly Lys

625 630 635 640

Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys Pro

645 650 655

Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu Ala Asn Gln Asp Thr

660 665 670

Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg Thr Thr Pro Phe Gln

675 680 685

Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile Gly Glu Asp Ile Tyr

690 695 700

Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile Thr Gly Asp His Ser

705 710 715 720

Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys Trp Cys Gly His Asp

725 730 735

Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly Lys Cys Met

740 745 750

Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp Asp Thr Ser Cys Asp

755 760 765

Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr Val Lys Cys Arg Ile

770 775 780

Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn Asn Asp Leu Gly Pro

785 790 795 800

Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser Glu Gly Pro Val Glu

805 810 815

Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr Leu Pro Asn Lys Tyr

820 825 830

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

835 840 845

Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp His His Lys Asp Tyr

850 855 860

Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val Val Ala Leu Leu Gly Gly Lys

865 870 875 880

Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met

885 890 895

Ala Met Gly Ala Gly Val Asn Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn

900 905 910

Leu Leu Thr Asp Ser Asp Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu

915 920 925

Tyr Leu Ile Val Lys Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val

930 935 940

Tyr His Ile Leu Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu

945 950 955 960

Leu Met Leu Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp

965 970 975

Gln Ser Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala

980 985 990

Val Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val

995 1000 1005

Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser

1010 1015 1020

Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala

1025 1030 1035

Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu

1040 1045 1050

Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys

1055 1060 1065

His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp

1070 1075 1080

Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile

1085 1090 1095

Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp

1100 1105 1110

Ala Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe Leu

1115 1120 1125

Thr Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu Tyr

1130 1135 1140

Phe Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu Gly

1145 1150 1155

Lys Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys Asp

1160 1165 1170

Ser Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser Gly

1175 1180 1185

Ser Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu Ile

1190 1195 1200

Ser Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr Leu

1205 1210 1215

Ile Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp Glu

1220 1225 1230

Val Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala Ile

1235 1240 1245

Ile Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly Leu

1250 1255 1260

Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Ala Lys Asn Leu Ile Val

1265 1270 1275

Lys His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly Glu

1280 1285 1290

Glu Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys Ala

1295 1300 1305

Ser Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile Cys

1310 1315 1320

Glu Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly Arg

1325 1330 1335

Gln Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe Glu

1340 1345 1350

Glu Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Glu Ser Ser Cys

1355 1360 1365

Pro Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys His Cys Asn Tyr Phe Arg His

1370 1375 1380

Asp Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr Thr

1385 1390 1395

Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr

1400 1405 1410

Lys Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile Gly

1415 1420 1425

Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys

1430 1435 1440

Lys Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met Asp

1445 1450 1455

Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro

1460 1465 1470

Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg Arg

1475 1480 1485

Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser

1490 1495 1500

Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp

1505 1510 1515

Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys Met

1520 1525 1530

Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro

1535 1540 1545

Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile

1550 1555 1560

Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly

1565 1570 1575

Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp

1580 1585 1590

Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala

1595 1600 1605

Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu

1610 1615 1620

Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser

1625 1630 1635

Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser

1640 1645 1650

Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala

1655 1660 1665

Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly

1670 1675 1680

Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala

1685 1690 1695

Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser

1700 1705 1710

Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr

1715 1720 1725

Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln

1730 1735 1740

Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu

1745 1750 1755

Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly

1760 1765 1770

Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr

1775 1780 1785

Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro

1790 1795 1800

Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu

1805 1810 1815

Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu

1820 1825 1830

Glu Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn Met

1835 1840 1845

Ala Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser

1850 1855 1860

Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val Val

1865 1870 1875

Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu

1880 1885 1890

Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr Gly

1895 1900 1905

Leu Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro Phe

1910 1915 1920

Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln

1925 1930 1935

Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr

1940 1945 1950

Tyr Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr

1955 1960 1965

Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn

1970 1975 1980

Val Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr

1985 1990 1995

Glu Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn Asn

2000 2005 2010

Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met

2015 2020 2025

Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser

2030 2035 2040

Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly

2045 2050 2055

Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg

2060 2065 2070

Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp

2075 2080 2085

Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro

2090 2095 2100

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

2105 2110 2115

Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe

2120 2125 2130

Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met

2135 2140 2145

Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr

2150 2155 2160

Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys

2165 2170 2175

Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr

2180 2185 2190

Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile

2195 2200 2205

Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu

2210 2215 2220

Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser

2225 2230 2235

Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly

2240 2245 2250

Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His

2255 2260 2265

Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly

2270 2275 2280

Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu

2285 2290 2295

Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Thr

2300 2305 2310

Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile

2315 2320 2325

Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn Asn

2330 2335 2340

Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala

2345 2350 2355

Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val

2360 2365 2370

Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg

2375 2380 2385

Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala

2390 2395 2400

Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser Val

2405 2410 2415

Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser

2420 2425 2430

Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn

2435 2440 2445

Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro

2450 2455 2460

Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly

2465 2470 2475

Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys

2480 2485 2490

Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn

2495 2500 2505

Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met

2510 2515 2520

Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu

2525 2530 2535

Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys

2540 2545 2550

Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp

2555 2560 2565

Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu

2570 2575 2580

Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile

2585 2590 2595

Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser

2600 2605 2610

Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys

2615 2620 2625

Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val

2630 2635 2640

Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr

2645 2650 2655

Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn

2660 2665 2670

Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys

2675 2680 2685

His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro

2690 2695 2700

Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys

2705 2710 2715

Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr

2720 2725 2730

Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val

2735 2740 2745

His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val

2750 2755 2760

Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr

2765 2770 2775

Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu

2780 2785 2790

Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr

2795 2800 2805

Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile

2810 2815 2820

Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln

2825 2830 2835

Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly

2840 2845 2850

Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys

2855 2860 2865

Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr

2870 2875 2880

Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly

2885 2890 2895

Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile

2900 2905 2910

Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu

2915 2920 2925

Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala

2930 2935 2940

Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met

2945 2950 2955

Ile Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro Asp

2960 2965 2970

Trp Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile Gln

2975 2980 2985

Asn Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys Ser

2990 2995 3000

Lys Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val Lys

3005 3010 3015

Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Ser

3020 3025 3030

Thr Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe Glu

3035 3040 3045

Glu Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys Gly

3050 3055 3060

His Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro

3065 3070 3075

Leu Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Leu

3080 3085 3090

Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu Val

3095 3100 3105

Glu Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile Arg

3110 3115 3120

Glu His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly Asn

3125 3130 3135

Leu Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp Gln

3140 3145 3150

Leu Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile Ile

3155 3160 3165

Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro

3170 3175 3180

Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala Ile

3185 3190 3195

Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu Leu

3200 3205 3210

His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro Glu

3215 3220 3225

Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu Ala

3230 3235 3240

Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys Asn

3245 3250 3255

Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln Leu

3260 3265 3270

Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr

3275 3280 3285

Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu

3290 3295 3300

Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr

3305 3310 3315

Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys

3320 3325 3330

Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys

3335 3340 3345

Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp Asp

3350 3355 3360

Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp

3365 3370 3375

Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp Ile

3380 3385 3390

Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp Thr

3395 3400 3405

Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly

3410 3415 3420

Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp

3425 3430 3435

Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr

3440 3445 3450

Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg

3455 3460 3465

Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr

3470 3475 3480

Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile

3485 3490 3495

Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys

3500 3505 3510

Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His

3515 3520 3525

Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met

3530 3535 3540

Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg

3545 3550 3555

Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala

3560 3565 3570

Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val

3575 3580 3585

Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser

3590 3595 3600

Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala

3605 3610 3615

Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg

3620 3625 3630

Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr

3635 3640 3645

Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Ala

3650 3655 3660

Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn Ala

3665 3670 3675

Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser

3680 3685 3690

Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu

3695 3700 3705

Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr

3710 3715 3720

Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val

3725 3730 3735

Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp

3740 3745

<210> 9

<211> 3913

<212> PRT

<213> Sequência artificial:Sequência XIKE-C BVDV

<400> 9

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Tyr Lys Gln Lys

1 5 10 15

Pro Ala Gly Val Val Glu Pro Val Tyr Asp Val Asn Gly Arg Pro Leu

20 25 30

Phe Gly Glu Ser Ser Asp Leu His Pro Gln Ser Thr Leu Lys Leu Pro

35 40 45

His Gln Arg Gly Ser Ala Asn Ile Leu Thr Asn Ala Arg Ser Leu Pro

50 55 60

Arg Lys Gly Asp Cys Arg Arg Gly Asn Val Tyr Gly Pro Val Ser Gly
65 70 75 80
Ile Tyr Ile Lys Pro Gly Pro Ile Tyr Tyr Gln Asp Tyr Val Gly Pro
85 90 95
Val Tyr His Arg Ala Pro Leu Glu Leu Cys Arg Glu Ala Ser Met Cys
100 105 110
Glu Thr Thr Arg Arg Val Gly Arg Val Thr Gly Ser Asp Gly Lys Leu
115 120 125
Tyr His Ile Tyr Ile Cys Ile Asp Gly Cys Ile Leu Leu Lys Arg Ala
130 135 140
Thr Arg Asn Gln Pro Glu Val Leu Lys Trp Val Tyr Asn Arg Leu Asn
145 150 155 160
Cys Pro Leu Trp Val Thr Ser Cys Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala
165 170 175
Thr Ser Lys Lys Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met
180 185 190
Lys Ile Ala Pro Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro
195 200 205
Asp Ala Thr Ile Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys
210 215 220
Gly Lys Val Arg Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys
225 230 235 240
Asn Lys Pro Pro Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala
245 250 255
Trp Ala Ile Leu Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn
260 265 270
Ile Thr Gln Trp Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln
275 280 285
Ala Met Phe Leu Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu Leu Gly Ile Trp Pro
290 295 300
Glu Lys Ile Cys Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu
305 310 315 320

Leu Lys Glu Ile Val Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr
325 330 335

Thr Cys Cys Arg Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys
340 345 350

Asn Trp Phe His Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln
355 360 365

Asn Asn Leu Thr Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys
370 375 380

Arg Tyr Asp Lys Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp
385 390 395 400

Arg Pro Thr Thr Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe
405 410 415

Ala Gly Val Ile Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu
420 425 430

Asp Val Leu Phe Lys Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr
435 440 445

Ala Ile Gln Leu Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg
450 455 460

Val Gly Thr Ala Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile
465 470 475 480

Leu Gly Lys Lys Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His
485 490 495

Ala Ala Ser Pro Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp
500 505 510

Tyr Thr Lys Asn Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile
515 520 525

Ile Gly Pro Gly Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu
530 535 540

His Glu Met Gly Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val
545 550 555 560

Val Leu Ser Asp Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val
565 570 575

Leu His Phe Ala Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp
580 585 590

Lys Asn Gln Leu Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile
595 600 605

Pro Gly Thr Val Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp
610 615 620

Trp Trp Pro Tyr Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly
625 630 635 640

Gln Val Ile Lys Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile
645 650 655

Trp Asn Ala Ala Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala
660 665 670

Leu Arg Gly Gln Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr
675 680 685

Gly Ala Gln Gly Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile
690 695 700

Ser Lys Asp Arg Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr
705 710 715 720

Thr Trp His Leu Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val
725 730 735

Trp Cys Glu Gly Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu
740 745 750

Glu Arg Tyr Leu Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala
755 760 765

Glu Phe Met Gln Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp
770 775 780

Met Pro Asp Asp Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro
785 790 795 800

Val Ile Lys Gly Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe
805 810 815

Gln Met Val Cys Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu
820 825 830

Ala Asn Gln Asp Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg
835 840 845

Thr Thr Pro Phe Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile
850 855 860

Gly Glu Asp Ile Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile
865 870 875 880

Thr Gly Asp His Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys
885 890 895

Trp Cys Gly His Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro
900 905 910

Ile Gly Lys Cys Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp
915 920 925

Asp Thr Ser Cys Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr
930 935 940

Val Lys Cys Arg Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn
945 950 955 960

Asn Asp Leu Gly Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser
965 970 975

Glu Gly Pro Val Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr
980 985 990

Leu Pro Asn Lys Tyr Tyr Glu Pro Arg Asp Arg Tyr Phe Gln Gln Tyr
995 1000 1005

Met Leu Lys Gly Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val
1010 1015 1020

Asp His His Lys Asp Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val
1025 1030 1035

Val Ala Leu Leu Gly Gly Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr
1040 1045 1050

Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn
1055 1060 1065

Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp
1070 1075 1080

Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu Leu Tyr Leu Ile Val Lys
1085 1090 1095
Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu Val Tyr His Ile Leu
1100 1105 1110
Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val Leu Leu Met Leu
1115 1120 1125
Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp Asp Gln Ser
1130 1135 1140
Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val Ala Val
1145 1150 1155
Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile Val
1160 1165 1170
Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala Ser
1175 1180 1185
Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu Ala
1190 1195 1200
Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln Leu
1205 1210 1215
Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu Lys
1220 1225 1230
His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser Trp
1235 1240 1245
Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala Ile
1250 1255 1260
Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln Trp
1265 1270 1275
Ala Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe Leu
1280 1285 1290
Thr Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu Tyr
1295 1300 1305
Phe Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu Gly
1310 1315 1320

Lys Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys Asp
1325 1330 1335
Ser Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser Gly
1340 1345 1350
Ser Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu Ile
1355 1360 1365
Ser Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr Leu
1370 1375 1380
Ile Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp Glu
1385 1390 1395
Val Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala Ile
1400 1405 1410
Ile Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly Leu
1415 1420 1425
Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Ala Lys Asn Leu Ile Val
1430 1435 1440
Lys His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly Glu
1445 1450 1455
Glu Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys Ala
1460 1465 1470
Ser Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile Cys
1475 1480 1485
Glu Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly Arg
1490 1495 1500
Gln Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe Glu
1505 1510 1515
Glu Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Glu Ser Ser Cys
1520 1525 1530
Pro Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys His Cys Asn Tyr Phe Arg His
1535 1540 1545
Asp Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr Thr
1550 1555 1560

Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala Thr
1565 1570 1575
Lys Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile Gly
1580 1585 1590
Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val Cys
1595 1600 1605
Lys Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met Asp
1610 1615 1620
Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr Pro
1625 1630 1635
Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg Arg
1640 1645 1650
Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile Ser
1655 1660 1665
Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys Asp
1670 1675 1680
Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys Met
1685 1690 1695
Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys Pro
1700 1705 1710
Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn Ile
1715 1720 1725
Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly Gly
1730 1735 1740
Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe Asp
1745 1750 1755
Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu Ala
1760 1765 1770
Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn Glu
1775 1780 1785
Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val Ser
1790 1795 1800

Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr Ser
1805 1810 1815
Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly Ala
1820 1825 1830
Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile Gly
1835 1840 1845
Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala Ala
1850 1855 1860
Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile Ser
1865 1870 1875
Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala Thr
1880 1885 1890
Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro Gln
1895 1900 1905
Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe Leu
1910 1915 1920
Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile Gly
1925 1930 1935
Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met Thr
1940 1945 1950
Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His Pro
1955 1960 1965
Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp Leu
1970 1975 1980
Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr Glu
1985 1990 1995
Glu Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn Met
2000 2005 2010
Ala Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn Ser
2015 2020 2025
Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val Val
2030 2035 2040

Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile Glu
2045 2050 2055
Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr Gly
2060 2065 2070
Leu Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro Phe
2075 2080 2085
Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu Gln
2090 2095 2100
Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg Tyr
2105 2110 2115
Tyr Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His Tyr
2120 2125 2130
Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile Asn
2135 2140 2145
Val Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu Tyr
2150 2155 2160
Glu Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn Asn
2165 2170 2175
Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile Met
2180 2185 2190
Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn Ser
2195 2200 2205
Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn Gly
2210 2215 2220
Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala Arg
2225 2230 2235
Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu Asp
2240 2245 2250
Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp Pro
2255 2260 2265
Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln Val
2270 2275 2280

Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu Phe
2285 2290 2295
Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro Met
2300 2305 2310
Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp Thr
2315 2320 2325
Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly Lys
2330 2335 2340
Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys Tyr
2345 2350 2355
Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe Ile
2360 2365 2370
Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys Glu
2375 2380 2385
Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln Ser
2390 2395 2400
Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp Gly
2405 2410 2415
Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly His
2420 2425 2430
Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe Gly
2435 2440 2445
Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp Leu
2450 2455 2460
Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp Thr
2465 2470 2475
Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe Ile
2480 2485 2490
Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn Asn
2495 2500 2505
Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr Ala
2510 2515 2520

Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser Val
2525 2530 2535
Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile Arg
2540 2545 2550
Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala Ala
2555 2560 2565
Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser Val
2570 2575 2580
Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu Ser
2585 2590 2595
Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys Asn
2600 2605 2610
Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn Pro
2615 2620 2625
Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile Gly
2630 2635 2640
Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr Lys
2645 2650 2655
Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg Asn
2660 2665 2670
Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly Met
2675 2680 2685
Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile Leu
2690 2695 2700
Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu Lys
2705 2710 2715
Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp Trp
2720 2725 2730
Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr Leu
2735 2740 2745
Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala Ile
2750 2755 2760

Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly Ser
2765 2770 2775
Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe Lys
2780 2785 2790
Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro Val
2795 2800 2805
Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val Thr
2810 2815 2820
Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr Asn
2825 2830 2835
Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys Lys
2840 2845 2850
His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg Pro
2855 2860 2865
Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr Lys
2870 2875 2880
Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe Thr
2885 2890 2895
Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu Val
2900 2905 2910
His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr Val
2915 2920 2925
Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly Thr
2930 2935 2940
Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro Glu
2945 2950 2955
Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu Thr
2960 2965 2970
Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly Ile
2975 2980 2985
Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His Gln
2990 2995 3000

Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro Gly
3005 3010 3015
Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu Lys
3020 3025 3030
Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser Thr
3035 3040 3045
Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys Gly
3050 3055 3060
Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg Ile
3065 3070 3075
Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu Leu
3080 3085 3090
Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu Ala
3095 3100 3105
Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala Met
3110 3115 3120
Ile Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro Asp
3125 3130 3135
Trp Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile Gln
3140 3145 3150
Asn Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys Ser
3155 3160 3165
Lys Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val Lys
3170 3175 3180
Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp Ser
3185 3190 3195
Thr Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe Glu
3200 3205 3210
Glu Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys Gly
3215 3220 3225
His Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu Pro
3230 3235 3240

Leu Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg Leu
3245 3250 3255
Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu Val
3260 3265 3270
Glu Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile Arg
3275 3280 3285
Glu His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly Asn
3290 3295 3300
Leu Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp Gln
3305 3310 3315
Leu Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile Ile
3320 3325 3330
Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu Pro
3335 3340 3345
Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala Ile
3350 3355 3360
Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu Leu
3365 3370 3375
His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro Glu
3380 3385 3390
Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu Ala
3395 3400 3405
Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys Asn
3410 3415 3420
Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln Leu
3425 3430 3435
Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu Thr
3440 3445 3450
Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp Glu
3455 3460 3465
Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln Tyr
3470 3475 3480

Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr Lys
3485 3490 3495
Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly Lys
3500 3505 3510
Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp Asp
3515 3520 3525
Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala Trp
3530 3535 3540
Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp Ile
3545 3550 3555
Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp Thr
3560 3565 3570
Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp Gly
3575 3580 3585
Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro Asp
3590 3595 3600
Thr Ser Ala Gly Asn Ser Met Leu Asn Val Leu Thr Met Ile Tyr
3605 3610 3615
Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser Arg
3620 3625 3630
Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile Thr
3635 3640 3645
Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln Ile
3650 3655 3660
Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp Lys
3665 3670 3675
Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser His
3680 3685 3690
Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr Met
3695 3700 3705
Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr Arg
3710 3715 3720

Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys Ala
3725 3730 3735
Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val Val
3740 3745 3750
Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile Ser
3755 3760 3765
Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile Ala
3770 3775 3780
Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys Arg
3785 3790 3795
Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr Thr
3800 3805 3810
Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln Ala
3815 3820 3825
Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn Ala
3830 3835 3840
Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro Ser
3845 3850 3855
Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn Leu
3860 3865 3870
Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg Tyr
3875 3880 3885
Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg Val
3890 3895 3900
Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp
3905 3910

<210> 10
<211> 12332
<212> DNA
<213> Sequência artificial:Sequência XIKE-C BVDV
<400> 10
gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120
gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180
gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240
tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300
ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360
gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttca aatgaacttt tatacaaaac 420
atataaacaa aaaccagcag gcgtcgtgga acctgtttac gacgtcaacg ggcgcccact 480
gtttggagag agcagtgact tgcacccgca gtcaacacta aaactaccac accaacgagg 540
cagcgccaac atcctgacca atgctaggtc cctaccgcgg aaaggtgact gccggagagg 600
taatgtgtat ggaccggtga gtggcatcta tatcaaacca ggaccgatct actaccagga 660
ttatgtgggc cccgtctatc atagagcccc actggaacta tgtagggagg caagtatgtg 720
cgaaacaact aggagagttg gcagagtgac cggtagtgat gggaaattat atcatatcta 780
catctgcata gatgggtgta tcctcctgaa gagggcgact aggaaccaac cagaagtcct 840
gaaatgggta tacaacagat taaattgtcc tttatgggtc accagctgct ccgatgaagg 900
gagcaagggt gctacaagta agaagcagcc taagccagat aggatagaaa aaggtaagat 960
gaaaatagcc ccaaaagaga cagaaaaaga ttgcaaaacc agaccccccg acgcgactat 1020
agtagtagaa ggggttaagt accaggtgaa gaaaaaagga aaggtaaggg gaaaaaatac 1080
tcaagatggg ttatatcaca acaagaataa gccccctgaa tcaagaaaaa aattggaaaa 1140
ggcactgctg gcttgggcca tcttagcagc ggtcctgctt cagctggtaa caggagagaa 1200
tatcacccag tggaacttga tggacaacgg caccgaggga atacagcaag cgatgttcct 1260
aagaggggtg aacaggagtc tattaggaat ttggccagag aaaatttgca ccggagtacc 1320
aactcactta gcaacagact atgagcttaa agagatagtg gggatgatgg acgcgagtga 1380
gaagaccaac tacacgtgtt gcaggttgca aagacatgag tggaataaac atggttggtg 1440
taactggttt catatagaac cgtggatatg gttgatgaac aaaacccaaa acaacctgac 1500
agaagggcaa ccgcttaggg agtgtgctgt gacttgtagg tatgacaagg aaacagaatt 1560
gaacatcgtg acacaggcta gggacagacc tacaactctg acaggttgca agaaaggcaa 1620
gaatttctct ttcgcaggtg ttatactgga tgggccctgt aactttaaag tatcggttga 1680
agatgtgctg ttcaaggagc acgattgcgg caacatgctg caagagaccg cgatacagct 1740
actcgatggg gcaaccaaca ccattgaggg agcaagggta gggacggcca agttgacaac 1800
ctggttaggg aagcaattag ggatccttgg taagaagttg gagaacaaaa gcaaagcatg 1860
gtttggtgca catgcagcaa gtccatactg cggagtggag aggaagatcg gttacgtatg 1920
gtatacaaaa aactgcactc cagcttgcct tccaagaaac actagaataa taggccccgg 1980

gaaatttgat accaacgccg aagatggaaa aatactccat gagatggggg ggcacctctc 2040
agaatttgtc ctattgtcct tggtggttct gtctgacttt gccccggaaa ccgcgagcgt 2100
catctacttg gttctacatt ttgcgatccc gcaaagccac gttgatgtag acacatgcga 2160
caagaaccag ctgaatttaa cggtagcaac cacagtagca gaggtcatac cagggacagt 2220
gtggaaccta gggaagtatg tctgcataag accagactgg tggccatatg agacgacgac 2280
agtcttcgtc atagaggaag cagggcaagt aatcaaattg atgctaaggg ccatcagaga 2340
cttaactagg atatggaatg ctgccactac cacagctttc ttaatctttt tagtaaaagc 2400
actgagggga caactaatcc aagggctatt gtggctgatg ctaataacag gagcacaggg 2460
cttccctgaa tgcaaagagg gcttccaata tgccatatct aaagacagga aaatggggtt 2520
attggggcca gagagcttaa ctacaacatg gcacctcccc accaaaaaaa tagtggattc 2580
catggtgcat gtatggtgtg aaggaaaaga cttgaaaata ttaaaaatgt gcacaaagga 2640
agagaggtat ctagtggctg tgcacgagag agccttatca accagtgccg agtttatgca 2700
gatcagtgat gggacaatag gcccagacgt gatagatatg cctgatgact ttgagtttgg 2760
actctgccct tgtgactcaa aaccagtgat aaagggcaaa tttaatgcca gcttactgaa 2820
tggaccagct ttccagatgg tatgcccaca ggggtggact ggtacaatag aatgcaccct 2880
agcgaaccaa gacaccttgg acacaactgt cattaggaca tatagaagaa ctaccccatt 2940
tcagcggaga aaatggtgta cctatgaaaa aataataggg gaagatatct atgaatgcat 3000
tctaggtgga aactggacat gcataaccgg tgaccatagc aggttgaaag acggacctat 3060
caagaagtgt aagtggtgtg gccatgactt cgtcaactca gaggggctac cacactaccc 3120
aataggcaag tgcatgctca tcaacgagag tgggtacagg tatgtagatg acacctcttg 3180
cgatagggt ggtgtagcca tagttccatc tggcaccgta aagtgtagaa taggtaacgt 3240
cacggtgcaa gttatcgcta ctaacaatga tctgggaccc atgccttgca gcccagctga 3300
agtgatagca agtgaaggac cagtggaaaa gactgcatgc acattcaact attcaaggac 3360
tctacctaat aagtattatg agccaaggga ccggtacttc caacaataca tgttaaaagg 3420
ggagtggcaa tattggttcg acctggattc tgtagaccac cacaaagact acttctcaga 3480
gttcataatc atagcagtgg tcgccttgtt gggtggtaag tacgtactgt ggctcttgat 3540
aacatacaca atactgtctg agcagatggc tatgggtgct ggagtgaata ctgaagagat 3600
agtcatgata ggcaatttgc tgacagacag tgatattgag gttgtggttt atttccttct 3660
tctgtactta atagttaaag aggaactggc gaggaaatgg attatactgg tataccacat 3720
ccttgtagcc aaccctatga aaacaattgg ggtcgtctta ctaatgctag ggggagtggt 3780
gaaggccagc agaatcaatg ctgatgacca aagtgctatg gacccatgct ttcttctcgt 3840
gacaggcgta gtggctgttt tgatgatcgc tagaagagaa cctgccacat taccactgat 3900

tgtagcattg ctagcaataa gaacatcagg attcctactg cccgctagca ttgatgtaac 3960
tgtagcagta gtattaattg tacttttgtt ggctagctac ataacagact actttagata 4020
taaaaagtgg cttcaactct tatttagtct gatagctggt atctttatta taaggagctt 4080
aaaacatatc aaccagatgg aggtaccaga aatatctatg ccaagttgga gacctctagc 4140
tctggtcctt ttctatataa catctacagc aataaccact aattgggaca ttgacttagc 4200
aggcttcctg ctgcaatggg cgccagcagt gatcatgatg gctaccatgt gggcagactt 4260
tttgactctg atcatagtcc tgcccagtta cgagttatct aagctttact tcctaaagaa 4320
cgtcaggaca gacgtggaaa agaactggct cggcaaagtg aaatacagac agatcagttc 4380
agtttatgac atctgtgaca gtgaggaagc agtgtaccta tttccatcaa ggcataagag 4440
tggaagcagg ccagatttca tattaccttt tttgaaagcc gtgttaataa gctgcatcag 4500
cagccaatgg caagtggttt acatttctta cctaatactg gaaattacat actatatgca 4560
caggaaaatc atagatgagg tgtcaggagg agcaaatttt ctatcaagac tcatagcagc 4620
catcatagaa ttaaattggg ccatagatga tgaggaatgt aaaggactga agaaactgta 4680
tctcttgtca gggagagcga agaatttgat agttaaacat aaggtaagaa atgaagccgt 4740
ccacagatgg tttggtgagg aggaaatata cggggcaccc aaggtgatca ctatcataaa 4800
agctagtacc ctaagtaaaa acaggcactg cataatctgc acgatctgtg aagggaaaga 4860
atggaatgga gccaactgcc caaagtgtgg aagacaagga aagcccataa catgtggaat 4920
gacactcgca gactttgagg agaaacatta caaaaagata tttataagag aagaatcttc 4980
ttgtcctgtg ccttttgatc cttcttgcca ttgtaattat tttcgccacg atgggccttt 5040
caggaaagag tataagggtt acgtccaata cacagccaga ggacaactct ttctgaggaa 5100
cctaccaatt ctagcgacga agatgaagct attaatggtg ggaaacctcg gcgcagaaat 5160
tggcgacctg gaacatctag gatgggtact gagagggcca gccgtgtgca aaaaaattac 5220
caaccatgag aagtgccacg taaacatcat ggataagcta actgcatttt ttggaatcat 5280
gcctagaggc acgaccccta gggcacctgt gaggttcccc acagcactac taaaagtgag 5340
aagggggcta gagacgggat gggcttacac gcaccaagga gggatcagct cggtagacca 5400
tgtcacagcc ggaaaggatt tactagtgtg tgacagtatg ggcaggacca gggttgtctg 5460
tcatagtaac aataagatga ctgatgagac tgagtatggc atcaagaccg actcagggtg 5520
tcccgaaggt gcgaggtgtt acgtgctaaa cccagaagct gttaacattt ctggcacaaa 5580
aggagctatg gtacacctcc agaaaacggg gggggagttc acatgtgtca ctgcctcagg 5640
gaccccggct ttcttcgatc tgaaaaatct aaaaggctgg tccgggctac caatttttga 5700
agcatccagt ggcagggtgg ttggtagggt gaaagtcggc aagaatgagg attccaagcc 5760
caccaaacta atgagcggaa tccagacagt gtctaagaac cagacagacc tagcggacat 5820

cgtaaaaaaa ttgactagta tgaacagagg agagttcaaa cagataacat tagccactgg 5880
ggcaggaaaa actacggaac tgccaaggtc cgtcatagag gagataggga ggcacaaaag 5940
ggtcttagtc ctgataccat tgagagcagc agcagagtca gtgtatcagt atatgagagt 6000
gaagtaccca agtatatctt tcaatttgag aataggagat atgaaggaag gtgacatggc 6060
cactggtatc acctacgcct catatgggta cttttgtcag cttcctcagc ccaaactgag 6120
agctgccatg gtagagtact catatatatt cttagatgag taccactgtg ctacacccga 6180
gcaattagca ataattggaa agatacacag gtttgctgaa aatcttagag tggtagcaat 6240
gacagcaacc ccagctggaa cggtcacaac gactggtcag aaacacccta tagaggagtt 6300
catagcccca gaggtgatga aaggtgaaga tctaggtagt gaatacttgg atattgcagg 6360
gttgaagata ccgactgaag agatgaaagg caacatgctc gtgttcgcgc caactaggaa 6420
catggcagta gaaacagcta agaaattgaa ggctaaggga tacaactctg gatactatta 6480
cagtggggaa aacccagaga acttgagggt ggtaacctcg caatccccgt atgtggtagt 6540
agccaccaat gccatagagt caggtgtgac attaccagac ttagacacag ttgtagacac 6600
tggactaaag tgtgagaaga gggtgaggat ttcttcaaaa atgcccttca ttgtaacagg 6660
acttaagaga atggcagtca caatcggaga gcaagcccag cgcaggggta gagtaggaag 6720
agtcaagcca ggtaggtact ataggagtca agaaacagct tcagggtcaa aagattacca 6780
ttacgaccta ctgcaagccc agaggtacgg aatagaagat ggaattaatg taacaaagtc 6840
attcagggag atgaactatg attggagcct ttacgaagag gacagcttga tgataactca 6900
actcgaggtc cttaacaacc tccttatatc agaagacctg cctgccgcag tgaagaacat 6960
catggcccgg accgatcacc cagaacccat acaactggcc tataacagtt atgaaaacca 7020
aattccagtg ctgttcccaa agatcaaaaa tggtgaggtg acagacagtt atgagaatta 7080
cacatatctc aatgcaagaa aattaggaga ggacgtgccg gcatatgtgt acgccacaga 7140
ggatgaggat ctagcagtgg atcttctggg tatggattgg ccggacccag gcaaccaaca 7200
ggtggtagag acagggaggg cattaaaaca agtaactggc ttatccacag cagaaaacgc 7260
cctcttgata gccctattcg gctacgtcgg gtaccagaca ctttcaaaaa ggcacatacc 7320
catgattact gacatctata cacttgaaga ccacaggctt gaggacacaa cccacctcca 7380
gtttgcccca aacgctataa ggaccgacgg caaggactca gagttgaagg aattagctgt 7440
gggagacctt gataaatatg tggacgcact ggtagactac tccaaacaag ggatgaaatt 7500
catcaaagtc caagctgaaa aggtcagaga ctcccagtct acgaaggaag gcttgcaaac 7560
cattaaggag tatgtggata agtttataca atcactaaca gagaataagg aggagatcat 7620
caggtatgga ctatggggag ttcacacggc actctacaaa agcttggcag cgagactggg 7680
gcatgaaaca gcttttgcaa ctttagtggt aaaatggttg gcttttgggg gcgaaacggt 7740

atctgctcac atcaagcaag tagcagttga tctagtagta tattatatca tcaacaaacc 7800
atcttttcct ggagatacag agacccaaca agaggggagg aagtttgtgg ctagtctttt 7860
tatatctgca ctagcaacat acacatataa aacctggaat tacaacaatc tgcaacgggt 7920
tgtcgaacct gccttagctt acctcccata tgctacaagt gccttgaagt tgttcacacc 7980
cacaagatta gagagtgtgg tcatactcag ttctacaatt tacaagacat acctctctat 8040
aaggaagggt aagagtgacg gcttgttagg tacaggcata agtgcagcca tggagatctt 8100
aaaccaaaac ccaatctcag taggtatatc tgtgatgctg ggggtaggtg ccatcgccgc 8160
ccataatgca atagaatcta gtgaacagaa aagaactttg ctgatgaagg tctttgtaaa 8220
aaacttctta gaccaagcag caacagatga gctagtcaaa gagaaccctg aaaaaataat 8280
catggctcta tttgaagcag tccagaccat aggaaacccc ctaagactca tctaccatct 8340
gtacggggtg tactataagg ggtgggaagc aaaagaactc gcagagaaaa ctgctggccg 8400
caacttattc acattgatca tgtttgaggc ctttgagctt ttaggtatgg actcagaagg 8460
aaagataaga aacttgtcag gcaactacat actggactta atcttcaact tgcataataa 8520
attaaacaag gggctcaaaa aactagtcct tgggtgggct cctgcacctt tgagctgtga 8580
ttggacacca agtgatgaga gaataagcct acctcataac aactacttaa gggtagaaac 8640
caggtgtcct tgtggctatg agatgaaggc aataaaaaat gttgctggta aattgacaaa 8700
agttgaagaa aaggggtcct tcctatgcag gaatagatta gggagaggac ctccaaactt 8760
caaagtaaca aagttctatg atgataactt gatagaagtc aagccagtag ctaggctaga 8820
aggccaggtg gacctctatt acaagggagt aacagctaag ttagactaca acaatgggaa 8880
agtactgtta gctaccaaca agtgggaggt ggaccacgct ttcctgacca gactagtaaa 8940
gaagcacaca gggataggtt ttaaaggtgc atatttgggt gaccgaccag accatcaaga 9000
tcttgtcgat agagattgtg caactataac gaagaactca gtacagttcc taaaaatgaa 9060
gaagggttgc gctttcacat atgacctaac aatctctaac cttgtcaggc ttattgaact 9120
agtccataag aataatttac aagaaagaga gatccctacc gtgacagtaa ctacttggct 9180
tgcatattct tttgtcaatg aagacctggg gactatcaag cctgtattgg gggagaaagt 9240
catcccagaa ccccccgagg agttgagtct ccaacccacc gtgagactag tcaccactga 9300
aacagcaata accataacag gggaggctga agtgatgacg acagggatca caccagtggt 9360
agagatgaaa gaagaacctc agctggacca ccagtcaact accctaaagg tagggttgaa 9420
ggaaggggaa tatccagggc caggagttaa ccctaaccat ttagcagagg tgatagatga 9480
gaaagatgac aggccttttg tcctaatcat cggtaacaaa ggttctacct cgaacagagc 9540
aagaacggcc aagaatatac ggctgtacaa aggaaacaac ccaagagaga tcagggatct 9600
gatgagccaa ggaagaatat tgacggttgc tctaaaagag ttggacccgg aattaaaaga 9660

attagtagat tacaagggga cctttctcaa tagggaagct ttagaagccc taagcttagg 9720
taagccaatc aagaggaaaa ccacaacagc aatgatcagg aggttaatag agccagaggt 9780
tgaggaggaa ctaccagatt ggttccaagc ggaagaaccc ctatttttgg aagcaaaaat 9840
acagaatgac ttataccacc taattggcag tgtagatagt ataaaaagca aagcaaagga 9900
attaggggcc acagataaca caaagatagt gaaggaagtt ggggctagga cctatacgat 9960
gaaattgagc agctggagca cacaagttac aaaaaaacag atgagtctag cccctctctt 10020
tgaagagctg ttattaaagt gccctccatg tagtaaaatt tcaaagggac atatggtgtc 10080
agcataccaa ctggctcaag gaaactggga acccctcggg tgtggggtct atatgggaac 10140
cataccagct aggcgtctca agatccaccc ttatgaggct taccttaaac tcaaagagct 10200
ggtggaagtt gaatcttcga gggccactgc aaaagaatcc atcataagag aacataacac 10260
ctggatcctg cggaaggtga gacatgaagg gaacctaaga accaaatcaa tgatcaaccc 10320
tgggaaaata tcagatcagc tatgcagaga tggacacaaa agaaacatat ataataagat 10380
cataggctca acaatggcct ctgctggtat taggctggag aaactgccag tagtccgagc 10440
ccaaactgac acaaccagtt tccaccaagc cataagagaa aaaattgata aaacagaaaa 10500
caagcagacc cctgaattgc atgaagaact aatgaaggtc ttcgactgct taaagatccc 10560
agagctgaag gaatcgtatg atgaagtttc atgggaacaa ttagaagccg ggataaaccg 10620
taagggtgca gcaggctatc tagagagcaa gaacataggg gaagtcctag acacagagaa 10680
acacatagta gagcagctga tcaaggatct gaggaagggg aagaagatta ggtactatga 10740
aacagccatc cccaagaatg agaagagaga cgtcagcgac gactgggaag ccggagagtt 10800
cgttgatgaa aagaaaccaa gagtaatcca gtacccggac gccaaggtga gactggccat 10860
tacaaaagtg atgtacaaat gggtaaagca aaaaccagtg gtgatacccg gctatgaagg 10920
taaaacacct ctatttgaca tattcaacaa agtgaagaag gaatgggatt cattccagga 10980
ccccgtagca gtgagctttg acaccaaagc gtgggataca caagtcacca gtagagacct 11040
aatgttgata aaggatatcc agaaatatta tttcaagaga agtatacaca aatttttaga 11100
tacaataaca gaacacatgg tggaggtacc tgtcattaca gcagacggtg aagtttacat 11160
aaggaatggt cagaggggta gtggccaacc cgacacaagt gctggtaata gtatgttgaa 11220
tgtcctaacc atgatatatg ctttctgtaa aagtacaggc ataccttaca ggggattcag 11280
cagagtggca agaatccatg tgtgtggtga tgatggcttt ttgataacag agagaggact 11340
gggactgaaa ttctctgaga agggtatgca gatattacat gaggccggga agccccagaa 11400
aataactgaa ggggacaaaa tgaaagtggc atacagattc gaggacatag agttttgttc 11460
ccatactccc gtgccagtca gatgggcaga taacaccagt agttacatgg cagggaggag 11520
cacagccact atactagcta agatggcaac caggctggat tccagcggag agaggggtag 11580

cacagcttat gagaaggccg tagccttcag cttccttttg atgtactcat ggaatcccgt 11640

agttagaagg atctgcttac tggtgttgtc acagtttcca gaaatatccc catccaaaaa 11700

cacaatatac tactaccaag gggatcccat agctgcgtac agagaagtga tagggaaaca 11760

gctgtgtgaa ctgaaaagaa caggatttga gaagctggct ggtctgaatt tgagtatgac 11820

cactctaggc atctggacaa aacatactag taaaagacta atccaagcct gtgtagaaat 11880

aggtaagaga gaaggtacct ggttagttaa tgctgacaga ctgattgcag gaaagactgg 11940

gaagttttac atcccaagca ctggtgtcac tctgttggga aaacactatg aggaaattaa 12000

cttaaagcaa aaggcggcac aaccgccgat agagggggtt gacagatata agttgggccc 12060

catagttaat gttatcttga gaaggctgag ggtgatgctg atgacagttg ccagcggaag 12120

ctggtgaatc cgtccggagc gtcgtgccct cactcaaggt ttttaattgt aaatattgta 12180

aatagacagc taagatattt attgtagttg gatagtaatg cagtgatagt aaatacccca 12240

atttaacact acctccaatg cactaagcac tttagctgtg tgaggttaac tcgacgtcca 12300

cggttggact agggaagacc tctaacagcc cc 12332

<210> 11

<211> 11840

<212> DNA

<213> Sequência artificial:Sequência XIKE-C-NdN BVDV

<400> 11

gtatacgaga ttagctaaag aactcgtata tggattggac gtcaacaaat ttttaattgg 60

caacgtaggg aaccttcccc tcagcgaagg ccgaaaagag gctagccatg cccttagtag 120

gactagcaaa agtaggggac tagcggtagc agtgagttcg ttggatggcc gaacccctga 180

gtacagggga gtcgtcaatg gttcgacact ccattagtcg aggagtctcg agatgccatg 240

tggacgaggg catgcccacg gcacatctta acccatgcgg gggttgcatg ggtgaaagcg 300

ctattcgtgg cgttatggac acagcctgat agggtgtagc agagacctgc tattccgcta 360

gtaaaaactc tgctgtacat ggcacatgga gttgttttcc gatgaaggga gcaagggtgc 420

tacaagtaag aagcagccta agccagatag gatagaaaaa ggtaagatga aaatagcccc 480

aaaagagaca gaaaaagatt gcaaaaccag acccccccgac gcgactatag tagtagaagg 540

ggttaagtac caggtgaaga aaaaaggaaa ggtaagggga aaaaatactc aagatgggtt 600

atatcacaac aagaataagc cccctgaatc aagaaaaaaa ttggaaaagg cactgctggc 660

ttgggccatc ttagcagcgg tcctgcttca gctggtaaca ggagagaata tcacccagtg 720

gaacttgatg gacaacggca ccgagggaat acagcaagcg atgttcctaa gaggggtgaa 780

caggagtcta ttaggaattt ggccagagaa aatttgcacc ggagtaccaa ctcacttagc 840

aacagactat gagcttaaag agatagtggg gatgatggac gcgagtgaga agaccaacta 900
cacgtgttgc aggttgcaaa gacatgagtg gaataaacat ggttggtgta actggtttca 960
tatagaaccg tggatatggt tgatgaacaa aacccaaaac aacctgacag aagggcaacc 1020
gcttagggag tgtgctgtga cttgtaggta tgacaaggaa acagaattga acatcgtgac 1080
acaggctagg gacagaccta caactctgac aggttgcaag aaaggcaaga atttctcttt 1140
cgcaggtgtt atactggatg ggccctgtaa ctttaaagta tcggttgaag atgtgctgtt 1200
caaggagcac gattgcggca acatgctgca agagaccgcg atacagctac tcgatggggc 1260
aaccaacacc attgagggag caagggtagg gacggccaag ttgacaacct ggttagggaa 1320
gcaattaggg atccttggta agaagttgga gaacaaaagc aaagcatggt ttggtgcaca 1380
tgcagcaagt ccatactgcg gagtggagag gaagatcggt tacgtatggt atacaaaaaa 1440
ctgcactcca gcttgccttc caagaaacac tagaataata ggccccggga aatttgatac 1500
caacgccgaa gatggaaaaa tactccatga gatgggggg cacctctcag aatttgtcct 1560
attgtccttg gtggttctgt ctgactttgc cccggaaacc gcgagcgtca tctacttggt 1620
tctacatttt gcgatcccgc aaagccacgt tgatgtagac acatgcgaca agaaccagct 1680
gaatttaacg gtagcaacca cagtagcaga ggtcatacca gggacagtgt ggaacctagg 1740
gaagtatgtc tgcataagac cagactggtg gccatatgag acgacgacag tcttcgtcat 1800
agaggaagca gggcaagtaa tcaaattgat gctaagggcc atcagagact taactaggat 1860
atggaatgct gccactacca cagctttctt aatcttttta gtaaaagcac tgaggggaca 1920
actaatccaa gggctattgt ggctgatgct aataacagga gcacagggct tccctgaatg 1980
caaagagggc ttccaatatg ccatatctaa agacaggaaa atggggttat tggggccaga 2040
gagcttaact acaacatggc acctccccac caaaaaaata gtggattcca tggtgcatgt 2100
atggtgtgaa ggaaaagact tgaaaatatt aaaaatgtgc acaaaggaag agaggtatct 2160
agtggctgtg cacgagagag ccttatcaac cagtgccgag tttatgcaga tcagtgatgg 2220
gacaataggc ccagacgtga tagatatgcc tgatgacttt gagtttggac tctgcccttg 2280
tgactcaaaa ccagtgataa agggcaaatt taatgccagc ttactgaatg gaccagcttt 2340
ccagatggta tgcccacagg ggtggactgg tacaatagaa tgcaccctag cgaaccaaga 2400
caccttggac acaactgtca ttaggacata tagaagaact accccatttc agcggagaaa 2460
atggtgtacc tatgaaaaaa taatagggga agatatctat gaatgcattc taggtggaaa 2520
ctggacatgc ataaccggtg accatagcag gttgaaagac ggacctatca agaagtgtaa 2580
gtggtgtggc catgacttcg tcaactcaga ggggctacca cactacccaa taggcaagtg 2640
catgctcatc aacgagagtg ggtacaggta tgtagatgac acctcttgcg ataggggtgg 2700
tgtagccata gttccatctg gcaccgtaaa gtgtagaata ggtaacgtca cggtgcaagt 2760

tatcgctact aacaatgatc tgggacccat gccttgcagc ccagctgaag tgatagcaag 2820
tgaaggacca gtggaaaaga ctgcatgcac attcaactat tcaaggactc tacctaataa 2880
gtattatgag ccaagggacc ggtacttcca acaatacatg ttaaaagggg agtggcaata 2940
ttggttcgac ctggattctg tagaccacca caaagactac ttctcagagt tcataatcat 3000
agcagtggtc gccttgttgg gtggtaagta cgtactgtgg ctcttgataa catacacaat 3060
actgtctgag cagatggcta tgggtgctgg agtgaatact gaagagatag tcatgatagg 3120
caatttgctg acagacagtg atattgaggt tgtggtttat ttccttcttc tgtacttaat 3180
agttaaagag gaactggcga ggaaatggat tatactggta taccacatcc ttgtagccaa 3240
ccctatgaaa acaattgggg tcgtcttact aatgctaggg ggagtggtga aggccagcag 3300
aatcaatgct gatgaccaaa gtgctatgga cccatgcttt cttctcgtga caggcgtagt 3360
ggctgttttg atgatcgcta gaagagaacc tgccacatta ccactgattg tagcattgct 3420
agcaataaga acatcaggat tcctactgcc cgctagcatt gatgtaactg tagcagtagt 3480
attaattgta cttttgttgg ctagctacat aacagactac tttagatata aaaagtggct 3540
tcaactctta tttagtctga tagctggtat ctttattata aggagcttaa aacatatcaa 3600
ccagatggag gtaccagaaa tatctatgcc aagttggaga cctctagctc tggtcctttt 3660
ctatataaca tctacagcaa taaccactaa ttgggacatt gacttagcag gcttcctgct 3720
gcaatgggcg ccagcagtga tcatgatggc taccatgtgg gcagactttt tgactctgat 3780
catagtcctg cccagttacg agttatctaa gctttacttc ctaaagaacg tcaggacaga 3840
cgtggaaaag aactggctcg gcaaagtgaa atacagacag atcagttcag tttatgacat 3900
ctgtgacagt gaggaagcag tgtacctatt tccatcaagg cataagagtg gaagcaggcc 3960
agatttcata ttaccttttt tgaaagccgt gttaataagc tgcatcagca gccaatggca 4020
agtggtttac atttcttacc taatactgga aattacatac tatatgcaca ggaaaatcat 4080
agatgaggtg tcaggaggag caaattttct atcaagactc atagcagcca tcatagaatt 4140
aaattgggcc atagatgatg aggaatgtaa aggactgaag aaactgtatc tcttgtcagg 4200
gagagcgaag aatttgatag ttaaacataa ggtaagaaat gaagccgtcc acagatggtt 4260
tggtgaggag gaaatatacg gggcacccaa ggtgatcact atcataaaag ctagtaccct 4320
aagtaaaaac aggcactgca taatctgcac gatctgtgaa gggaaagaat ggaatggagc 4380
caactgccca aagtgtggaa gacaaggaaa gcccataaca tgtggaatga cactcgcaga 4440
ctttgaggag aaacattaca aaaagatatt tataagagaa gaatcttctt gtcctgtgcc 4500
ttttgatcct tcttgccatt gtaattattt tcgccacgat gggcctttca ggaaagagta 4560
taagggttac gtccaataca cagccagagg acaactcttt ctgaggaacc taccaattct 4620
agcgacgaag atgaagctat taatggtggg aaacctcggc gcagaaattg gcgacctgga 4680

acatctagga tgggtactga gagggccagc cgtgtgcaaa aaaattacca accatgagaa 4740
gtgccacgta aacatcatgg ataagctaac tgcatttttt ggaatcatgc ctagaggcac 4800
gacccctagg gcacctgtga ggttccccac agcactacta aaagtgagaa gggggctaga 4860
gacgggatgg gcttacacgc accaaggagg gatcagctcg gtagaccatg tcacagccgg 4920
aaaggattta ctagtgtgtg acagtatggg caggaccagg gttgtctgtc atagtaacaa 4980
taagatgact gatgagactg agtatggcat caagaccgac tcagggtgtc ccgaaggtgc 5040
gaggtgttac gtgctaaacc cagaagctgt taacatttct ggcacaaaag gagctatggt 5100
acacctccag aaaacggggg gggagttcac atgtgtcact gcctcaggga ccccggcttt 5160
cttcgatctg aaaaatctaa aaggctggtc cgggctacca atttttgaag catccagtgg 5220
cagggtggtt ggtagggtga aagtcggcaa gaatgaggat tccaagccca ccaaactaat 5280
gagcggaatc cagacagtgt ctaagaacca gacagaccta gcggacatcg taaaaaaatt 5340
gactagtatg aacagaggag agttcaaaca gataacatta gccactgggg caggaaaaac 5400
tacggaactg ccaaggtccg tcatagagga gatagggagg cacaaaaggg tcttagtcct 5460
gataccattg agagcagcag cagagtcagt gtatcagtat atgagagtga agtacccaag 5520
tatatctttc aatttgagaa taggagatat gaaggaaggt gacatggcca ctggtatcac 5580
ctacgcctca tatgggtact tttgtcagct tcctcagccc aaactgagag ctgccatggt 5640
agagtactca tatatattct tagatgagta ccactgtgct acacccgagc aattagcaat 5700
aattggaaag atacacaggt ttgctgaaaa tcttagagtg gtagcaatga cagcaacccc 5760
agctggaacg gtcacaacga ctggtcagaa acaccctata gaggagttca tagccccaga 5820
ggtgatgaaa ggtgaagatc taggtagtga atacttggat attgcagggt tgaagatacc 5880
gactgaagag atgaaaggca acatgctcgt gttcgcgcca actaggaaca tggcagtaga 5940
aacagctaag aaattgaagg ctaagggata caactctgga tactattaca gtggggaaaa 6000
cccagagaac ttgagggtgg taacctcgca atccccgtat gtggtagtag ccaccaatgc 6060
catagagtca ggtgtgacat taccagactt agacacagtt gtagacactg gactaaagtg 6120
tgagaagagg gtgaggattt cttcaaaaat gcccttcatt gtaacaggac ttaagagaat 6180
ggcagtcaca atcggagagc aagcccagcg caggggtaga gtaggaagag tcaagccagg 6240
taggtactat aggagtcaag aaacagcttc agggtcaaaa gattaccatt acgacctact 6300
gcaagcccag aggtacggaa tagaagatgg aattaatgta acaaagtcat tcagggagat 6360
gaactatgat tggagccttt acgaagagga cagcttgatg ataactcaac tcgaggtcct 6420
taacaacctc cttatatcag aagacctgcc tgccgcagtg aagaacatca tggcccggac 6480
cgatcaccca gaacccatac aactggccta taacagttat gaaaaccaaa ttccagtgct 6540
gttcccaaag atcaaaaatg gtgaggtgac agacagttat gagaattaca catatctcaa 6600

tgcaagaaaa ttaggagagg acgtgccggc atatgtgtac gccacagagg atgaggatct 6660
agcagtggat cttctgggta tggattggcc ggacccaggc aaccaacagg tggtagagac 6720
agggagggca ttaaaacaag taactggctt atccacagca gaaaacgccc tcttgatagc 6780
cctattcggc tacgtcgggt accagacact ttcaaaaagg cacataccca tgattactga 6840
catctataca cttgaagacc acaggcttga ggacacaacc cacctccagt ttgccccaaa 6900
cgctataagg accgacggca aggactcaga gttgaaggaa ttagctgtgg gagaccttga 6960
taaatatgtg gacgcactgg tagactactc caaacaaggg atgaaattca tcaaagtcca 7020
agctgaaaag gtcagagact cccagtctac gaaggaaggc ttgcaaacca ttaaggagta 7080
tgtggataag tttatacaat cactaacaga gaataaggag gagatcatca ggtatggact 7140
atggggagtt cacacggcac tctacaaaag cttggcagcg agactggggc atgaaacagc 7200
ttttgcaact ttagtggtaa aatggttggc ttttgggggc gaaacggtat ctgctcacat 7260
caagcaagta gcagttgatc tagtagtata ttatatcatc aacaaaccat cttttcctgg 7320
agatacagag acccaacaag aggggaggaa gtttgtggct agtcttttta tatctgcact 7380
agcaacatac acatataaaa cctggaatta caacaatctg caacgggttg tcgaacctgc 7440
cttagcttac ctcccatatg ctacaagtgc cttgaagttg ttcacaccca caagattaga 7500
gagtgtggtc atactcagtt ctacaattta caagacatac ctctctataa ggaagggtaa 7560
gagtgacggc ttgttaggta caggcataag tgcagccatg gagatcttaa accaaaaccc 7620
aatctcagta ggtatatctg tgatgctggg ggtaggtgcc atcgccgccc ataatgcaat 7680
agaatctagt gaacagaaaa gaactttgct gatgaaggtc tttgtaaaaa acttcttaga 7740
ccaagcagca acagatgagc tagtcaaaga gaaccctgaa aaaataatca tggctctatt 7800
tgaagcagtc cagaccatag gaaacccccct aagactcatc taccatctgt acggggtgta 7860
ctataagggg tgggaagcaa aagaactcgc agagaaaact gctggccgca acttattcac 7920
attgatcatg tttgaggcct ttgagctttt aggtatggac tcagaaggaa agataagaaa 7980
cttgtcaggc aactacatac tggacttaat cttcaacttg cataataaat taaacaaggg 8040
gctcaaaaaa ctagtccttg ggtgggctcc tgcacctttg agctgtgatt ggacaccaag 8100
tgatgagaga ataagcctac ctcataacaa ctacttaagg gtagaaacca ggtgtccttg 8160
tggctatgag atgaaggcaa taaaaaatgt tgctggtaaa ttgacaaaag ttgaagaaaa 8220
ggggtccttc ctatgcagga atagattagg gagaggacct ccaaacttca aagtaacaaa 8280
gttctatgat gataacttga tagaagtcaa gccagtagct aggctagaag gccaggtgga 8340
cctctattac aagggagtaa cagctaagtt agactacaac aatgggaaag tactgttagc 8400
taccaacaag tgggaggtgg accacgcttt cctgaccaga ctagtaaaga agcacacagg 8460
gataggtttt aaaggtgcat atttgggtga ccgaccagac catcaagatc ttgtcgatag 8520

agattgtgca actataacga agaactcagt acagttccta aaaatgaaga agggttgcgc 8580
tttcacatat gacctaacaa tctctaacct tgtcaggctt attgaactag tccataagaa 8640
taatttacaa gaaagagaga tccctaccgt gacagtaact acttggcttg catattcttt 8700
tgtcaatgaa gacctgggga ctatcaagcc tgtattgggg gagaaagtca tcccagaacc 8760
ccccgaggag ttgagtctcc aacccaccgt gagactagtc accactgaaa cagcaataac 8820
cataacaggg gaggctgaag tgatgacgac agggatcaca ccagtggtag agatgaaaga 8880
agaacctcag ctggaccacc agtcaactac cctaaaggta gggttgaagg aaggggaata 8940
tccagggcca ggagttaacc ctaaccattt agcagaggtg atagatgaga aagatgacag 9000
gccttttgtc ctaatcatcg gtaacaaagg ttctacctcg aacagagcaa gaacggccaa 9060
gaatatacgg ctgtacaaag gaaacaaccc aagagagatc agggatctga tgagccaagg 9120
aagaatattg acggttgctc taaaagagtt ggacccggaa ttaaaagaat tagtagatta 9180
caaggggacc tttctcaata gggaagcttt agaagcccta agcttaggta agccaatcaa 9240
gaggaaaacc acaacagcaa tgatcaggag gttaatagag ccagaggttg aggaggaact 9300
accagattgg ttccaagcgg aagaacccct atttttggaa gcaaaaatac agaatgactt 9360
ataccaccta attggcagtg tagatagtat aaaaagcaaa gcaaaggaat taggggccac 9420
agataacaca aagatagtga aggaagttgg ggctaggacc tatacgatga aattgagcag 9480
ctggagcaca caagttacaa aaaaacagat gagtctagcc cctctctttg aagagctgtt 9540
attaaagtgc cctccatgta gtaaaatttc aaagggacat atggtgtcag cataccaact 9600
ggctcaagga aactgggaac ccctcgggtg tggggtctat atgggaacca taccagctag 9660
gcgtctcaag atccaccctt atgaggctta ccttaaactc aaagagctgg tggaagttga 9720
atcttcgagg gccactgcaa aagaatccat cataagagaa cataacacct ggatcctgcg 9780
gaaggtgaga catgaaggga acctaagaac caaatcaatg atcaaccctg ggaaaatatc 9840
agatcagcta tgcagagatg gacacaaaag aaacatatat aataagatca taggctcaac 9900
aatggcctct gctggtatta ggctggagaa actgccagta gtccgagccc aaactgacac 9960
aaccagtttc caccaagcca taagagaaaa aattgataaa acagaaaaca agcagacccc 10020
tgaattgcat gaagaactaa tgaaggtctt cgactgctta aagatcccag agctgaagga 10080
atcgtatgat gaagtttcat gggaacaatt agaagccggg ataaaccgta agggtgcagc 10140
aggctatcta gagagcaaga acatagggga agtcctagac acagagaaac acatagtaga 10200
gcagctgatc aaggatctga ggaaggggaa gaagattagg tactatgaaa cagccatccc 10260
caagaatgag aagagagacg tcagcgacga ctgggaagcc ggagagttcg ttgatgaaaa 10320
gaaaccaaga gtaatccagt acccggacgc caaggtgaga ctggccatta caaaagtgat 10380
gtacaaatgg gtaaagcaaa aaccagtggt gatacccggc tatgaaggta aaacacctct 10440

atttgacata ttcaacaaag tgaagaagga atgggattca ttccaggacc ccgtagcagt 10500

gagctttgac accaaagcgt gggatacaca agtcaccagt agagacctaa tgttgataaa 10560

ggatatccag aaatattatt tcaagagaag tatacacaaa tttttagata caataacaga 10620

acacatggtg gaggtacctg tcattacagc agacggtgaa gtttacataa ggaatggtca 10680

gaggggtagt ggccaacccg acacaagtgc tggtaatagt atgttgaatg tcctaaccat 10740

gatatatgct ttctgtaaaa gtacaggcat accttacagg ggattcagca gagtggcaag 10800

aatccatgtg tgtggtgatg atggcttttt gataacagag agaggactgg gactgaaatt 10860

ctctgagaag ggtatgcaga tattacatga ggccgggaag ccccagaaaa taactgaagg 10920

ggacaaaatg aaagtggcat acagattcga ggacatagag ttttgttccc atactcccgt 10980

gccagtcaga tgggcagata acaccagtag ttacatggca gggaggagca cagccactat 11040

actagctaag atggcaacca ggctggattc cagcggagag aggggtagca cagcttatga 11100

gaaggccgta gccttcagct tccttttgat gtactcatgg aatcccgtag ttagaaggat 11160

ctgcttactg gtgttgtcac agtttccaga aatatcccca tccaaaaaca caatatacta 11220

ctaccaaggg gatcccatag ctgcgtacag agaagtgata gggaaacagc tgtgtgaact 11280

gaaaagaaca ggatttgaga agctggctgg tctgaatttg agtatgacca ctctaggcat 11340

ctggacaaaa catactagta aaagactaat ccaagcctgt gtagaaatag gtaagagaga 11400

aggtacctgg ttagttaatg ctgacagact gattgcagga aagactggga agttttacat 11460

cccaagcact ggtgtcactc tgttgggaaa acactatgag gaaattaact taaagcaaaa 11520

ggcggcacaa ccgccgatag agggggttga cagatataag ttgggcccca tagttaatgt 11580

tatcttgaga aggctgaggg tgatgctgat gacagttgcc agcggaagct ggtgaatccg 11640

tccggagcgt cgtgccctca ctcaaggttt ttaattgtaa atattgtaaa tagacagcta 11700

agatatttat tgtagttgga tagtaatgca gtgatagtaa ataccccaat ttaacactac 11760

ctccaatgca ctaagcactt tagctgtgtg aggttaactc gacgtccacg gttggactag 11820

ggaagacctc taacagcccc 11840

<210> 12

<211> 3749

<212> PRT

<213> Sequência artificial:XIKE-C-NdN

<400> 12

Met Glu Leu Phe Ser Asp Glu Gly Ser Lys Gly Ala Thr Ser Lys Lys

1 5 10 15

Gln Pro Lys Pro Asp Arg Ile Glu Lys Gly Lys Met Lys Ile Ala Pro

20 25 30

Lys Glu Thr Glu Lys Asp Cys Lys Thr Arg Pro Pro Asp Ala Thr Ile

35 40 45

Val Val Glu Gly Val Lys Tyr Gln Val Lys Lys Lys Gly Lys Val Arg

50 55 60

Gly Lys Asn Thr Gln Asp Gly Leu Tyr His Asn Lys Asn Lys Pro Pro

65 70 75 80

Glu Ser Arg Lys Lys Leu Glu Lys Ala Leu Leu Ala Trp Ala Ile Leu

85 90 95

Ala Ala Val Leu Leu Gln Leu Val Thr Gly Glu Asn Ile Thr Gln Trp

100 105 110

Asn Leu Met Asp Asn Gly Thr Glu Gly Ile Gln Gln Ala Met Phe Leu

115 120 125

Arg Gly Val Asn Arg Ser Leu Leu Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile Cys

130 135 140

Thr Gly Val Pro Thr His Leu Ala Thr Asp Tyr Glu Leu Lys Glu Ile

145 150 155 160

Val Gly Met Met Asp Ala Ser Glu Lys Thr Asn Tyr Thr Cys Cys Arg

165 170 175

Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Phe His

180 185 190

Ile Glu Pro Trp Ile Trp Leu Met Asn Lys Thr Gln Asn Asn Leu Thr

195 200 205

Glu Gly Gln Pro Leu Arg Glu Cys Ala Val Thr Cys Arg Tyr Asp Lys

210 215 220

Glu Thr Glu Leu Asn Ile Val Thr Gln Ala Arg Asp Arg Pro Thr Thr

225 230 235 240

Leu Thr Gly Cys Lys Lys Gly Lys Asn Phe Ser Phe Ala Gly Val Ile

245 250 255

Leu Asp Gly Pro Cys Asn Phe Lys Val Ser Val Glu Asp Val Leu Phe

260 265 270

Lys Glu His Asp Cys Gly Asn Met Leu Gln Glu Thr Ala Ile Gln Leu

275 280 285

Leu Asp Gly Ala Thr Asn Thr Ile Glu Gly Ala Arg Val Gly Thr Ala

290 295 300

Lys Leu Thr Thr Trp Leu Gly Lys Gln Leu Gly Ile Leu Gly Lys Lys

305 310 315 320

Leu Glu Asn Lys Ser Lys Ala Trp Phe Gly Ala His Ala Ala Ser Pro

325 330 335

Tyr Cys Gly Val Glu Arg Lys Ile Gly Tyr Val Trp Tyr Thr Lys Asn

340 345 350

Cys Thr Pro Ala Cys Leu Pro Arg Asn Thr Arg Ile Ile Gly Pro Gly

355 360 365

Lys Phe Asp Thr Asn Ala Glu Asp Gly Lys Ile Leu His Glu Met Gly

370 375 380

Gly His Leu Ser Glu Phe Val Leu Leu Ser Leu Val Val Leu Ser Asp

385 390 395 400

Phe Ala Pro Glu Thr Ala Ser Val Ile Tyr Leu Val Leu His Phe Ala

405 410 415

Ile Pro Gln Ser His Val Asp Val Asp Thr Cys Asp Lys Asn Gln Leu

420 425 430

Asn Leu Thr Val Ala Thr Thr Val Ala Glu Val Ile Pro Gly Thr Val

435 440 445

Trp Asn Leu Gly Lys Tyr Val Cys Ile Arg Pro Asp Trp Trp Pro Tyr

450 455 460

Glu Thr Thr Thr Val Phe Val Ile Glu Glu Ala Gly Gln Val Ile Lys

465 470 475 480

Leu Met Leu Arg Ala Ile Arg Asp Leu Thr Arg Ile Trp Asn Ala Ala

485 490 495

Thr Thr Thr Ala Phe Leu Ile Phe Leu Val Lys Ala Leu Arg Gly Gln

500 505 510

Leu Ile Gln Gly Leu Leu Trp Leu Met Leu Ile Thr Gly Ala Gln Gly

515 520 525

Phe Pro Glu Cys Lys Glu Gly Phe Gln Tyr Ala Ile Ser Lys Asp Arg

530 535 540

Lys Met Gly Leu Leu Gly Pro Glu Ser Leu Thr Thr Thr Trp His Leu

545 550 555 560

Pro Thr Lys Lys Ile Val Asp Ser Met Val His Val Trp Cys Glu Gly

565 570 575

Lys Asp Leu Lys Ile Leu Lys Met Cys Thr Lys Glu Glu Arg Tyr Leu

580 585 590

Val Ala Val His Glu Arg Ala Leu Ser Thr Ser Ala Glu Phe Met Gln

595 600 605

Ile Ser Asp Gly Thr Ile Gly Pro Asp Val Ile Asp Met Pro Asp Asp

610 615 620

Phe Glu Phe Gly Leu Cys Pro Cys Asp Ser Lys Pro Val Ile Lys Gly

625 630 635 640

Lys Phe Asn Ala Ser Leu Leu Asn Gly Pro Ala Phe Gln Met Val Cys

645 650 655

Pro Gln Gly Trp Thr Gly Thr Ile Glu Cys Thr Leu Ala Asn Gln Asp

660 665 670

Thr Leu Asp Thr Thr Val Ile Arg Thr Tyr Arg Arg Thr Thr Pro Phe

675 680 685

Gln Arg Arg Lys Trp Cys Thr Tyr Glu Lys Ile Ile Gly Glu Asp Ile

690 695 700

Tyr Glu Cys Ile Leu Gly Gly Asn Trp Thr Cys Ile Thr Gly Asp His

705 710 715 720

Ser Arg Leu Lys Asp Gly Pro Ile Lys Lys Cys Lys Trp Cys Gly His

725 730 735

Asp Phe Val Asn Ser Glu Gly Leu Pro His Tyr Pro Ile Gly Lys Cys

740 745 750

Met Leu Ile Asn Glu Ser Gly Tyr Arg Tyr Val Asp Asp Thr Ser Cys

755 760 765

Asp Arg Gly Gly Val Ala Ile Val Pro Ser Gly Thr Val Lys Cys Arg

770 775 780

Ile Gly Asn Val Thr Val Gln Val Ile Ala Thr Asn Asn Asp Leu Gly

785 790 795 800

Pro Met Pro Cys Ser Pro Ala Glu Val Ile Ala Ser Glu Gly Pro Val

805 810 815

Glu Lys Thr Ala Cys Thr Phe Asn Tyr Ser Arg Thr Leu Pro Asn Lys

820 825 830

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

835 840 845

Glu Trp Gln Tyr Trp Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp His His Lys Asp

850 855 860

Tyr Phe Ser Glu Phe Ile Ile Ile Ala Val Val Ala Leu Leu Gly Gly

865 870 875 880

Lys Tyr Val Leu Trp Leu Leu Ile Thr Tyr Thr Ile Leu Ser Glu Gln

885 890 895

Met Ala Met Gly Ala Gly Val Asn Thr Glu Glu Ile Val Met Ile Gly

900 905 910

Asn Leu Leu Thr Asp Ser Asp Ile Glu Val Val Val Tyr Phe Leu Leu

915 920 925

Leu Tyr Leu Ile Val Lys Glu Glu Leu Ala Arg Lys Trp Ile Ile Leu

930 935 940

Val Tyr His Ile Leu Val Ala Asn Pro Met Lys Thr Ile Gly Val Val

945 950 955 960

Leu Leu Met Leu Gly Gly Val Val Lys Ala Ser Arg Ile Asn Ala Asp

965 970 975

Asp Gln Ser Ala Met Asp Pro Cys Phe Leu Leu Val Thr Gly Val Val

980 985 990

Ala Val Leu Met Ile Ala Arg Arg Glu Pro Ala Thr Leu Pro Leu Ile

995 1000 1005

Val Ala Leu Leu Ala Ile Arg Thr Ser Gly Phe Leu Leu Pro Ala

1010 1015 1020

Ser Ile Asp Val Thr Val Ala Val Val Leu Ile Val Leu Leu Leu

1025 1030 1035

Ala Ser Tyr Ile Thr Asp Tyr Phe Arg Tyr Lys Lys Trp Leu Gln

1040 1045 1050

Leu Leu Phe Ser Leu Ile Ala Gly Ile Phe Ile Ile Arg Ser Leu

1055 1060 1065

Lys His Ile Asn Gln Met Glu Val Pro Glu Ile Ser Met Pro Ser

1070 1075 1080

Trp Arg Pro Leu Ala Leu Val Leu Phe Tyr Ile Thr Ser Thr Ala

1085 1090 1095

Ile Thr Thr Asn Trp Asp Ile Asp Leu Ala Gly Phe Leu Leu Gln

1100 1105 1110

Trp Ala Pro Ala Val Ile Met Met Ala Thr Met Trp Ala Asp Phe

1115 1120 1125

Leu Thr Leu Ile Ile Val Leu Pro Ser Tyr Glu Leu Ser Lys Leu

1130 1135 1140

Tyr Phe Leu Lys Asn Val Arg Thr Asp Val Glu Lys Asn Trp Leu

1145 1150 1155

Gly Lys Val Lys Tyr Arg Gln Ile Ser Ser Val Tyr Asp Ile Cys

1160 1165 1170

Asp Ser Glu Glu Ala Val Tyr Leu Phe Pro Ser Arg His Lys Ser

1175 1180 1185

Gly Ser Arg Pro Asp Phe Ile Leu Pro Phe Leu Lys Ala Val Leu

1190 1195 1200

Ile Ser Cys Ile Ser Ser Gln Trp Gln Val Val Tyr Ile Ser Tyr

1205 1210 1215

Leu Ile Leu Glu Ile Thr Tyr Tyr Met His Arg Lys Ile Ile Asp

1220 1225 1230

Glu Val Ser Gly Gly Ala Asn Phe Leu Ser Arg Leu Ile Ala Ala

1235 1240 1245

Ile Ile Glu Leu Asn Trp Ala Ile Asp Asp Glu Glu Cys Lys Gly

1250 1255 1260

Leu Lys Lys Leu Tyr Leu Leu Ser Gly Arg Ala Lys Asn Leu Ile

1265 1270 1275

Val Lys His Lys Val Arg Asn Glu Ala Val His Arg Trp Phe Gly

1280 1285 1290

Glu Glu Glu Ile Tyr Gly Ala Pro Lys Val Ile Thr Ile Ile Lys

1295 1300 1305

Ala Ser Thr Leu Ser Lys Asn Arg His Cys Ile Ile Cys Thr Ile

1310 1315 1320

Cys Glu Gly Lys Glu Trp Asn Gly Ala Asn Cys Pro Lys Cys Gly

1325 1330 1335

Arg Gln Gly Lys Pro Ile Thr Cys Gly Met Thr Leu Ala Asp Phe

1340 1345 1350

Glu Glu Lys His Tyr Lys Lys Ile Phe Ile Arg Glu Glu Ser Ser

1355 1360 1365

Cys Pro Val Pro Phe Asp Pro Ser Cys His Cys Asn Tyr Phe Arg

1370 1375 1380

His Asp Gly Pro Phe Arg Lys Glu Tyr Lys Gly Tyr Val Gln Tyr

1385 1390 1395

Thr Ala Arg Gly Gln Leu Phe Leu Arg Asn Leu Pro Ile Leu Ala

1400 1405 1410

Thr Lys Met Lys Leu Leu Met Val Gly Asn Leu Gly Ala Glu Ile

1415 1420 1425

Gly Asp Leu Glu His Leu Gly Trp Val Leu Arg Gly Pro Ala Val

1430 1435 1440

Cys Lys Lys Ile Thr Asn His Glu Lys Cys His Val Asn Ile Met

1445 1450 1455

Asp Lys Leu Thr Ala Phe Phe Gly Ile Met Pro Arg Gly Thr Thr

1460 1465 1470

Pro Arg Ala Pro Val Arg Phe Pro Thr Ala Leu Leu Lys Val Arg

1475 1480 1485

Arg Gly Leu Glu Thr Gly Trp Ala Tyr Thr His Gln Gly Gly Ile

1490 1495 1500

Ser Ser Val Asp His Val Thr Ala Gly Lys Asp Leu Leu Val Cys

1505 1510 1515

Asp Ser Met Gly Arg Thr Arg Val Val Cys His Ser Asn Asn Lys

1520 1525 1530

Met Thr Asp Glu Thr Glu Tyr Gly Ile Lys Thr Asp Ser Gly Cys

1535 1540 1545

Pro Glu Gly Ala Arg Cys Tyr Val Leu Asn Pro Glu Ala Val Asn

1550 1555 1560

Ile Ser Gly Thr Lys Gly Ala Met Val His Leu Gln Lys Thr Gly

1565 1570 1575

Gly Glu Phe Thr Cys Val Thr Ala Ser Gly Thr Pro Ala Phe Phe

1580 1585 1590

Asp Leu Lys Asn Leu Lys Gly Trp Ser Gly Leu Pro Ile Phe Glu

1595 1600 1605

Ala Ser Ser Gly Arg Val Val Gly Arg Val Lys Val Gly Lys Asn

1610 1615 1620

Glu Asp Ser Lys Pro Thr Lys Leu Met Ser Gly Ile Gln Thr Val

1625 1630 1635

Ser Lys Asn Gln Thr Asp Leu Ala Asp Ile Val Lys Lys Leu Thr

1640 1645 1650

Ser Met Asn Arg Gly Glu Phe Lys Gln Ile Thr Leu Ala Thr Gly

1655 1660 1665

Ala Gly Lys Thr Thr Glu Leu Pro Arg Ser Val Ile Glu Glu Ile

1670 1675 1680

Gly Arg His Lys Arg Val Leu Val Leu Ile Pro Leu Arg Ala Ala

1685 1690 1695

Ala Glu Ser Val Tyr Gln Tyr Met Arg Val Lys Tyr Pro Ser Ile

1700 1705 1710

Ser Phe Asn Leu Arg Ile Gly Asp Met Lys Glu Gly Asp Met Ala

1715 1720 1725

Thr Gly Ile Thr Tyr Ala Ser Tyr Gly Tyr Phe Cys Gln Leu Pro

1730 1735 1740

Gln Pro Lys Leu Arg Ala Ala Met Val Glu Tyr Ser Tyr Ile Phe

1745 1750 1755

Leu Asp Glu Tyr His Cys Ala Thr Pro Glu Gln Leu Ala Ile Ile

1760 1765 1770

Gly Lys Ile His Arg Phe Ala Glu Asn Leu Arg Val Val Ala Met

1775 1780 1785

Thr Ala Thr Pro Ala Gly Thr Val Thr Thr Thr Gly Gln Lys His

1790 1795 1800

Pro Ile Glu Glu Phe Ile Ala Pro Glu Val Met Lys Gly Glu Asp

1805 1810 1815

Leu Gly Ser Glu Tyr Leu Asp Ile Ala Gly Leu Lys Ile Pro Thr

1820 1825 1830

Glu Glu Met Lys Gly Asn Met Leu Val Phe Ala Pro Thr Arg Asn

1835 1840 1845

Met Ala Val Glu Thr Ala Lys Lys Leu Lys Ala Lys Gly Tyr Asn

1850 1855 1860

Ser Gly Tyr Tyr Tyr Ser Gly Glu Asn Pro Glu Asn Leu Arg Val

1865 1870 1875

Val Thr Ser Gln Ser Pro Tyr Val Val Val Ala Thr Asn Ala Ile

1880 1885 1890

Glu Ser Gly Val Thr Leu Pro Asp Leu Asp Thr Val Val Asp Thr

1895 1900 1905

Gly Leu Lys Cys Glu Lys Arg Val Arg Ile Ser Ser Lys Met Pro

1910 1915 1920

Phe Ile Val Thr Gly Leu Lys Arg Met Ala Val Thr Ile Gly Glu

1925 1930 1935

Gln Ala Gln Arg Arg Gly Arg Val Gly Arg Val Lys Pro Gly Arg

1940 1945 1950

Tyr Tyr Arg Ser Gln Glu Thr Ala Ser Gly Ser Lys Asp Tyr His

1955 1960 1965

Tyr Asp Leu Leu Gln Ala Gln Arg Tyr Gly Ile Glu Asp Gly Ile

1970 1975 1980

Asn Val Thr Lys Ser Phe Arg Glu Met Asn Tyr Asp Trp Ser Leu

1985 1990 1995

Tyr Glu Glu Asp Ser Leu Met Ile Thr Gln Leu Glu Val Leu Asn

2000 2005 2010

Asn Leu Leu Ile Ser Glu Asp Leu Pro Ala Ala Val Lys Asn Ile

2015 2020 2025

Met Ala Arg Thr Asp His Pro Glu Pro Ile Gln Leu Ala Tyr Asn

2030 2035 2040

Ser Tyr Glu Asn Gln Ile Pro Val Leu Phe Pro Lys Ile Lys Asn

2045 2050 2055

Gly Glu Val Thr Asp Ser Tyr Glu Asn Tyr Thr Tyr Leu Asn Ala

2060 2065 2070

Arg Lys Leu Gly Glu Asp Val Pro Ala Tyr Val Tyr Ala Thr Glu

2075 2080 2085

Asp Glu Asp Leu Ala Val Asp Leu Leu Gly Met Asp Trp Pro Asp

2090 2095 2100

Pro Gly Asn Gln Gln Val Val Glu Thr Gly Arg Ala Leu Lys Gln

2105 2110 2115

Val Thr Gly Leu Ser Thr Ala Glu Asn Ala Leu Leu Ile Ala Leu

2120 2125 2130

Phe Gly Tyr Val Gly Tyr Gln Thr Leu Ser Lys Arg His Ile Pro

2135 2140 2145

Met Ile Thr Asp Ile Tyr Thr Leu Glu Asp His Arg Leu Glu Asp

2150 2155 2160

Thr Thr His Leu Gln Phe Ala Pro Asn Ala Ile Arg Thr Asp Gly

2165 2170 2175

Lys Asp Ser Glu Leu Lys Glu Leu Ala Val Gly Asp Leu Asp Lys

2180 2185 2190

Tyr Val Asp Ala Leu Val Asp Tyr Ser Lys Gln Gly Met Lys Phe

2195 2200 2205

Ile Lys Val Gln Ala Glu Lys Val Arg Asp Ser Gln Ser Thr Lys

2210 2215 2220

Glu Gly Leu Gln Thr Ile Lys Glu Tyr Val Asp Lys Phe Ile Gln

2225 2230 2235

Ser Leu Thr Glu Asn Lys Glu Glu Ile Ile Arg Tyr Gly Leu Trp

2240 2245 2250

Gly Val His Thr Ala Leu Tyr Lys Ser Leu Ala Ala Arg Leu Gly

2255 2260 2265

His Glu Thr Ala Phe Ala Thr Leu Val Val Lys Trp Leu Ala Phe

2270 2275 2280

Gly Gly Glu Thr Val Ser Ala His Ile Lys Gln Val Ala Val Asp

2285 2290 2295

Leu Val Val Tyr Tyr Ile Ile Asn Lys Pro Ser Phe Pro Gly Asp

2300 2305 2310

Thr Glu Thr Gln Gln Glu Gly Arg Arg Phe Val Ala Ser Leu Phe

2315 2320 2325

Ile Ser Ala Leu Ala Thr Tyr Thr Tyr Lys Thr Trp Asn Tyr Asn

2330 2335 2340

Asn Leu Gln Arg Val Val Glu Pro Ala Leu Ala Tyr Leu Pro Tyr

2345 2350 2355

Ala Thr Ser Ala Leu Lys Leu Phe Thr Pro Thr Arg Leu Glu Ser

2360 2365 2370

Val Val Ile Leu Ser Ser Thr Ile Tyr Lys Thr Tyr Leu Ser Ile

2375 2380 2385

Arg Lys Gly Lys Ser Asp Gly Leu Leu Gly Thr Gly Ile Ser Ala

2390 2395 2400

Ala Met Glu Ile Leu Asn Gln Asn Pro Ile Ser Val Gly Ile Ser

2405 2410 2415

Val Met Leu Gly Val Gly Ala Ile Ala Ala His Asn Ala Ile Glu

2420 2425 2430

Ser Ser Glu Gln Lys Arg Thr Leu Leu Met Lys Val Phe Val Lys

2435 2440 2445

Asn Phe Leu Asp Gln Ala Ala Thr Asp Glu Leu Val Lys Glu Asn

2450 2455 2460

Pro Glu Lys Ile Ile Met Ala Leu Phe Glu Ala Val Gln Thr Ile

2465 2470 2475

Gly Asn Pro Leu Arg Leu Ile Tyr His Leu Tyr Gly Val Tyr Tyr

2480 2485 2490

Lys Gly Trp Glu Ala Lys Glu Leu Ala Glu Lys Thr Ala Gly Arg

2495 2500 2505

Asn Leu Phe Thr Leu Ile Met Phe Glu Ala Phe Glu Leu Leu Gly

2510 2515 2520

Met Asp Ser Glu Gly Lys Ile Arg Asn Leu Ser Gly Asn Tyr Ile

2525 2530 2535

Leu Asp Leu Ile Phe Asn Leu His Asn Lys Leu Asn Lys Gly Leu

2540 2545 2550

Lys Lys Leu Val Leu Gly Trp Ala Pro Ala Pro Leu Ser Cys Asp

2555 2560 2565

Trp Thr Pro Ser Asp Glu Arg Ile Ser Leu Pro His Asn Asn Tyr

2570 2575 2580

Leu Arg Val Glu Thr Arg Cys Pro Cys Gly Tyr Glu Met Lys Ala

2585 2590 2595

Ile Lys Asn Val Ala Gly Lys Leu Thr Lys Val Glu Glu Lys Gly

2600 2605 2610

Ser Phe Leu Cys Arg Asn Arg Leu Gly Arg Gly Pro Pro Asn Phe

2615 2620 2625

Lys Val Thr Lys Phe Tyr Asp Asp Asn Leu Ile Glu Val Lys Pro

2630 2635 2640

Val Ala Arg Leu Glu Gly Gln Val Asp Leu Tyr Tyr Lys Gly Val

2645 2650 2655

Thr Ala Lys Leu Asp Tyr Asn Asn Gly Lys Val Leu Leu Ala Thr

2660 2665 2670

Asn Lys Trp Glu Val Asp His Ala Phe Leu Thr Arg Leu Val Lys

2675 2680 2685

Lys His Thr Gly Ile Gly Phe Lys Gly Ala Tyr Leu Gly Asp Arg

2690 2695 2700

Pro Asp His Gln Asp Leu Val Asp Arg Asp Cys Ala Thr Ile Thr

2705 2710 2715

Lys Asn Ser Val Gln Phe Leu Lys Met Lys Lys Gly Cys Ala Phe

2720 2725 2730

Thr Tyr Asp Leu Thr Ile Ser Asn Leu Val Arg Leu Ile Glu Leu

2735 2740 2745

Val His Lys Asn Asn Leu Gln Glu Arg Glu Ile Pro Thr Val Thr

2750 2755 2760

Val Thr Thr Trp Leu Ala Tyr Ser Phe Val Asn Glu Asp Leu Gly

2765 2770 2775

Thr Ile Lys Pro Val Leu Gly Glu Lys Val Ile Pro Glu Pro Pro

2780 2785 2790

Glu Glu Leu Ser Leu Gln Pro Thr Val Arg Leu Val Thr Thr Glu

2795 2800 2805

Thr Ala Ile Thr Ile Thr Gly Glu Ala Glu Val Met Thr Thr Gly

2810 2815 2820

Ile Thr Pro Val Val Glu Met Lys Glu Glu Pro Gln Leu Asp His

2825 2830 2835

Gln Ser Thr Thr Leu Lys Val Gly Leu Lys Glu Gly Glu Tyr Pro

2840 2845 2850

Gly Pro Gly Val Asn Pro Asn His Leu Ala Glu Val Ile Asp Glu

2855 2860 2865

Lys Asp Asp Arg Pro Phe Val Leu Ile Ile Gly Asn Lys Gly Ser

2870 2875 2880

Thr Ser Asn Arg Ala Arg Thr Ala Lys Asn Ile Arg Leu Tyr Lys

2885 2890 2895

Gly Asn Asn Pro Arg Glu Ile Arg Asp Leu Met Ser Gln Gly Arg

2900 2905 2910

Ile Leu Thr Val Ala Leu Lys Glu Leu Asp Pro Glu Leu Lys Glu

2915 2920 2925

Leu Val Asp Tyr Lys Gly Thr Phe Leu Asn Arg Glu Ala Leu Glu

2930 2935 2940

Ala Leu Ser Leu Gly Lys Pro Ile Lys Arg Lys Thr Thr Thr Ala

2945 2950 2955

Met Ile Arg Arg Leu Ile Glu Pro Glu Val Glu Glu Glu Leu Pro

2960 2965 2970

Asp Trp Phe Gln Ala Glu Glu Pro Leu Phe Leu Glu Ala Lys Ile

2975 2980 2985

Gln Asn Asp Leu Tyr His Leu Ile Gly Ser Val Asp Ser Ile Lys

2990 2995 3000

Ser Lys Ala Lys Glu Leu Gly Ala Thr Asp Asn Thr Lys Ile Val

3005 3010 3015

Lys Glu Val Gly Ala Arg Thr Tyr Thr Met Lys Leu Ser Ser Trp

3020 3025 3030

Ser Thr Gln Val Thr Lys Lys Gln Met Ser Leu Ala Pro Leu Phe

3035 3040 3045

Glu Glu Leu Leu Leu Lys Cys Pro Pro Cys Ser Lys Ile Ser Lys

3050 3055 3060

Gly His Met Val Ser Ala Tyr Gln Leu Ala Gln Gly Asn Trp Glu

3065 3070 3075

Pro Leu Gly Cys Gly Val Tyr Met Gly Thr Ile Pro Ala Arg Arg

3080 3085 3090

Leu Lys Ile His Pro Tyr Glu Ala Tyr Leu Lys Leu Lys Glu Leu

3095 3100 3105

Val Glu Val Glu Ser Ser Arg Ala Thr Ala Lys Glu Ser Ile Ile

3110 3115 3120

Arg Glu His Asn Thr Trp Ile Leu Arg Lys Val Arg His Glu Gly

3125 3130 3135

Asn Leu Arg Thr Lys Ser Met Ile Asn Pro Gly Lys Ile Ser Asp

3140 3145 3150

Gln Leu Cys Arg Asp Gly His Lys Arg Asn Ile Tyr Asn Lys Ile

3155 3160 3165

Ile Gly Ser Thr Met Ala Ser Ala Gly Ile Arg Leu Glu Lys Leu

3170 3175 3180

Pro Val Val Arg Ala Gln Thr Asp Thr Thr Ser Phe His Gln Ala

3185 3190 3195

Ile Arg Glu Lys Ile Asp Lys Thr Glu Asn Lys Gln Thr Pro Glu

3200 3205 3210

Leu His Glu Glu Leu Met Lys Val Phe Asp Cys Leu Lys Ile Pro

3215 3220 3225

Glu Leu Lys Glu Ser Tyr Asp Glu Val Ser Trp Glu Gln Leu Glu

3230 3235 3240

Ala Gly Ile Asn Arg Lys Gly Ala Ala Gly Tyr Leu Glu Ser Lys

3245 3250 3255

Asn Ile Gly Glu Val Leu Asp Thr Glu Lys His Ile Val Glu Gln

3260 3265 3270

Leu Ile Lys Asp Leu Arg Lys Gly Lys Lys Ile Arg Tyr Tyr Glu

3275 3280 3285

Thr Ala Ile Pro Lys Asn Glu Lys Arg Asp Val Ser Asp Asp Trp

3290 3295 3300

Glu Ala Gly Glu Phe Val Asp Glu Lys Lys Pro Arg Val Ile Gln

3305 3310 3315

Tyr Pro Asp Ala Lys Val Arg Leu Ala Ile Thr Lys Val Met Tyr

3320 3325 3330

Lys Trp Val Lys Gln Lys Pro Val Val Ile Pro Gly Tyr Glu Gly

3335 3340 3345

Lys Thr Pro Leu Phe Asp Ile Phe Asn Lys Val Lys Lys Glu Trp

3350 3355 3360

Asp Ser Phe Gln Asp Pro Val Ala Val Ser Phe Asp Thr Lys Ala

3365 3370 3375

Trp Asp Thr Gln Val Thr Ser Arg Asp Leu Met Leu Ile Lys Asp

3380 3385 3390

Ile Gln Lys Tyr Tyr Phe Lys Arg Ser Ile His Lys Phe Leu Asp

3395 3400 3405

Thr Ile Thr Glu His Met Val Glu Val Pro Val Ile Thr Ala Asp

3410 3415 3420

Gly Glu Val Tyr Ile Arg Asn Gly Gln Arg Gly Ser Gly Gln Pro

3425 3430 3435

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

3440 3445 3450

Tyr Ala Phe Cys Lys Ser Thr Gly Ile Pro Tyr Arg Gly Phe Ser

3455 3460 3465

Arg Val Ala Arg Ile His Val Cys Gly Asp Asp Gly Phe Leu Ile

3470 3475 3480

Thr Glu Arg Gly Leu Gly Leu Lys Phe Ser Glu Lys Gly Met Gln

3485 3490 3495

Ile Leu His Glu Ala Gly Lys Pro Gln Lys Ile Thr Glu Gly Asp

3500 3505 3510

Lys Met Lys Val Ala Tyr Arg Phe Glu Asp Ile Glu Phe Cys Ser

3515 3520 3525

His Thr Pro Val Pro Val Arg Trp Ala Asp Asn Thr Ser Ser Tyr

3530 3535 3540

Met Ala Gly Arg Ser Thr Ala Thr Ile Leu Ala Lys Met Ala Thr

3545 3550 3555

Arg Leu Asp Ser Ser Gly Glu Arg Gly Ser Thr Ala Tyr Glu Lys

3560 3565 3570

Ala Val Ala Phe Ser Phe Leu Leu Met Tyr Ser Trp Asn Pro Val

3575 3580 3585

Val Arg Arg Ile Cys Leu Leu Val Leu Ser Gln Phe Pro Glu Ile

3590 3595 3600

Ser Pro Ser Lys Asn Thr Ile Tyr Tyr Tyr Gln Gly Asp Pro Ile

3605 3610 3615

Ala Ala Tyr Arg Glu Val Ile Gly Lys Gln Leu Cys Glu Leu Lys

3620 3625 3630

Arg Thr Gly Phe Glu Lys Leu Ala Gly Leu Asn Leu Ser Met Thr

3635 3640 3645

Thr Leu Gly Ile Trp Thr Lys His Thr Ser Lys Arg Leu Ile Gln

3650 3655 3660

Ala Cys Val Glu Ile Gly Lys Arg Glu Gly Thr Trp Leu Val Asn

3665 3670 3675

Ala Asp Arg Leu Ile Ala Gly Lys Thr Gly Lys Phe Tyr Ile Pro

3680 3685 3690

Ser Thr Gly Val Thr Leu Leu Gly Lys His Tyr Glu Glu Ile Asn

3695 3700 3705

Leu Lys Gln Lys Ala Ala Gln Pro Pro Ile Glu Gly Val Asp Arg

3710 3715 3720

Tyr Lys Leu Gly Pro Ile Val Asn Val Ile Leu Arg Arg Leu Arg

3725 3730 3735

Val Met Leu Met Thr Val Ala Ser Gly Ser Trp

3740 3745

<210> 13

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 13

Ser Leu His Gly Ile Trp Phe Glu Lys Ile Cys Thr Gly

1 5 10

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 14

Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Phe His

1 5 10 15

Ile Glu Pro Trp

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 15

Leu Gln Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp Tyr Asn

1 5 10 15

Ile Glu Pro Trp

20

<210> 16

<211> 11

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 16

Ser Leu His Gly Ile Trp Pro Glu Lys Ile Cys

1 5 10

<210> 17

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 17

Arg His Glu Trp Asn Lys His Gly Trp Cys Asn Trp

1 5 10

<210> 18

<211> 4

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 18

Met Glu Leu Phe

1

<210> 19

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 19

Met Glu Leu Phe Ser Asn

1 5

<210> 20

<211> 7

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 20

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu

1 5

<210> 21

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 21

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu

1 5

<210> 22

<211> 9

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 22

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu

1 5

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 23

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr

1 5 10

<210> 24

<211> 11

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 24

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys

1 5 10

<210> 25

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 25

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr

1 5 10

<210> 26

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 26

Ser Asn Glu Gly Ser Lys

1 5

<210> 27

<211> 6

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 27

Ser Asp Glu Gly Ser Lys

1 5

<210> 28

<211> 8

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 28

Met Glu Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5

<210> 29

<211> 11

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 29

Met Glu Leu Phe Ser Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5 10

<210> 30

<211> 13

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 30

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5 10

<210> 31

<211> 14

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 31

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5 10 15

<210> 32

<211> 15

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 32

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5 10 15

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 33

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Ser Asp Gln Gly Ser Lys

1 5 10 15

<210> 34

<211> 17

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 34

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Ser Asp Gln Gly Ser

1 5 10 15

Lys

<210> 35

<211> 18

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 35

Met Glu Leu Phe Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr Ser Asp Gln Gly

1 5 10 15

Ser Lys

<210> 36

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 36

Met Glu Leu Ile Ser Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr

1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 37

Met Glu Leu Ile Thr Asn Glu Leu Leu Tyr Lys Thr

1 5 10

<210> 38

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 38

Met Glu Leu Asn His Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr

1 5 10

<210> 39

<211> 12

<212> PRT

<213> Sequência artificial BVDV

<400> 39

Met Glu Leu Asn Lys Phe Glu Leu Leu Tyr Lys Thr

1 5 10

REIVINDICAÇÕES

1. Vacina combinada para o tratamento e/ou profilaxia de gado contra infecções microbiológicas, em que a referida vacina combinada compreende:

a. um ou mais BVDV atenuados tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e/ou pelo menos outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside na E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}; e

b. um ou mais componentes ativos imunológicos eficazes para o tratamento e/ou profilaxia de infecção microbiológica em gado causada por um outro patógeno bovino que não BVDV.

2. Vacina de acordo com a reivindicação 1, em que a referida combinação compreende:

a. um ou mais BVDV atenuados tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns}; e

b. um ou mais componentes ativos imunológicos eficazes para o tratamento e/ou profilaxia de infecção microbiológica em gado causada por um outro patógeno bovino que não BVDV.

3. Vacina de acordo com a reivindicação 1, em que a referida combinação compreende:

a. um ou mais BVDV atenuados tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para N^{pro}, a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}; e

b. um ou mais componentes ativos imunológicos eficazes para o tratamento e/ou profilaxia de infecção microbiológica em gado causada por um outro patógeno bovino que não BVDV.

4. Vacina de acordo com a reivindicação 1, em que a referida combinação compreende:

a. um ou mais BVDV atenuados tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e pelo menos uma outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}; e

b. um ou mais componentes ativos imunológicos eficazes para o tratamento e/ou profilaxia de infecção microbiológica em gado causada por um outro patógeno bovino que não BVDV.

5. Vacina de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que a referida vacina combinada compreende BVDV atenuado do tipo 1 e BVDV atenuado do tipo 2, ambos tendo pelo menos uma mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} e pelo menos uma outra mutação na sequência de codificação para N^{pro}, em que a referida mutação na sequência de codificação para a glicoproteína E^{rns} leva à inativação de atividade de RNase que reside em E^{rns} e/ou a referida mutação na sequência de codificação para N^{pro} leva à inativação da referida N^{pro}.

6. Vacina combinada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a referida infecção em gado que não BVDV é causada por pelo menos um patógeno selecionado do grupo consistindo de:

vírus da Parainfluenza-3 (PI-3), vírus da rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR), Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), Herpesvírus bovino (BHV), Rotavírus bovino (BRV), Enterovírus bovino (BEV), Coronovírus bovino (BCV), Raiva bovina (BR), Parvovírus bovino (PPV), Adenovírus Astrovírus, *Mannheimia haemolytica* (formalmente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida, Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* e *Haemophilus agni*), *Actinomyces* (Corynebacterium), *Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis* e *Campylobacter fetus fetus* (formalmente *C fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans, Leptospira hardjo, Leptospira pomona* e *Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* e *Leptospira hardjo-bovis*), *Brucella abortus, Brucella suis* e *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, Cryptsporidium parvum, Cryptsporidium hominis, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus uberus, Mycoplasma* spp, *Mycoplasma dispar, Mycoplasma bovis* e *Ureaplasma* spp., *Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum* (formalmente *Toxoplasma gondii*), *Babesia bigemina* e *Babesia bovis* e *Dictyocaulus viviparous* (doença do parasita do pulmão).

7. Vacina combinada de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, em que o referido componente ativo imunológico é um antígeno de pelo menos um patógeno selecionado do grupo consistindo de:

vírus da Parainfluenza-3 (PI-3), vírus da rinotraqueíte bovina infecciosa (IBR), Vírus sincicial respiratório bovino (BRSV), Herpesvírus bovino (BHV), Rotavírus bovino (BRV), Enterovírus bovino (BEV), Coronovírus bovino (BCV), Raiva bovina (BR), Parvovírus bovino (PPV), Adenovírus Astrovírus, *Mannheimia haemolytica* (formalmente *Pasteurella haemolytica*), *Pasteurella multocida, Haemophilus somnus* (*Histophilus ovis* e *Haemophilus agni*), *Actinomyces* (Corynebacterium), *Actinomyces pyogenes, Chlamydia psittaci, Campylobacter fetus venerealis* e *Campylobacter fetus fetus* (formalmente *C fetus intestinalis*), *Leptospira interrogans, Leptospira hardjo, Leptospira pomona* e *Leptospira grippotyphosa, Leptospira canicola, Leptospira grippotyphosa, Leptospira hardjo* (*Leptospira hardjoprajitno* e *Leptospira hardjo-bovis*), *Brucella abortus, Brucella suis* e *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, Cryptsporidium parvum, Cryptsporidium hominis, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae, Streptococcus*

uberus, Mycoplasma spp, *Mycoplasma dispar, Mycoplasma bovis* e *Ureaplasma* spp., *Tritrichomonas foetus, Trichophyton verrucosum, Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton sarkisovii, Neospora caninum* (formalmente *Toxoplasma gondii*), *Babesia bigemina* e *Babesia bovis* e *Dictyocaulus viviparous* (doença do parasita do pulmão).

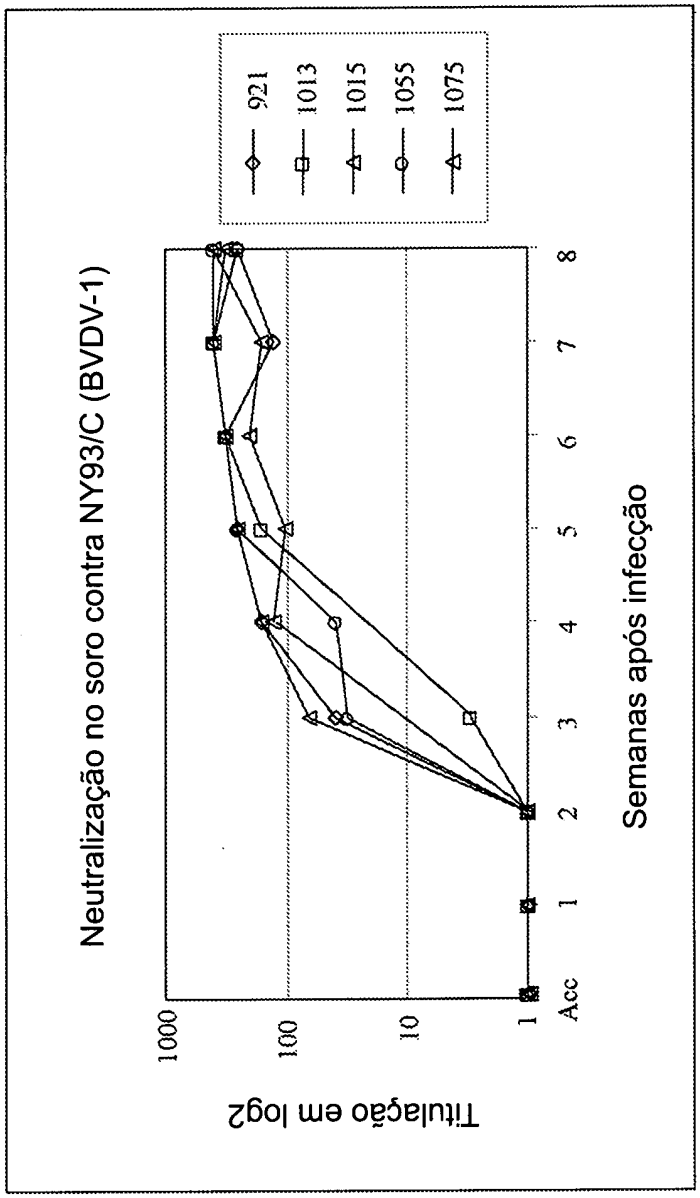

Neutralização no soro contra NY93/C (BVDV-1)
Titulação em log2
1000
100
10
1
Acc
1
2
3
4
5
6
7
8
Semanas após infecção
921
1013
1015
1055
1075

FIG.1

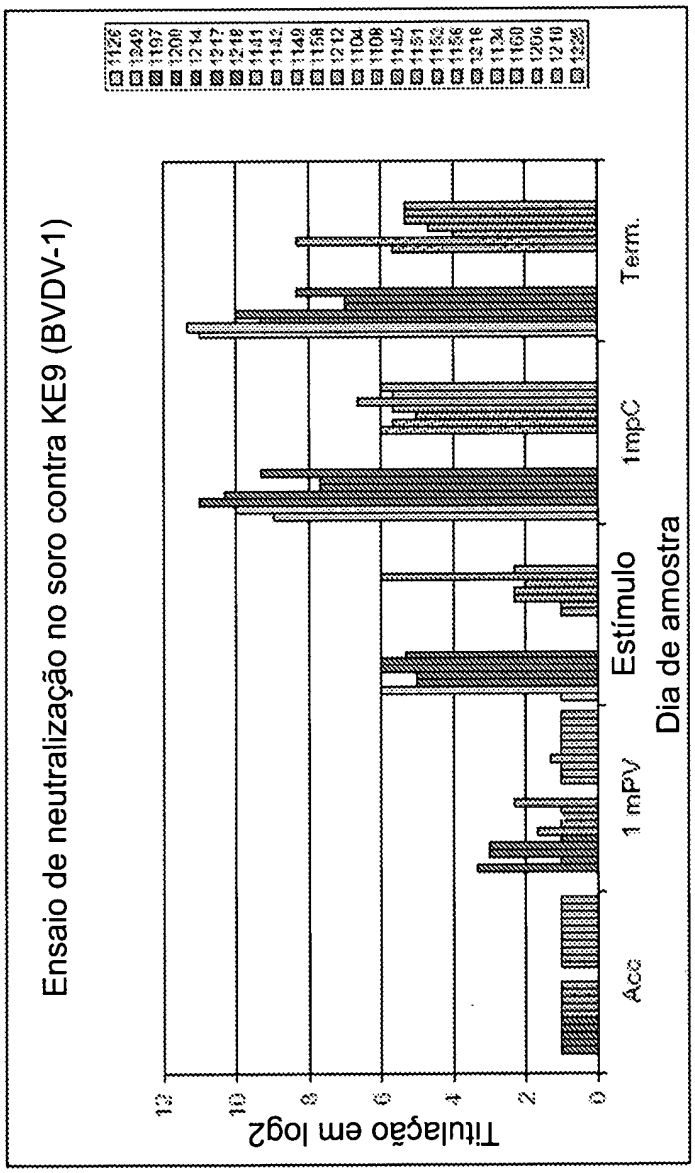

Ensaio de neutralização no soro contra KE9 (BVDV-1)
Titulação em log2
12
10
8
6
4
2
0
Acc
1 mPV
Estímulo
1mpC
Term.
Dia de amostra
1126
1249
1197
1208
1214
1217
1218
1141
1142
1149
1158
1212
1104
1109
1145
1151
1152
1156
1216
1134
1160
1206
1210
1225

FIG.2

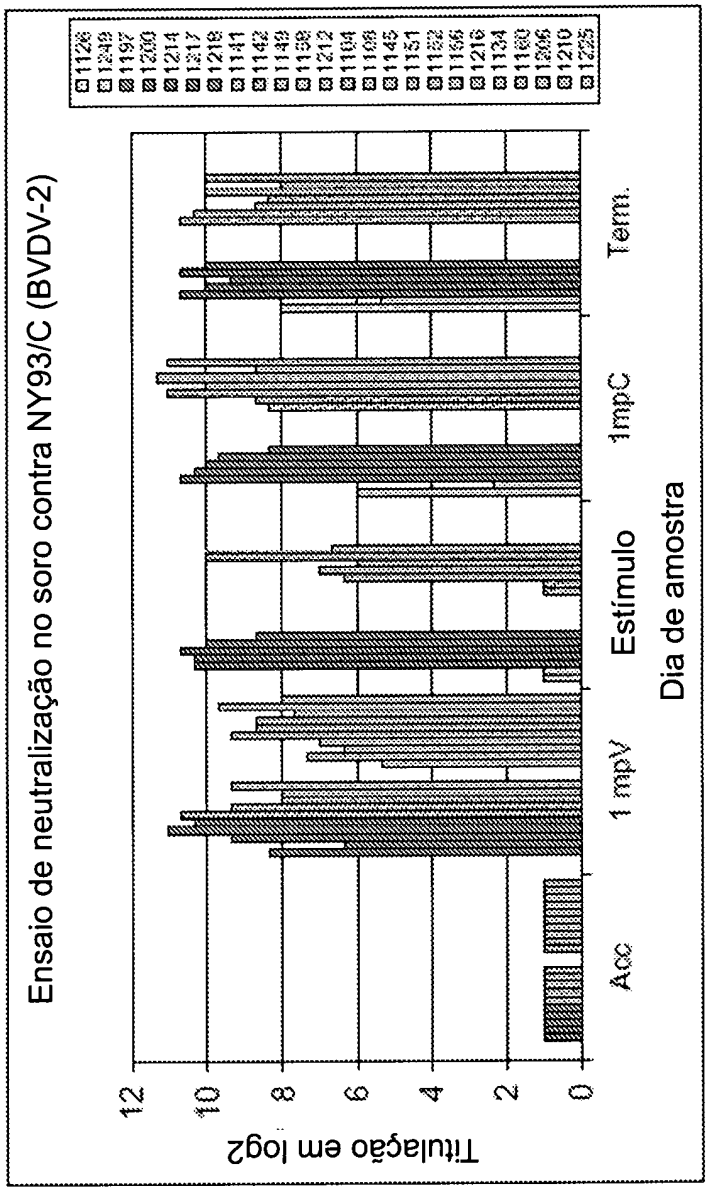

Ensaio de neutralização no soro contra NY93/C (BVDV-2)
Titulação em log2
12
10
8
6
4
2
0
Acc
1 mpV
Estímulo
1mpC
Tem.
Dia de amostra
1126
1249
1197
1200
1214
1217
1218
1141
1142
1149
1158
1212
1104
1168
1145
1151
1152
1166
1216
1134
1160
1206
1210
1225

FIG.3

PI0618593-2

RESUMO

Patente de Invenção: **"COMBINAÇÃO DE VACINA COMPREENDENDO UM VÍRUS DA DIARREIA VIRAL BOVINA ATENUADO".**

A presente invenção refere-se a vacinas combinadas para a profilaxia e tratamento de infecções microbiológicas em gado as quais compreendem um vírus da diarreia viral bovina (BVDV) atenuado para a profilaxia e tratamento de infecções causadas pelo BVDV e um outro componente ativo imunológico para a profilaxia e tratamento de outras infecções microbiológicas que não BVDV.