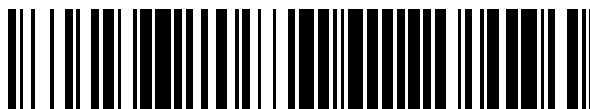


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 535 777**

51 Int. Cl.:

A61K 38/16 (2006.01)

C07K 7/08 (2006.01)

A61K 39/085 (2006.01)

C07K 14/31 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2003** **E 03756419 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 1719520**

54 Título: **Epítomos antigénicos de la proteína reguladora del factor de virulencia en Staphylococcus aureus y sus mimótopos y uso**

30 Prioridad:

21.07.2003 CN 03150203

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

14.05.2015

73 Titular/es:

APPLIED NANOSYSTEMS B.V. (100.0%)
Postbus 100
9700 AC Groningen , NL

72 Inventor/es:

SHAO, NINGSHENG;
YANG, GUANG;
LIU, CHUAN;
GAO, YAPING;
DONG, JIE;
DING, HONGMEI y
SHEN, BEIFEN

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 535 777 T3

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

DESCRIPCIÓN

Epítomos antigénicos de la proteína reguladora del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus* y sus mimótopos y uso

5 Campo técnico

La presente invención se refiere epítomos antigénicos y mimótopos de los mismos, en particular, a dos epítomos antigénicos de TRAP (objetivo de la proteína activadora de ARN III), una proteína reguladora del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus* y sus mimótopos. La presente invención se refiere además al uso de polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos idénticas a estos epítomos en la fabricación de una nueva vacuna o medicamento para combatir contra la infección por *Staphylococcus aureus*.

Antecedentes del estado del arte

15 *Staphylococcus aureus*, una bacteria Gram positiva patógena común, es un microorganismo importante que causa enfermedades mortales tales como infecciones por quemaduras y heridas de guerra, neumonía, endocarditis, septicemia, choque tóxico, etc. Hay millones de pacientes que sufren de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* sólo en hospitales cada año. En la actualidad, se utiliza principalmente una administración combinada de antibióticos para el tratamiento clínico de las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, pero sus efectos terapéuticos siguen siendo insatisfactorios. Ya que *Staphylococcus aureus* puede fácilmente desarrollar resistencia a los medicamentos y no existe una buena solución, muchos antibióticos comunes son ineficaces, por lo que el control de la infección por *Staphylococcus aureus* es uno de los problemas más urgentes que hay que resolver en la medicina clínica.

25 Las principales sustancias patógenas de *Staphylococcus aureus* son toxinas, incluyendo hematoxina, leucocidina, enterotoxina, etc. Las investigaciones recientes indican que la síntesis de estos factores de virulencia en *Staphylococcus aureus* está controlada por una molécula de ARN regulable y ARN III. ARN III activa la transcripción génica de factores de virulencia, y regula la traducción de factores de virulencia por complementariedad de bases. El nivel de ARN III es relativamente bajo durante la fase logarítmica temprana de crecimiento bacteriano, pero aumenta 40 veces durante la fase logarítmica tardía de crecimiento bacteriano, mientras que el nivel de ARN III está regulado por la proteína RAP (proteína activadora de ARN III) secretada por la misma *Staphylococcus aureus*, por lo que RAP también se denomina como el factor estimulador de virulencia de *Staphylococcus aureus*. *Staphylococcus aureus* continuamente secreta RAP, y RAP activa la producción de factores de virulencia sólo cuando RAP alcanza una cierta concentración. *Staphylococcus aureus* sin la producción de RAP no causa enfermedades. Las investigaciones recientes muestran que RAP activa la transcripción de ARN III a través de la mediación de una proteína TRAP de 21 KD (objetivo de la proteína activadora de ARN III). Cuando el gen que codifica la TRAP es inactivado por mutación, RAP no puede activar la transcripción de ARN III. TRAP consta de 167 aminoácidos y tiene actividad de His quinasa. TRAP es fosforilada durante la fase temprana del crecimiento de *Staphylococcus aureus*, y alcanza el nivel máximo durante la metafase de crecimiento logarítmico. Después de la acción de RAP, la transducción de la señal se realiza mediante autofosforilación. Aumenta el nivel intracelular de ARN III, y acelera la secreción de exotoxinas de *Staphylococcus aureus* (Naomi B, et al., J. Biol. Chem, 2001, 276: 2658-2667). Se puede observar que TRAP desempeña un papel crítico en la regulación de la expresión de la toxina en *Staphylococcus aureus*. Las investigaciones en 2001 indican que los anticuerpos contra TRAP pueden reducir eficazmente la secreción de exotoxinas de *Staphylococcus aureus* (Oleny V, et al., Péptidos 2001, 22: 1621-1627).

45 Como estructuras objetivo reconocidas por las células inmunes y base de la sustancia para la activación de la respuesta inmune específica, los epítomos antigénicos son importantes para los estudios sobre las respuestas inmunes. Con la aplicación de la mutación por supresión del antígeno, pepscan, difracción cristalina de rayos X, etc., es posible determinar "epítomos antigénicos". Sin embargo, estos métodos son costosos, y necesitan una gran cantidad de trabajo manual y de recursos de materiales. Además, no son adecuados para el estudio de epítomos complejos. Por lo tanto sus aplicaciones son limitadas. El concepto de "mimótopo" no sólo proporciona una pista para el análisis del epítomo antigénico, sino que también presenta una nueva forma para el desarrollo de una vacuna. Un mimótopo usualmente representa una estructura polipeptídica que puede imitar un epítomo antigénico y tiene una reactionogenicidad similar a la de antígeno nativo. Cuando el mimótopo se conjuga con un portador adecuado, puede presentar una inmunogenicidad similar (el antígeno nativo puede no comprender una secuencia o estructura espacial idéntica o similar). Los estudios de algunos antígenos que son difíciles de ser obtenidos o identificados apenas pueden llevarse a cabo, debido a que sus epítomos antigénicos difícilmente pueden ser determinados, pero este problema se puede resolver mediante la obtención de sus mimótopos. El mimótopo proporciona una pista para el análisis del epítomo antigénico y proporciona una nueva ruta para el desarrollo de la vacuna, además, promueve las investigaciones de los epítomos conformacionales y epítomos antigénicos no proteicos.

60 Una de las técnicas críticas para el estudio de mimótopos es la técnica de despliegue en fagos que fue establecida por el Dr. Smith en 1985. La construcción de la biblioteca de péptidos de despliegue en fagos se lleva a cabo mediante la técnica de despliegue en fagos, que comprende el despliegue de péptidos exógenos dispuestos en forma aleatoria (que por lo general consiste de 6-15 residuos de aminoácidos) en la superficie del fago para formar una biblioteca de péptidos al azar que tiene una diversidad de más de 10^7 . A través de un procedimiento de peneo biológico de purificación por afinidad, se seleccionan los péptidos que se enlazan a una molécula objetivo (tal como un anticuerpo

- monoclonal, anticuerpo policlonal, etc.) a partir de la biblioteca de péptidos de fagos, luego estos péptidos de enlazamiento se comparan con el antígeno nativo, en donde algunos tienen una alta homología con el antígeno nativo y algunos son completamente diferentes del antígeno nativo, pero todos ellos tienen antigenicidad e inmunogenicidad similares con el antígeno nativo, y estos péptidos de enlazamiento se denominan "mimótopos". En comparación con los métodos convencionales de análisis de epítopos antigénicos, la técnica de despliegue en fagos tiene el mérito de un funcionamiento sencillo y rápido y amplias aplicaciones. Es adecuado para el estudio de epítopos conformacionales, epítopos antigénicos no proteicos y antígenos no identificados (Zhong G, et al., J Biol Chem, 1994, 269: 24183 - 24188; Mottic et al., Gene 1994, 146: 191-198; . Rodríguez L, et al., J Gen Virol 1999, 80 (Pt3): 727-738).
- El procedimiento de selección para la utilización del anticuerpo policlonal o antisuero es difícil en comparación con el anticuerpo monoclonal, pero obviamente tiene ventajas. En primer lugar, se puede obtener fácilmente el objetivo, y se necesita poco tiempo, es de bajo coste y operación sencilla en comparación con la preparación del anticuerpo monoclonal; en segundo lugar, se pueden obtener mimótopos de varios epítopos antigénicos, por lo tanto la eficiencia de selección es alta, lo que facilita la preparación de la vacuna compuesta con una fuerte inmunogenicidad. En la presente invención, el antisuero se purifica por cromatografía de afinidad inmune para remover los anticuerpos no específicos y obtener moléculas con alta especificidad, por lo tanto se pueden seleccionar clones de fagos específicos y se puede reducir el enriquecimiento de clones no específicos.
- Contenidos de la invención
- El objetivo de la presente invención es proporcionar dos epítopos antigénicos y mimótopos de TRAP (Objetivo de la proteína activadora de ARN III), una proteína reguladora del factor de virulencia de *Staphylococcus aureus*.
- Otro objetivo de la presente invención es proporcionar el uso de dichos epítopos o polipéptidos consistente con dichos epítopos en secuencias de aminoácidos en la fabricación de una vacuna o medicamento para combatir contra las infecciones de *Staphylococcus aureus*.
- Para cumplir con el primer objetivo de la presente invención, el anticuerpo policlonal TRAP se utiliza como objetivo para seleccionar mimótopos antigénicos de dos grupos de TRAP a partir de una biblioteca de péptidos lineales. Al comparar los mimótopos con el TRAP, se encontró que las secuencias de dichos dos grupos compartían secuencias comunes, es decir, dos epítopos antigénicos de TRAP en sí: la secuencia de los aminoácidos 21-34 y la secuencia de los aminoácidos 156-167, y sus secuencias de aminoácidos son las siguientes:
- Epítopo antigénico 1: correspondiente a la secuencia de aminoácidos 21-34 de TRAP: 21 NPTHQLFQFSASDT 34
- Epítopo antigénico 2: corresponde a la secuencia de aminoácidos 156-167 de TRAP: 156 SYFERYLYPIKE 167
- Los dos mimótopos de la proteína reguladora TRAP del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus* de la presente invención son polipéptidos que tienen la siguiente secuencia de aminoácidos:
- Mimótopo antigénico 1: XPXHHQHXTGFT
- Mimótopo antigénico 2: SWFDXXLYPXXX
- En las estructuras de los epítopos antigénicos y mimótopos antigénicos anteriores, las letras inglesas mayúsculas representan por separado un aminoácido seleccionado entre 21 clases conocidas de residuos de aminoácidos de tipo L nativos o isómeros D de los mismos, es decir, A representa el residuo de alanina, R representa el residuo de arginina, N representa el residuo de asparagina, D representa el residuo de aspartato, Q representa el residuo de glutamina, E representa el residuo de glutamato, H representa el residuo de histidina, W representa el residuo de triptófano, Y representa el residuo de tirosina, F representa el residuo de fenilalanina, T representa el residuo de treonina, S representa el residuo de serina, L representa el residuo de leucina, G representa el residuo de glicina, P representa el residuo de prolina, V representa el residuo de valina, K representa el residuo de lisina, M representa el residuo de metionina, I representa el residuo de isoleucina, X representa cualquier residuo de aminoácido seleccionado de los 21 residuos de aminoácidos de tipo L nativos o isómeros D de los mismos.
- En los epítopos anteriores, algunos aminoácidos pueden ser reemplazados entre sí de acuerdo a su similitud, por ejemplo, el residuo de glutamina (Q), el residuo de glutamato (E), el residuo de aspartato (D) y el residuo de asparagina (E) pueden ser reemplazados entre sí; el residuo de triptófano (W), el residuo de tirosina (Y) y el residuo de fenilalanina (F) pueden ser reemplazados entre sí; el residuo de lisina (K) y el residuo de arginina (R) pueden ser reemplazados entre sí; el residuo de serina (S) y el residuo de treonina (T) pueden ser reemplazados entre sí; el residuo de alanina (A) y el residuo de glicina (G) pueden ser reemplazados entre sí; y el residuo de leucina (L) y el residuo de metionina (M) pueden ser reemplazados entre sí.
- Las pequeñas moléculas de polipéptido de la presente invención se pueden obtener por síntesis química o expresión recombinante de ingeniería genética.

Los resultados experimentales demuestran que polipéptidos que tienen las estructuras anteriores pueden competir específicamente con TRAP para enlazarse con el anticuerpo policlonal de TRAP, e inhibir efectivamente la función del anticuerpo. Además, exhiben inmunogenicidad similar a TRAP después de conjugados con portadores adecuados. Las propiedades de los polipéptidos proporcionan una mejor base para el estudio de la vacuna contra las infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*, y de ese modo facilitar el cumplimiento del segundo objetivo de la presente invención.

Las razones por las que el tratamiento antibiótico convencional genera resistencia a los medicamentos se encuentran principalmente en que, después de la administración de los antibióticos, las bacterias producen enzimas inducidas capaces de descomponer los grupos eficaces de los antibióticos bajo estrés de supervivencia. En la presente invención, los polipéptidos a los que corresponden los epítomos antigénicos de TRAP y los mimótopos de los mismos están altamente conservados en diferentes TRAP de *Staphylococcus aureus*. Pueden estimular al cuerpo humano para producir anticuerpos contra TRAP y de ese modo inhibir la actividad de TRAP, de manera que dichos polipéptidos se pueden utilizar para la preparación de una vacuna contra las infecciones por *Staphylococcus aureus*, que puede privar al *Staphylococcus aureus* de su patogenicidad sin matarlo. Este procedimiento es adecuado para todas las cepas resistentes a fármacos y no resistentes a fármacos. Por lo tanto, se proporciona una nueva forma para la eliminación de las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistentes a fármacos que son enfermedades comunes frecuentemente mortales en clínicas.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: el electroforetograma del anticuerpo policlonal TRAP purificado por afinidad.

Fig. 2: el gráfico donde el clon del fago, en el que se muestra la secuencia 1 del mimótopo antigénico, compitió con TRAP por el enlazamiento con anticuerpos TRAP, que fue detectado por un ensayo de ELISA competitivo.

Los epítomos antigénicos y mimótopos de la presente invención proporcionan una base para el desarrollo de vacunas contra infecciones por *Staphylococcus aureus*, proporcionan una nueva forma para el tratamiento de las infecciones por *Staphylococcus aureus*, y son ampliamente aplicables y muy prometedores en el mercado.

Modos específicos para llevar a cabo la invención

La presente invención se ilustra adicionalmente en detalle tomando el mimótopo antigénico 1 como ejemplo.

Ejemplo 1: Preparación y purificación de anticuerpos policlonales contra TRAP

Los anticuerpos policlonales fueron producidos por inmunización de conejos con TRAP purificada. Se aisló IgG anti-TRAP a partir de antisuero mediante el uso de una columna de afinidad acoplada a TRAP. Los resultados de la electroforesis SDS-PAGE indicaron que la IgG purificada tiene una pureza mayor al 90%, y los resultados de ELISA indicaron que la valencia era mayor que 1×10^5 (véase la Fig. 1, en la que 1 representa un estándar de la proteína con bajo peso molecular, y 2 representa los anticuerpos policlonales TRAP purificados).

Ejemplo 2: Selección de mimótopos antigénicos de anticuerpos policlonales TRAP

En primer lugar, se colocaron 100 μ l del anticuerpo policlonal IgG para TRAP purificada recubriendo una placa de inmunoensayo ligado a enzimas, y se la colocó durante la noche a 4°C. Después se bloqueó la placa con gelatina al 2% durante 1 hora, se añadió una biblioteca de fagos con péptidos de 12 aminoácidos de longitud, se incubó a temperatura ambiente durante 1 hora, se lavó con TBST (50 mmol/L de Tris-HCl, TWEEN 20 al 0,1%, pH 7,5) para remover los fagos no enlazados específicamente, a continuación se eluyeron los fagos específicamente enlazados con 0,2 mmol/L de glicina-HCl pH 2,2, y se neutralizó el eluyente con 1 mmol/L de Tris-HCl pH 9,0. De acuerdo con los métodos proporcionados por el kit, se determinó el título del fago en el eluyente, y se determinó la relación insumo-producto utilizando el título del fago eluido de proteína objetivo sin recubrir como control. Mientras tanto, se amplificaron los fagos eluidos que se enlazan con IgG anti-TRAP, y se determinaron sus títulos para la siguiente ronda de selección. Después de 3 rondas de selección, se incrementó significativamente la relación insumo-producto. Los clones de fagos enriquecidos fueron identificados por ELISA, y se seleccionaron 24 clones positivos al azar para la secuenciación. Después del análisis, se obtuvieron los dos grupos anteriores de secuencias de polipéptidos que comprenden la secuencia 1 del mimótopo antigénico.

Ejemplo 3: Comparación entre la secuencia 1 del mimótopo antigénico 1 seleccionado y la secuencia expresada de TRAP

Tras el análisis de la secuencia seleccionada y la secuencia original de la TRAP expresada, se encontró que la secuencia de la secuencia 1 del mimótopo antigénico era similar a la secuencia de aminoácidos 21-34 de TRAP:

Secuencia 1 del mimótopo antigénico: NPLHHEHA TGWT

Secuencia primaria de TRAP: 21 NPTHQLFQFSASDT 34

Ejemplo 4: Los clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico que compiten con TRAP para enlazarse a sus anticuerpos

Los clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico se amplificaron selectivamente, y se detectó si eran capaces de competir con TRAP por el enlazamiento con anticuerpos policlonales para TRAP. Se recubrieron los anticuerpos para TRAP, se añadieron las mezclas de diversas cantidades de TRAP y fagos (10^9), y se usó el anticuerpo monoclonal anti-M13 ligado a enzima para detectar si los fagos compitieron con TRAP por el enlazamiento con el anticuerpo. Los resultados mostraron que los clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico compitieron con TRAP por el enlazamiento con los anticuerpos, y el número de clones de fagos que se enlazan con el anticuerpo disminuyeron gradualmente con el aumento gradual de la cantidad de TRAP (véase la Fig. 2, en donde 1 representa 10^9 clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico, 2 representa $5 \mu\text{g}$ de TRAP + 10^9 clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico y 3 representa $10 \mu\text{g}$ de TRAP + 10^9 clones de fagos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico).

Ejemplo 5: El clon del fago de la secuencia 1 del mimótopo antigénico bloqueó la actividad de los anticuerpos policlonales anti-TRAP

Se inoculó *Staphylococcus aureus* RN6390B en una proporción de 1:100. Al mismo tiempo, se añadió la muestra al medio de cultivo CY y se cocultivó durante 6 horas. El nivel de secreción de exotoxinas de *Staphylococcus aureus* se determinó por el modelo citotóxico MDBK. Los resultados mostraron que los anticuerpos policlonales anti-TRAP redujeron el nivel de exotoxinas de *Staphylococcus aureus*, mientras que el clon del fago de la secuencia 1 del mimótopo antigénico inhibe la función del anticuerpo, es decir, redujo aproximadamente el 25% de la actividad de los anticuerpos policlonales anti-TRAP, lo que indica que los polipéptidos de la secuencia 1 del mimótopo antigénico bloquearon la actividad del anticuerpo mediante el enlazamiento específico con el anticuerpo en la porción donde el anticuerpo se enlaza con TRAP.

Ejemplo 6: El despliegue de la secuencia 1 del mimótopo antigénico para TRAP en flagelos bacterianos y los efectos de los animales inmunizantes

Mediante la utilización de la característica de un alto número de copias de flagelos en la superficie bacteriana (alrededor de 20.000 copias por bacteria), se desplegó el polipéptido correspondiente a la secuencia 1 del mimótopo antigénico en la región de la tiorredoxina de flagelina G1826 de *E. coli* el antígeno TRAP, se inmunizaron los ratones con la bacterias recombinantes, y se detectó la producción de anticuerpo específico después de tres veces de inmunización. Los resultados de ELISA y de transferencias tipo Western mostraron que los antiseros resultantes podrían enlazarse específicamente a TRAP, y el título de los antiseros fue superior a 5.000, lo que indica que el péptido mimético obtenido indujo una inmunogenicidad similar a la de TRAP después de ser acoplado a un portador adecuado. Esto proporciona una mejor base para el desarrollo de una vacuna contra las infecciones por *Staphylococcus aureus*.

Listado de secuencias

<110> Institute of Basic Medical Sciences
Academy of Military Medical Sciences
HAINAN GT-UNIPUT PHARMACEUTICAL CO. LTD.

<120> Epítopos antigénicos y mimótopos de TRAP (Objetivo de proteína activadora de ARN III), una proteína reguladora del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus* y su uso

<130> P77792EP00

<140> EP 03756419.2

<141> 2006-09-29

<150> CN 03150203.2

<151> 2003-07-21

<150> PCT/CN2003/000827

<151> 2003-09-27

<160> 5

<170> PatentIn versión 3.3

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> *Staphylococcus aureus*

5	<220>
	<221> DOMINIO
	<222> (1)..(14)
	<223> Correspondiente a los aminoácidos 21-34 de TRAP
	<400> 1
	Asn Pro Thr His Gln Leu Phe Gln Phe Ser Ala Ser Asp Thr 1 5 10
10	<210> 2
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Staphylococcus aureus
15	<220>
	<221> DOMINIO
	<222> (1)..(12)
	<223> Correspondiente a los aminoácidos 156-167 de TRAP
20	<400> 2
	Ser Tyr Phe Glu Arg Tyr Leu Tyr Pro Ile Lys Glu 1 5 10
25	<210> 3
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Artificial
30	<220>
	<223> Mimótopo antigénico 1
35	<220>
	<221> característica nueva
	<222> (1)..(1)
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
40	<220>
	<221> característica nueva
	<222> (3)..(3)
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
45	<220>
	<221> característica nueva
	<222> (8)..(8)
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
	<400> 3
	Xaa Pro Xaa His His Gln His Xaa Thr Gly Phe Thr 1 5 10
50	<210> 4
	<211> 12
	<212> PRT
	<213> Artificial
55	<220>
	<223> Mimótopo antigénico 2
60	<220>
	<221> característica nueva
	<222> (5)..(6)
	<223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural

<220>
 <221> característica nueva
 <222> (10)..(12)
 <223> Xaa puede ser cualquier aminoácido de origen natural
 5
 <400> 4

 Ser Trp Phe Asp Xaa Xaa Leu Tyr Pro Xaa Xaa Xaa
 1 5 10
 10
 <210> 5
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Artificial
 15
 <220>
 <223> Secuencia 1 del mimótopo antigénico

 <220>
 <221> DOMINIO
 20
 <222> (1)..(12)
 <223> Similar a la secuencia de aminoácidos 21-34 de TRAP

 <400> 5

 Asn Pro Leu His His Glu His Ala Thr Gly Trp Thr
 1 5 10
 25

REIVINDICACIONES

1. Un epítipo antigénico de TRAP (objetivo de la proteína activadora de ARN III), una proteína reguladora del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus*, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 1 en el listado de secuencias.

2. Un epítipo antigénico de TRAP (objetivo de la proteína activadora de ARN III), una proteína reguladora del factor de virulencia en *Staphylococcus aureus*, que comprende una secuencia de aminoácidos como se muestra en la SEQ ID NO: 2.

3. Un mimótopo de TRAP, **caracterizado porque** tiene una secuencia de aminoácidos de la siguiente fórmula:

XPXHHQHXTGFT

en donde X representa cualquier aminoácido seleccionado de 21 residuos de aminoácidos conocidos de tipo L de origen natural o isómeros D de los mismos.

4. Un mimótopo de TRAP de acuerdo con la reivindicación, **caracterizado porque** tiene una secuencia de aminoácidos de la siguiente fórmula:

SWFDXXLYPXXX

en donde X representa cualquier aminoácido seleccionado de 21 residuos de aminoácidos conocidos de tipo L de origen natural o isómeros D de los mismos.

5. Un mimótopo de TRAP, **caracterizado porque** comprende una secuencia de aminoácidos resultante del reemplazo de un aminoácido en la secuencia expuesta en las reivindicaciones 1 o 2 con base en la similitud entre los aminoácidos, comprendiendo dicho reemplazo uno o más de:

- a) el reemplazo del residuo de glutamina (Q), el residuo de glutamato (E), el residuo de aspartato (D) y el residuo de asparagina (E) entre sí;
- b) el reemplazo del residuo de triptófano (W), el residuo de tirosina (Y) y el residuo de fenilalanina (F) entre sí;
- c) el reemplazo del residuo de lisina (K) y el residuo de arginina (R) entre sí;
- d) el reemplazo del residuo de serina (S) y el residuo de treonina (T) entre sí;
- e) el reemplazo del residuo de alanina (A) y el residuo de glicina (G) entre sí;
- f) el reemplazo del residuo de leucina (L) y el residuo de metionina (M) entre sí.

6. Un mimótopo de TRAP, **caracterizado porque** comprende una secuencia de aminoácidos resultante del reemplazo de un aminoácido en la secuencia expuesta en las reivindicaciones 3 o 4 con base en la similitud entre los aminoácidos, comprendiendo dicho reemplazo uno o más de:

- a) el reemplazo del residuo de glutamina (Q), el residuo de glutamato (E), el residuo de aspartato (D) y el residuo de asparagina (E) entre sí;
- b) el reemplazo del residuo de triptófano (W), el residuo de tirosina (Y) y el residuo de fenilalanina (F) entre sí;
- c) el reemplazo del residuo de lisina (K) y el residuo de arginina (R) entre sí;
- d) el reemplazo del residuo de serina (S) y el residuo de treonina (T) entre sí;
- e) el reemplazo del residuo de alanina (A) y el residuo de glicina (G) entre sí;
- f) el reemplazo del residuo de leucina (L) y el residuo de metionina (M) entre sí.

7. El uso de un polipéptido que comprende cualquiera de las secuencias expuestas en las reivindicaciones 1 a 6 en cualquier forma para la preparación de un medicamento o vacuna contra las infecciones por *Staphylococcus aureus*.

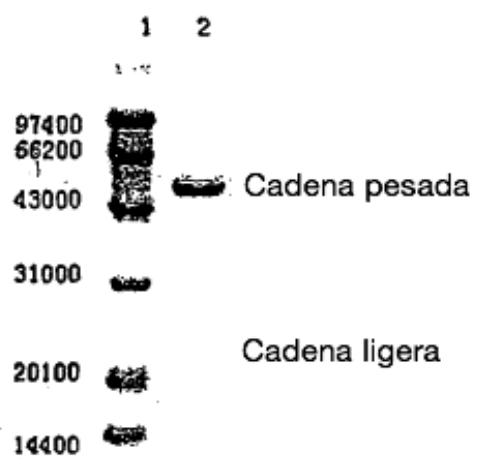


FIG. 1

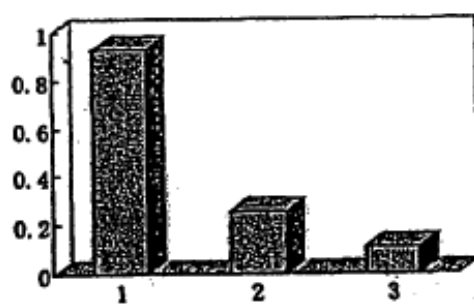


FIG. 2