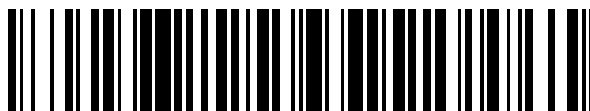


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 758 950**

51 Int. Cl.:

C07K 16/12

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.12.2013 PCT/EP2013/077633**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.06.2014 WO14096333**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2013 E 13815739 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2935324**

54 Título: **Anticuerpos anti-estafilocócos**

30 Prioridad:

20.12.2012 EP 12198480
20.12.2012 US 201261739759 P
11.03.2013 US 201361775716 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.05.2020

73 Titular/es:

MORPHOSYS AG (100.0%)
Semmelweisstrasse 7
82152 Planegg, DE

72 Inventor/es:

ERNST, CHRISTOPH MICHAEL;
PESCHEL, ANDREAS PAUL;
KRAUS, ALEXANDRA y
TESAR, MICHAEL

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 758 950 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

Anticuerpos anti-estafilocócos

Antecedentes de la invención

5 La presente divulgación se refiere en general a anticuerpos o fragmentos de los mismos que interactúan con la proteína MprF bacteriana. En particular, se desvelan anticuerpos o fragmentos, que se unen a motivos extracelulares específicos de la MprF. La divulgación se refiere adicionalmente a agentes terapéuticos que comprenden anticuerpos específicos de la MprF o fragmentos de los mismos.

Antecedentes de la invención

10 El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es una bacteria anaerobia facultativa, gram positiva, esférica que se considera como patógena oportunista. *S. aureus* coloniza comúnmente la nariz, piel y superficies mucosas de los seres humanos sanos. Aproximadamente un 20-30 % de la población está colonizada por el *S. aureus* en un momento determinado. Estas bacterias a menudo causan infecciones menores, tales como granos y forúnculos en individuos sanos. Normalmente, las barreras epidérmicas (la piel) protegen contra la infección por *S. aureus*. La interrupción de estas barreras naturales como resultado de lesiones - tales como quemaduras, traumatismos o procedimientos quirúrgicos - aumenta drásticamente el riesgo de infección y podría causar infecciones graves y/o sistémicas. Además, también las enfermedades que comprometen el sistema inmunitario (por ejemplo, diabetes, enfermedad renal terminal, SIDA y otras infecciones víricas), así como también las terapias inmunosupresoras - por ejemplo, la radiación, quimioterápicos y terapias de trasplantes - aumentan el riesgo de infección. Las infecciones por el *S. aureus* oportunista pueden llegar a ser bastantes graves, produciendo endocarditis, bacteriemia, osteomielitis y formación de abscesos, que pueden dar como resultado una morbilidad o mortalidad severas.

25 El *S. aureus* es una de las principales causas de infecciones de la corriente sanguínea, piel, tejidos blandos y tracto respiratorio inferior en todo el mundo. La frecuencia de infecciones nosocomiales y adquiridas en comunidad ha aumentado sin interrupción a lo largo de los años. En una infección localizada tal como una neumonía en seres humanos, aproximadamente el 40 % de los pacientes con neumonía por *S. aureus* desarrolla infecciones de la corriente sanguínea y enfermedad diseminada. La diseminación de la infección bacteriana puede dar lugar a infección de la corriente sanguínea y asentamiento en órganos distantes. La infección de la corriente sanguínea puede dar lugar a septicemia, y a una complicación rápidamente progresiva y frecuentemente fatal de las infecciones de *S. aureus*.

30 Además, el tratamiento de estas infecciones se ha vuelto más desafiante debido a la aparición de cepas resistentes a multi-fármacos. En casi todos los países desarrollados, la resistencia a antibióticos en las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA) es un problema principal en los hospitales y otros entornos de atención sanitaria y aunque los datos sobre estructura y función de las proteínas de *S. aureus* cada día son más exhaustivos el desarrollo de una vacuna eficaz sigue siendo un desafío. De manera notable, la tasa de incidencia de todas las infecciones invasivas de MRSA incluyendo fuera de los hospitales, en comparación con otros agentes bacterianos patógenos es bastante alta y un 20 % de estas infecciones resultan en muerte. Además, la existencia de una resistencia adquirida a la vancomicina limitaba aún más las opciones de tratamiento de las infecciones graves por *S. aureus*.

35 Se identificó la MprF como la enzima que cataliza la biosíntesis de lisil-fosfatidilglicerol (Lis-PG) en el *Staphylococcus aureus* que es un componente principal de la membrana bacteriana (Peschel y col. 2001). La MprF no solo sintetiza Lis-PG, sino que también consigue la translocación del Lis-PG desde la cara interior a la exterior de la membrana o bicapa lipídica dando como resultado una disminución de carga negativa la superficie de la membrana. Se descubrió que la mortalidad de los ratones infectados con una cepa mutante de *S. aureus* con un gen de la MprF inactivado era significativamente menor que la de los ratones infectados con una cepa de tipo silvestre (Peschel y col. 2001). Además, la cepa mutante se depuraba más eficazmente de la corriente sanguínea y presentaba una alteración de la capacidad para proliferar dentro de las vegetaciones cardíacas en comparación con el tipo silvestre en un modelo de infección endovascular en conejos (Weidenmaier y col., 2005). Estos hallazgos en conjunto apoyan fuertemente la hipótesis de un papel de la MprF en la virulencia estafilocócica (Peschel y col., 2001).

45 Además, en el *S. aureus*, el Lis-PG y MprF también afectan a la susceptibilidad a antibióticos catiónicos, por ejemplo, la gentamicina (Nishi y col., 2004), y daptomicina (Ernst y col., 2009). El lipopéptido daptomicina es un antibiótico aprobado como último recurso para el tratamiento del *S. aureus* resistente a meticilina y vancomicina. Un análisis de las cepas clínicas no susceptibles a la daptomicina reveló que muchas de ellas albergaban mutaciones puntuales en el gen *mprF*, que se interpretaron como mutaciones de ganancia de función (Jones y col., 2008, Peleg y col., 2012).

50 Se han estudiado las estructuras moleculares y mecanismos por los que la MprF transmite la resistencia de *Staphylococcus aureus* a los péptidos antimicrobianos catiónicos tales como la daptomicina (Ernst y col., PLoS Pathogens, vol. 5, nº 11, 2009). Los estudios se basaron en mutantes de eliminación de las diferentes regiones/dominios (transmembrana) de MprF, lo que permite identificar ciertas relaciones de estructura-función. En particular, los estudios identificaron que los dominios hidrófobos transmembrana localizados en el extremo N de MprF son necesarios para la actividad de la flipasa. Sin embargo, los estudios no identificaron ninguno de los bucles extracelulares de la MprF como implicados en la translocación o síntesis de Lis-PG y simplemente sugiere el desarrollo terapéutico de inhibidores de molécula pequeña que interfieren con la biosíntesis de Lis-PG.

La MprF está altamente conservada con cepas de laboratorio y clínicamente relevantes de las especies *Staphylococcus aureus* (Figura 12). La importancia de Lis-PG en la resistencia a los péptidos antimicrobianos también se ha demostrado en otras especies bacterianas. Un mutante de *Mycobacterium tuberculosis* deficiente en la producción de Lis-PG presentaba un aumento de la sensibilidad a la vancomicina y un crecimiento deficiente en pulmones de ratón y cobaya y una reducción de la patología con respecto al tipo silvestre (Maloney y col., 2009). La eliminación de un homólogo de *mrpF* en *Listeria monocytogenes* en una cepa menos resistente a péptidos antimicrobianos específicos, con una reducción de la capacidad para infectar macrófagos y células epiteliales y el mutante de eliminación estaba atenuado en un modelo de infección en el ratón (Thedieck y col., 2006). Recientemente, una publicación describió que la expresión de un homólogo de MprF de *Clostridium perfringens* en un mutante de eliminación de *mrpF* de *S. aureus* recupera la resistencia a la daptomicina lo que indica un papel de la MprF de *C. perfringens* en la resistencia a los antimicrobianos peptídicos (Slavetinsky y col., 2012).

Por lo tanto, un objetivo de la divulgación es la provisión de productos y procedimientos de profilaxis y terapia de la infección por *S. aureus* clínicamente compleja. En particular, la presente divulgación proporciona anticuerpos o fragmentos específicos de la MprF de *S. aureus*, en la que el anticuerpo tiene una capacidad protectora *in vivo* contra la infección por *S. aureus* clínicamente compleja. Además, la presente divulgación proporciona anticuerpos o fragmento específicos para la MprF que aumenta la susceptibilidad de *S. aureus* a los péptidos antimicrobianos y antibióticos que interfieren la membrana bacteriana. Además, la presente divulgación proporciona una terapia de combinación que comprende anticuerpos o fragmentos contra MprF junto con péptidos antimicrobianos catiónicos (CAMP) o antibióticos tipo CAMP, por ejemplo, la daptomicina, para el tratamiento de infecciones bacterianas.

Sumario de la invención

El solicitante desvela por primera vez anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que se unen específicamente a la MprF. Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo contra MprF que interfieren la translocación de lisil-fosfatidilglicerol proporciona una estrategia prometedora para aumentar la susceptibilidad de *S. aureus* multiresistente a los péptidos antimicrobianos y antibióticos como, por ejemplo, la daptomicina. De manera adicional, aunque la estructura de los bucles extracelulares específicos de la MprF está altamente conservada no solo dentro de las cepas de *S. aureus* sino también dentro de los ortólogos de MprF de otras bacterias gram-positivas y gram-negativas, la presente divulgación proporciona una estrategia terapéutica que tiene un alto potencial en amplios tratamientos de enfermedades infecciosas.

Los anticuerpos se identificaron mediante estrategias de selección utilizando péptidos cíclicos y lineares recombinantes que imitaban los bucles extracelulares de la MprF. Basándose en una exploración por ELISA se detectaron los anticuerpos específicos para cada uno de los péptidos. Los clones identificados se convirtieron en formato IgG y se expresaron en células eucariotas. Después de la purificación se confirmó la unión de los anticuerpos seleccionados al *S. aureus* en una estrategia ELISA de célula completa. De manera adicional, se llevaron a cabo análisis funcionales adicionales para demostrar la actividad funcional de los anticuerpos seleccionados. En consecuencia, está prevista la actividad y eficacia de anticuerpos o fragmentos de anticuerpos específicos de la MprF en el ser humano en el tratamiento de la infección por el *S. aureus*, específicamente de la infección causada por cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos.

En consecuencia, la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF, y en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico, en el que el bucle consiste en una secuencia de aminoácidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7), en el que dicho agente patógeno es una bacteria gram-positiva y en el que dicha bacteria gram-positiva es el *Staphylococcus aureus*.

En un aspecto, la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa del polipéptido de MprF que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a uno de los péptidos aislados de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7).

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1,

o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina, en el que dicha combinación se utiliza en el tratamiento de una enfermedad infecciosa por bacterias gram-positivas.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina, en el que dicha combinación se utiliza en el tratamiento de una enfermedad infecciosa por bacterias gram-positivas, en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección por *Staphylococcus aureus*.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico en el que dicho péptido antimicrobiano es un lipopéptido cíclico.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico en el que dicho péptido antimicrobiano es un lipopéptido cíclico, en el que dicho lipopéptido cíclico es la daptomicina o un lipopéptido relacionado con la daptomicina.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina, en el que dicha combinación es sinérgica.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico o una composición farmacéutica que comprende una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la presente divulgación específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico, para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un individuo que lo necesite.

Leyenda de las figuras

Figura 1: Topología de membrana de MprF de *Staphylococcus aureus*.

Figura 2: Se analizó la unión específica de IgG seleccionadas sobre un péptido lineal o cíclico por ELISA de acuerdo con el Ejemplo 3. El péptido biotinilado respectivo lineal que representa el bucle 1 y el péptido cíclico que representa el bucle 1 se incubaron con las IgG (M-L1, M-C1) en PBS. Se muestra que el M-L1 se une específicamente a un péptido lineal del bucle 1 de una manera dependiente de la dosis. Se muestra que el M-C1 se une específicamente a un péptido cíclico del bucle 1 de una manera dependiente de la dosis.

Figura 3: Se analizó la unión específica de IgG seleccionadas sobre un péptido lineal o cíclico por ELISA de acuerdo con el Ejemplo 3. El péptido biotinilado respectivo lineal que representa el bucle 4 y el péptido cíclico que representa el bucle 4 se incubaron con las IgG (M-L4, M-C4.1, M-C4.2, M-C4.3) en PBS. Se muestra que el M-L4 se une específicamente a un péptido lineal del bucle 4 de una manera dependiente de la dosis. Se muestra que M-C4.1 y M-C4.3 se unen específicamente a un péptido cíclico del bucle 4 de una manera dependiente de la dosis.

Figura 4: Se analizó la unión específica de IgG seleccionadas sobre un péptido lineal o cíclico por ELISA de acuerdo con el Ejemplo 3. Los péptidos biotinilados respectivos que representan el bucle 5 o el bucle 6 se incubaron con las IgG (M-C5.1, M-C5.2, M-C6.1, M-C6.2) en PBS. Se muestra que M-C5.1 y M-C5.2 se unen específicamente a un péptido cíclico del bucle 5 de una manera dependiente de la dosis. Se muestra que M-C6.1 y M-C6.2 se unen específicamente a un péptido cíclico del bucle 6 de una manera dependiente de la dosis.

Figura 5: Se analizó la unión específica de IgG seleccionadas en *S. aureus* por ELISA de acuerdo con el Ejemplo 4. Los anticuerpos representativos M-L1, M-C4 y M-C5 se probaron para detectar la MprF en *S. aureus* y se mostró una unión significativamente más débil a los mutantes de *S. aureus* que carecían de la expresión de MprF (delta spa delta mprF).

Figura 6: Se analizó la destrucción del *Staphylococcus aureus* por la nisina en presencia y ausencia de anticuerpos MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. Los anticuerpos de la presente divulgación aumentaban la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la nisina.

Figura 7: Se analizó el crecimiento del *Staphylococcus aureus* por la nisina en presencia y ausencia de anticuerpos

MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. Los anticuerpos de la presente divulgación aumentaban la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la nisina y reducían el crecimiento de las bacterias.

Figura 8: Se analizó la destrucción del *Staphylococcus aureus* por la daptomicina en presencia y ausencia del anticuerpo M-C4.1 de MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. El M-C4.1 aumentaba la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la daptomicina.

Figura 9: Se analizó la destrucción del *Staphylococcus aureus* por el LL-37 en presencia y ausencia del anticuerpo M-C4.1 de MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. El M-C4.1 aumentaba la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a LL-37.

Figura 10: Se analizó la repulsión del citocromo C cargado positivamente en presencia y ausencia del anticuerpo M-C4.1 de MprF. La preincubación de M-C4.1 con *S. aureus* SA113 Δ spa daba lugar a un 40 % de disminución de la repulsión de citocromo C, en comparación con la preincubación con anticuerpos anti-lisozima, indicando que M-C4.1 altera la reacción flipasa de la MprF. El el mutante de *S. aureus* de doble eliminación SA113 spa-mprF tratado con M-C4.1 o anti-lisozima servían como controles negativos y estaban significativamente alterados en su capacidad para repeler el citocromo C (55-75 % de reducción de la repulsión).

Figura 11: Se analizó la unión de Anexina V cargada positivamente al *S. aureus* en presencia y ausencia del anticuerpo M-C4.1 de MprF. Las células se cultivaron en presencia de M-C4.1 o anticuerpo anti-lisozima y entonces se trataron con anexina V. Las células se pretrataron con M-C4.1 se unían significativamente más a la anexina V (un aumento de unión del 70 %) indicando que el pretratamiento con M-C4.1 había dado lugar a un movimiento de difusión transversal alterado del lisil-fosfatidilglicerol a la cara externa de la membrana.

Figura 12: El alineamiento de secuencia de las secuencias polipeptídicas de las variantes de MprF de las cepas de *S. aureus* específicas (MRSA252, SEQ ID NO: 114; MSSA479, SEQ ID NO: 115; MW2, SEQ ID NO: 116; N315, SEQ ID NO: 117; NCTC8325, SEQ ID NO: 1 y USA300, SEQ ID NO: 118). Los bucles extracelulares 1-6 están subrayados y en negrita.

Figura 13: Se analizó la destrucción del aislado clínico 703 de *Staphylococcus aureus* por la daptomicina en presencia y ausencia del anticuerpo M-C4.1 de MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. Aunque en presencia del anticuerpo anti-lisozima, la daptomicina no tenía efecto en el *S. aureus* 703 en la aplicación del anticuerpo M-C4.1 específico de MprF restauraba la susceptibilidad de las bacterias 703 de *S. aureus* a la daptomicina y se inducía la destrucción bacteriana.

Figura 14: Se analizó la destrucción del *Staphylococcus aureus* por la nisina en presencia y ausencia de anticuerpos MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo. Los anticuerpos de la presente divulgación aumentaban la sensibilidad del aislado clínico de *Staphylococcus aureus* cepa USA300 a la nisina.

Figura 15: Se analizó la unión específica de IgG seleccionadas sobre un péptido lineal o cíclico por ELISA de acuerdo con el Ejemplo 3. El péptido cíclico biotinilado respectivo que representa el bucle 4 se incubó con las IgG (M-C4.4, M-C4.5) en PBS. Se muestra que ambos anticuerpos se unen específicamente a un péptido cíclico del bucle 4 de una manera dependiente de la dosis.

Figura 16: Se analizó la destrucción del *Staphylococcus aureus* por la daptomicina en presencia y ausencia de anticuerpos MprF. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como anticuerpo de control negativo. Los anticuerpos de la presente divulgación aumentaban la sensibilidad del aislado clínico de *Staphylococcus aureus* cepa USA300 a la daptomicina.

Descripción detallada

La proteína MprF del *Staphylococcus aureus* tiene una longitud de 840 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos se muestra en la SEQ ID NO: 1.

SEQ ID NO: 1 (MprF de *Staphylococcus aureus*):

MNQEVRKNIKIFSLKITFATALFIFVAITLYRELSGINFKDTLVEFSKINRMSLVLLFIGGGA
SLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRSYIINALNAIVGFGGFIGAGVRAMVYKNYTHD
KKKLVHFISLILISMLTGLSLLSLLIVFHVFDASLILDKITWVRWVLYVVSFFLPLFIYSMV
RPPDKNNRFVGLYCTLVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVSFMSFIAIFIIAALSGLVSFI
PGGFGAFDLVLLGFKTLGVPEEKVLLMLLLYRFAYFVVPVIALILSSFEFGTSAKKYIE
GSKYFIPAKDVTSLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFFVNNLTIVYDALYDGNHLY

YILLAIHTSACLLLLLNVGIIYKQSRRAIFAMISILLITVATFFTYASYILITWLAIIFVLLIVAF
 RRARRLRKRPVRMRNIVAMLLFSLFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILII
 AIIIGMIAWLFDYQFSKVRISSEKIEDCEEIINQYGGNYLSHLIYSGDKQFFTNNKTAFLM
 YRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVIFYQVTDQHMPLYHNFGN
 QFFKLGEAAIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKFDELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVS
 DLDNRQEMHFSVGEFNEEYLSKAPIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWL
 PELDLPLMDGLYLHMLLSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEH
 FNGLYRFQGLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVRIRHK

La topología de membrana de la proteína MprF de *Staphylococcus aureus* se muestra en la Figura 1. Los bucles extracelulares de MprF se caracterizan por las siguientes secuencias:

Tabla 1:

Bucle 1	ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2)
Bucle 2	YKNYTHDKKKLVHF (SEQ ID NO: 3)
Bucle 3	SMVRPPDKNNRFVG (SEQ ID NO: 4)
Bucle 4	LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5)
Bucle 5	DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6)
Bucle 6	DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7)

5

En consecuencia, en un aspecto la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es específico de la MprF, o un ortólogo de la misma. En una realización, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico. En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, induce la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo. En una realización, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de MprF, o un ortólogo de la misma, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa de MprF. En otra realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa de MprF y disminuye la repulsión del citocromo C de la membrana de las bacterias. En otra realización, la repulsión del citocromo C de la membrana de las bacterias está disminuida al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %. En otra realización, la repulsión del citocromo C de la membrana de las bacterias está disminuida al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 % en comparación con un anticuerpo de control. En otra realización, la repulsión del citocromo C de la membrana de las bacterias está disminuida al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 % en un ensayo de repulsión de citocromo C como se describe en el Ejemplo 8. En una realización adicional, la bacteria es *S. aureus*. En una realización adicional, la bacteria es *S. aureus* SA113 Δspa.

En otra realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa de MprF y aumenta la unión de anexina V a la membrana de las bacterias. En otra realización, la unión de anexina V a la membrana de las bacterias está aumentada al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 %. En otra realización, la unión de a la anexina V de la membrana de las bacterias está disminuida al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 % en comparación con un anticuerpo de control. En otra realización, la

unión de Anexina V a la membrana de las bacterias está aumentada al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 % o al menos un 90 % en un ensayo de repulsión de citocromo C como se describe en el Ejemplo 8. En una realización adicional, la bacteria es *S. aureus*. En una realización adicional, la bacteria es *S. aureus*.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, con una constante de disociación (KD) de menos de $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, 10^8 M^{-1} , 10^9 M^{-1} , 10^{10} M^{-1} , 10^{11} M^{-1} , 10^{12} M^{-1} o 10^{13} M^{-1} .

En un aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo o fragmento de anticuerpo aislados. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es monoclonal o policlonal. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es humano o humanizado. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es anticuerpo quimérico o fragmento de anticuerpo. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada humana y una región constante de cadena ligera humana. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es isotipo de IgG. En otra realización, los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, e IgA), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o un derivado de las mismas (por ejemplo, IgG1, LALA). En una realización los anticuerpos son del isotipo IgG1, LALA. En una realización, dicho fragmento de anticuerpo es un fragmento de unión al antígeno. En otra realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se selecciona de entre el grupo que consiste en un Fab, F(ab2)', F(ab)2' y scFv. En una realización, el anticuerpo se selecciona de entre el grupo que se consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo quimérico, un anticuerpo humanizado, y un anticuerpo sintético. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo humano o humanizado. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humano o humanizado.

En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un anticuerpo de cadena sencilla. En una realización, dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo es biespecífico. En una realización el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es un armazón derivado de un anticuerpo biespecífico en el que dicho armazón derivado de un anticuerpo biespecífico se selecciona de entre el grupo que consiste en un scFv biespecífico, un anticuerpo biespecífico tetravalente, un Fab entre cruzado o una IgG biespecífica.

En un aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en el que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se selecciona de entre el grupo que consiste en anticuerpos de dominio sencillo, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, anquirinas, dominios de anticuerpo, lipocalinas, inmunofarmacéuticos modulares pequeños, maxicuerpos, Proteína A y afilinas.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano catiónico. En una realización, se induce la susceptibilidad de una bacteria gram positiva a péptidos antimicrobianos catiónicos. En otra realización, se aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram positiva a péptidos antimicrobianos catiónicos. En una realización preferida la bacteria gram-negativa es el *Staphylococcus aureus*.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano catiónico y en el que dicho péptido antimicrobiano catiónico es un lipopéptido. En una realización preferida, el lipopéptido interactúa con las membranas mediante sus colas lipídicas. En una realización más preferida, el lipopéptido tiene una actividad antimicrobiana. En una realización preferida dicho lipopéptido es un péptido anfifílico catiónico con un extremo N acetilado. En otra realización dicho extremo N acilado comprende una cadena de al menos 8 ácidos grasos, al menos 9 ácidos grasos, al menos 10 ácidos grasos, al menos 11 ácidos grasos, al menos 12 ácidos grasos, al menos 13 ácidos grasos, al menos 14 ácidos grasos, al menos 15 ácidos grasos, al menos 16 ácidos grasos, al menos 17 ácidos grasos, al menos 18 ácidos grasos.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano catiónico y en el que dicho péptido antimicrobiano catiónico es un lipopéptido que es un miembro de la familia de polimixinas.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano catiónico y en el que dicho péptido antimicrobiano catiónico es un péptido antimicrobiano anfipático. En otra realización el péptido antimicrobiano catiónico

es un péptido alfa-helicoidal o beta-helicoidal. En una realización adicional el péptido antimicrobiano catiónico es una catelicidina. En una realización la catelicidina es LL-37.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano y en el que dicho péptido antimicrobiano es un lipopéptido y en el que dicho lipopéptido es un lipopéptido cíclico. En una realización preferida dicho lipopéptido cíclico es un lipopéptido relacionado con la daptomicina. En una realización más preferida dicho lipopéptido relacionado con la daptomicina es un péptido cíclico A54145 o A-21978C en los que la cadena lateral n-decanoil del ácido graso se ha remplazado por una grasa n-heptanoil, n-octanoil, n-nonanoil, n-undecanoil, n-lauroil, n-dodecanoil, n-tridecanoil, n-miristoil, n-pentadecanoil, 8-metildecanoil, 10-metilundecanoil, 10-metildodecanoil, o n-tetradecanoil. En una realización preferida más, el lipopéptido cíclico es daptomicina (LY 146032).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de una bacteria gram-positiva a un péptido antimicrobiano y en el que dicho péptido antimicrobiano es un lantibiótico. En otra realización dicho lantibiótico es la nisina.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF. En una realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF en el que dicho bucle comprende una secuencia de aminoácidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7). En una realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF en el que dicho bucle comprende una secuencia de aminoácidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2). En una realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF en el que dicho bucle comprende una secuencia de aminoácidos de DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6). En una realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF en el que dicho bucle comprende una secuencia de aminoácidos de DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7). En una realización dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF en el que dicho bucle comprende una secuencia de aminoácidos de LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7). En una realización, los péptidos son polipéptidos, péptidos aislados. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de los péptidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7). En una realización, los péptidos son péptidos aislados.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende CELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 108), CYKNYTHDKKKLVHF (SEQ ID NO: 109), CSMVRPPDKN-NRFVG (SEQ ID NO: 110), CGLGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 111), CGGDALYDGNHLT (SEQ ID NO: 112) o CDIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 113). En una realización, los péptidos son polipéptidos, péptidos aislados. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico uno de los péptidos de CELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 108), CYKNYTHDKKKLVHF (SEQ ID NO: 109), CSMVRPPDKNNRNVFG (SEQ ID NO: 110), CGLGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 111), CGGDALYDGNHLT (SEQ ID NO: 112) o CDIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 113). En una realización, los péptidos son péptidos aislados. En otra realización, los péptidos son péptidos lineales. En otra realización, los péptidos son péptidos cíclicos.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico y un péptido antimicrobiano catiónico. En otro aspecto, la divulgación se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7) y un péptido antimicrobiano catiónico. En una realización, la divulgación se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de uno de los péptidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7) y un péptido antimicrobiano catiónico. En una realización, la divulgación se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de uno de los péptidos de CELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 108), CYKNYTHDKKKLVHF (SEQ ID NO: 109), CSMVRPPDKNNRNVFG (SEQ ID NO: 110), CGLGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 111), CGGDALYDGNHLT (SEQ ID NO: 112) o CDIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 113).

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, para su uso en medicina, en el que dicho anticuerpo o fragmento

de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico. En una realización, la divulgación se refiere al uso de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el tratamiento de una enfermedad infecciosa, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico. En otra realización, las enfermedades infecciosas son una infección por bacterias gram-positivas o gram-negativas. En una realización preferida dicha enfermedad infecciosa es una infección por *Staphylococcus aureus*. En otro aspecto, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, para su uso en medicina, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina. En otro aspecto, la divulgación se refiere a una combinación sinérgica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina. En una realización, la combinación se utiliza en el tratamiento de una enfermedad infecciosa. En una realización, la combinación se utiliza en el tratamiento de una enfermedad infecciosa por bacterias gram-positivas o gram-negativas. En una realización preferida dicha enfermedad infecciosa es una infección por *Staphylococcus aureus*. En otra realización, la combinación se utiliza en el tratamiento de enfermedades infecciosas por bacterias resistentes a los antibióticos. En otra realización, dichas bacterias resistentes a los antibióticos son resistentes a antibióticos betalactámicos. En otra realización dicha bacteria resistente a los antibióticos es un *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico para su uso en medicina.

En otro aspecto la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un individuo que lo necesite, cuyo procedimiento comprende la administración de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo. En otro aspecto la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un individuo que lo necesite, cuyo procedimiento comprende la administración de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico. En otra realización la divulgación se refiere a un procedimiento de tratamiento de una infección bacteriana en un individuo que lo necesite, cuyo procedimiento comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, y un péptido antimicrobiano catiónico.

En ciertos aspectos de la presente divulgación, el anticuerpo de la combinación sinérgica de la presente divulgación es un anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1. En otros aspectos, el anticuerpo de la combinación sinérgica de la presente divulgación es un anticuerpo específico de un polipéptido de SEQ ID NO: 2, un anticuerpo específico del péptido de SEQ ID NO: 5, un anticuerpo específico del péptido de SEQ ID NO: 6, un anticuerpo específico del péptido de SEQ ID NO: 7. En los aspectos más preferidos, el anticuerpo de la combinación sinérgica de la presente divulgación es un anticuerpo específico de un polipéptido que consiste en una cualquiera de las SEQ ID NO: 5, 6, o 7.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la destrucción bacteriana de al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % en presencia de un péptido antimicrobiano catiónico.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la destrucción bacteriana de al menos un 25 %, al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % en presencia de un péptido antimicrobiano catiónico en un entorno experimental como se describe en el Ejemplo 5, el Ejemplo 6 o el Ejemplo 7 de la presente divulgación.

En otros aspectos de la presente divulgación, los anticuerpos de la presente divulgación son específicos para un ortólogo de los polipéptidos de SEQ ID NO: 1. Los homólogos de la MprF se pueden encontrar en la mayoría de los reinos bacterianos y los anticuerpos contra estos ortólogos se contemplan en la presente divulgación. En ciertas realizaciones, los ortólogos tienen una identidad de secuencia de al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 96 %, al menos un 97 %, al menos un 98 %, al menos un 99 % con los polipéptidos de SEQ ID NO: 1.

En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, que comprende 6 CDR definidas por Kabat de cualquiera de los anticuerpos de la Tabla 3.

- 5 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 3.

En cierta realización, el anticuerpo que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 3 reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 a un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA.

- 10 En cierta realización, el anticuerpo que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 3 reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 a un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA de acuerdo con el Ejemplo 9 en comparación con el control positivo.

- 15 En cierta realización, el anticuerpo que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 3 reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 a uno de los polipéptidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7) al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA.

- 20 En cierta realización, el anticuerpo que compite cruzadamente con un anticuerpo descrito en la Tabla 3 reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 a uno de los péptidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7) al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % en un ensayo de competición cruzada basado en ELISA de acuerdo con el Ejemplo 9 en comparación con el control positivo.

- 25 En otro aspecto, la divulgación se refiere a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, e interactúa con (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución espacial) el mismo epítipo que un anticuerpo descrito en la Tabla 3.

- 30 En cierta realización, el anticuerpo o fragmento del mismo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, se une al mismo epítipo que un anticuerpo descrito en la Tabla 3, en el que dicho epítipo es un bucle extracelular de la MprF. En cierta realización, el anticuerpo o fragmento del mismo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1 o un ortólogo del mismo, se une al mismo epítipo que un anticuerpo descrito en la Tabla 3, en el que dicho epítipo es un bucle extracelular de la MprF y en el que dicho bucle extracelular comprende una secuencia de aminoácidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7). En otra realización dicho anticuerpo o fragmento del mismo es un anticuerpo monoclonal humano. Dichos anticuerpos monoclonales humanos se pueden preparar y aislar como se describe en el presente documento.

35 **Definiciones**

- El término "anticuerpo" como se utiliza en el presente documento incluye anticuerpos completos. Un "anticuerpo" de origen natural es una proteína que comprende al menos dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada está compuesta normalmente por una región variable de cadena pesada (que se abrevia en el presente documento como VH) y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada está comprendida por dominios CH específicos (por ejemplo, CH1, CH2 y CH3). Cada cadena ligera está compuesta normalmente por una región variable de cadena ligera (que se abrevia en el presente documento como VL) y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio, CL. Las regiones VH y VL se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, llamadas regiones determinantes de complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, llamadas regiones marco conservadas (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden intervenir en la unión de las inmunoglobulinas a tejidos o factores huéspedes, incluyendo distintas células del sistema inmunitario (tales como las células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico. Los anticuerpos pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), subclase o una versión modificada de las mismas (por ejemplo, IgG1, LALA). Los anticuerpos pueden ser de cualquier especie, quiméricos, humanizados o humanos.

- 55 Las expresiones "CDR1 de región variable de cadena pesada" y "HCDR1" se utilizan de manera intercambiable, como las expresiones "CDR2 de región variable de cadena pesada" y "H-CDR2", las expresiones "CDR3 de región variable de cadena pesada" y "H-CDR3", las expresiones "CDR1 de región variable de cadena ligera" y "L-CDR1"; las expresiones "CDR2 de región variable de cadena ligera" y "L-CDR2" y las expresiones "CDR3 de región variable de cadena ligera" y "L-CDR3" fragmentos de anticuerpo.

La unión al antígeno se puede llevar a cabo mediante "fragmentos" o "fragmentos de unión al antígeno" de un anticuerpo intacto. En el presente documento, ambas expresiones se utilizan de manera intercambiable. Ejemplos se los fragmentos de unión englobados dentro de la expresión "fragmento de anticuerpo" de un anticuerpo incluye un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VI, VH, CL y CH1; un fragmento F(ab)₂, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; un fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; un fragmento Fv que consiste en los dominios VL y VH de un único brazo de un anticuerpo; un fragmento de anticuerpo de dominio sencillo (dAb) (Ward y col., (1989) Nature 341:544-546), que consiste en un dominio VH y una región determinante de complementariedad aislada (CDR).

Un "fragmento de cadena sencilla (scFv)" es una única cadena proteica en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (conocido como Fv de cadena sencilla (scFv); véase, por ejemplo, Bird y col., (1988) Science 242:423-426; y Huston y col., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. 85:5879-5883). Aunque los dos dominios VL y VH están codificados por medio de genes diferentes, se pueden unir utilizando procedimientos recombinantes, mediante un enlazador peptídico artificial que hace posible que se hagan como una única cadena proteica. Dichos anticuerpos de cadena sencilla incluyen uno o más restos de unión al antígeno. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen utilizando técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos se exploran en cuanto a la utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

El término "epítipo" incluye cualquier región proteica que se reconoce específicamente por una inmunoglobulina en el receptor de linfocito T o interactúa de otra manera con una molécula. Los epítopos en general son agrupamientos de superficie químicamente activos de moléculas tales como aminoácidos o carbohidratos o cadenas laterales de azúcares y pueden tener en general características estructurales tridimensionales específicas, así como características de carga específicas. Como apreciará un experto en la técnica, prácticamente cualquier cosa a la que se une específicamente un anticuerpo podría ser un epítipo.

La expresión "compite cruzadamente" se refiere a restos de unión al antígeno (tal como anticuerpos) que comparten la capacidad para unirse a una región específica de un antígeno. En la presente divulgación un resto de unión al antígeno que es "competitiva cruzadamente" tiene la capacidad para interferir en la unión de otro resto de unión al antígeno para la MprF en un ensayo de unión competitiva convencional. Dicho anticuerpo puede, de acuerdo con una teoría no limitante, se une al mismo epítipo o relacionado o casi el mismo (por ejemplo, uno estructuralmente similar o espacialmente próximo) en la MprF o un bucle extracelular de la MprF como el anticuerpo con el que compete. Se pueden llevar a cabo estudios de competición cruzada para encontrar anticuerpos que compiten por la unión al antígeno. Por ejemplo, la presente divulgación proporciona anticuerpo que compiten cruzadamente con (por ejemplo, mediante unión, estabilización, distribución espacial) los anticuerpos descritos en la Tabla 3. La capacidad o extensión a la que el anticuerpo u otro agente de unión es capaz para interferir en la unión de otro anticuerpo o molécula de unión a la MprF o un bucle extracelular de MprF y por lo tanto si se puede decir que compete cruzadamente de acuerdo con la divulgación, se puede determinar utilizando ensayos de competición por la unión convencional. La competición cruzada está presente si el anticuerpo A reduce la unión del anticuerpo B al menos un 50 %, al menos un 60 %, específicamente al menos un 70 % y más específicamente al menos un 80 % y viceversa en comparación con el control positivo que carece de uno de dichos anticuerpos. Como aprecia el experto en la técnica se pueden ensayar la competición en diferentes configuraciones de ensayo. Un ensayo adecuado implica el uso de tecnología Biacore (por ejemplo, utilizando el instrumento BIAcore 3000 (Biacore, Uppsala, Suecia)), que puede medir la extensión de interacciones utilizando una tecnología de resonancia de plasmones superficiales. Otro ensayo para medir la competición cruzada utiliza una estrategia basada en ELISA (por ejemplo, en el Ejemplo 9). Además, se describe un procedimiento de alto rendimiento para la "normalización" de anticuerpos basándose en su competición cruzada en la Solicitud de Patente internacional N.º WO 2003/48731. La competición cruzada está presente si el anticuerpo bajo investigación reduce la unión de uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 un 60 % o más, específicamente un 70 % o más y más específicamente un 80 % o más y si uno de los anticuerpos descritos en la Tabla 3 reduce la unión de dicho anticuerpo a una MprF o un bucle extracelular de la MprF un 60 % o más, específicamente un 70 % o más y más específicamente un 80 % o más.

La expresión "anticuerpo humano", como se utiliza en el presente documento, tiene la intención de incluir anticuerpos que tienen regiones variables en las que tanto las regiones marco conservadas como las CDR se derivan de secuencias de origen humano. Como se utiliza en el presente documento, un anticuerpo humano comprende regiones variables de cadena pesada o ligera o cadenas pesadas o ligeras de longitud completa. En ciertos casos, un anticuerpo humano puede ser al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o al menos un 95 %, o incluso al menos un 96 %, 97 %, 98 %, o 99 % idéntico en secuencia de aminoácidos a la secuencia que codifica el gen de inmunoglobulina de la línea germinal. De esta manera, dicho anticuerpo humano se puede obtener en plataformas tecnológicas que comprenden anticuerpos derivados de genes de la línea germinal humana generados por amplificación mediante PCR de un repertorio VH/VL aislado de linfocitos B o se generan sintéticamente. Las plataformas de tecnología incluyen estrategias basadas en bibliotecas que comprenden genes de inmunoglobulina humanos presentados en fagos, ribosomas o levaduras. Las tecnologías de presentación respectivas son convencionales en la comunidad científica. Además de la inmunización de un ratón transgénico que lleva un repertorio de inmunoglobulina humano es otra estrategia para generar anticuerpos humanos contra un antígeno de interés. Los anticuerpos o fragmentos de los mismos seleccionados a partir de una biblioteca de anticuerpos basándose en el concepto MorphoSys HuCAL® (Knappik y col., (2000) J Mol Biol 296:57-86) se consideran como completamente humanos.

La expresión "anticuerpo monoclonal" como se utiliza en el presente documento se refiere a una preparación de moléculas de anticuerpo de una composición molecular única. Una composición de anticuerpos monoclonales presenta un único sitio de unión que tiene una única especificidad de unión y afinidad por epítopos particulares.

Un anticuerpo "humanizado" es un anticuerpo que mantiene la reactividad de un anticuerpo no humano mientras que es menos inmunógeno en seres humanos. Esto se puede conseguir, por ejemplo, manteniendo las regiones CDR no humanas y reemplazando las partes restantes del anticuerpo con sus equivalentes humanos (es decir, la región constante, así como las partes marco conservadas de la región variable). Véase, por ejemplo, Morrison y col (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855; Morrison y Oi (1988) Adv. Immunol., 44:65-92; Verhoeyen y col. (1988) Science, 239:1534-1536; Padlan, Molec (1991) Immun., 28:489-498; y Padlan, Molec (1994) Immun., 31:169-217. Otros ejemplos de tecnología de modificación humanas incluyen, pero no se limitan a la tecnología Xoma desvelada en el documento US 5.766.886.

La expresión "anticuerpo quimérico" es una molécula de anticuerpo en la que (a) la región constante, o una parte de la misma, está alterada, reemplazada o intercambiada de manera que el sitio de unión al antígeno (región variable) se une con una región constante de una clase, función efectora y/o especie diferente o alterada, o una molécula completamente diferente que transmite nuevas propiedades al anticuerpo quimérico, por ejemplo, una enzima, una toxina, una hormona, un factor de crecimiento, fármaco, etc.; o (b) la región variable, o una parte de la misma, está alterada, reemplazada o intercambiada con una región variable que tiene una especificidad por el antígeno alterada o diferente. Por ejemplo, se puede modificar un anticuerpo de ratón reemplazando su región constante con la región constante de una inmunoglobulina humana. Debido a la sustitución con una región constante humana, el anticuerpo quimérico puede mantener su especificidad en el reconocimiento del antígeno mientras que tiene una antigenicidad reducida en el ser humano en comparación con al anticuerpo de ratón original.

El término "aislado" se refiere a un compuesto que puede ser, por ejemplo, un anticuerpo o un resto de unión al antígeno que está sustancialmente libre de otros anticuerpos o restos de unión al antígeno que tengan diferentes especificidades antigénicas. Además, un resto de unión al antígeno de un anticuerpo aislado puede estar sustancialmente libre de otro material celular y/o químico.

El término "isotipo" se refiere a la clase de anticuerpo (por ejemplo, IgM, IgE, IgG, tal como IgG1 o IgG4) que se proporcionan por los genes de la región constante de cadena pesada. El isotipo también incluye versiones modificadas de estas clases, en las que se han hecho modificaciones para alterar la función de Fc, por ejemplo, para aumentar o reducir las funciones efectoras o la unión a los receptores de Fc. Por ejemplo, la IgG1 LALA es una versión modificada del isotipo IgG que tiene funciones efectoras significativamente reducidas. Las sustituciones específicas de aminoácidos reducen la afinidad de unión por el receptor R1 gamma de Fc en comparación con el anticuerpo modificado. La IgG LALA se describe en la serie de US nº 08/479.752 (SCOTGEN BIOPHARMACEUTICALS INC.) que se incorpora por referencia en su totalidad. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, los restos de unión al antígeno son de anticuerpos y son del tipo IgG, IgM, IgA, IgE o IgD. En realizaciones específicas, los anticuerpos son del tipo IgG. En ciertas realizaciones de la presente divulgación, los anticuerpos son del subtipo IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En realizaciones específicas, los anticuerpos son del subtipo IgG1 o IgG4. En otras realizaciones específicas, los anticuerpos son del subtipo IgG1 o IgG1 LALA.

El término "afinidad" como se utiliza en el presente documento se refiere a la fuerza de interacción entre un resto de unión al antígeno, como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal y un antígeno en sitios antigénicos únicos. Dentro de cada sitio antigénico, la región variable del anticuerpo "el brazo" interactúa mediante fuerzas no covalentes débiles con el antígeno en numerosos sitios; cuantas más interacciones, más fuerte es la afinidad.

El término "KD", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la constante de disociación que se obtiene de la relación de K_d respecto a K_a (es decir, K_d/K_a) y se expresa como una concentración molar (M). Los valores de la KD para los restos de unión al antígeno como, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales se pueden determinar utilizando procedimientos bien establecidos en la técnica. Los procedimientos para la determinación de la KD de un resto de unión al antígeno como, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal son SET (titulación en equilibrio soluble) o resonancia de plasmones superficiales utilizando un sistema de biosensor tal como un sistema Biacore®. Los anticuerpos de la presente divulgación normalmente tienen una constante de velocidad de disociación (KD) (Koff/Kon) de menos de 5×10^{-2} M, menos de 10^{-2} M, menos de 5×10^{-3} M, menos de 10^{-3} M, menos de 5×10^{-4} M, menos de 10^{-4} M, menos de 5×10^{-5} M, menos de 10^{-5} M, menos de 5×10^{-6} M, menos de 10^{-6} M, menos de 5×10^{-7} M, menos de 10^{-7} M, menos de 5×10^{-8} M, menos de 10^{-8} M, menos de 5×10^{-9} M, menos de 10^{-9} M, menos de 5×10^{-10} M, menos de 10^{-10} M, menos de 5×10^{-11} M, menos de 10^{-11} M, menos de 5×10^{-12} M, menos de 10^{-12} M, menos de 5×10^{-13} M, menos de 10^{-13} M, menos de 5×10^{-14} M, menos de 10^{-14} M, menos de 5×10^{-15} M, o menos de 10^{-15} M o menor.

Los términos "polipéptido" y "proteína" se utilizan de manera intercambiable en el presente documento para referirse a un polímero de restos de aminoácido. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los que uno o más restos de aminoácido son un mimético químico artificial de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos de origen natural y polímeros de aminoácidos no de origen natural. A menos de que se indique otra cosa, una secuencia polipeptídica particular también engloba implícitamente variantes modificadas conservadoramente de la misma.

La expresión "ácido nucleico" se utiliza en el presente documento de manera intercambiable con el término "polinucleótido" y se refiere a los desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos sea en forma de cadena sencilla o doble. La expresión engloba los ácidos nucleicos que contienen análogos de nucleótidos conocidos o restos del armazón modificados o uniones, que son sintéticas, de origen natural, y de origen no natural que tengan propiedades de unión similares a las del ácido nucleico de referencia, y que se metabolizan de manera similar a los nucleótidos de referencia. Ejemplos de dichos análogos incluyen, sin limitación, fosforotioatos, fosforoamidatos, metil-fosfonatos, metil-fosfonatos quirales, 2-O-metil-ribonucleótidos, ácidos nucleicos peptídicos (PNA). A menos de que se indique otra cosa, una secuencia de ácido nucleico particular también engloba variantes modificadas conservadoramente de la misma (por ejemplo, sustituciones de codones degenerados) y secuencias complementarias, así como la secuencia indicada explícitamente. Específicamente, como se detalla posteriormente, las sustituciones de codones degenerados se pueden conseguir generando secuencias en las que la tercera posición de uno o más codones seleccionados (o todos) se sustituyen con una base mezclada y/o restos de desoxinosina (Batzner y col. (1991) Nucleic Acid Res. 19:5081; Ohtsuka y col. (1985) J. Biol. Chem. 260:2605-2608; y Rossolini y col. (1994) Mol. Cell. Probes 8:91-98).

La expresión "célula huésped recombinante" (o simplemente "célula huésped") se refiere a una célula en la cual se ha introducido un vector de expresión recombinante. Se debería entender que dichos términos tienen la intención de referirse no solo a la célula objeto particular sino a la progenie de dicha célula. Debido a que pueden producirse ciertas modificaciones en las generaciones siguientes debido a mutación o influencias del entorno dicha progenie puede que no sea, de hecho, idéntica a la célula parental, pero sigue incluyéndose dentro del ámbito de "célula huésped" como se utiliza en el presente documento.

El término "vector" tiene la intención de referirse a una molécula de polinucleótido capaz de transportar otro polinucleótido a que se ha unido. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN circular, de cadena doble, en el que se pueden ligar segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector vírico, en el que los segmentos de ADN adicionales se pueden ligar en el genoma vírico. Ciertos vectores son capaces de replicación autónoma en la célula huésped en la cual se introducen (por ejemplo, vectores bacterianos que tienen un origen de replicación bacteriano y vectores episómicos de mamífero). Se pueden integrar otros vectores (por ejemplo, vectores de mamífero no episómicos) en el genoma de una célula huésped al introducirlos en la célula huésped, y de esta manera se replica junto con el genoma del huésped. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están unidos operativamente. Se hace referencia a dichos vectores en el presente documento como "vectores de expresión recombinantes" (o simplemente, "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión de utilidad en las técnicas de ADN recombinante a menudo están en forma de plásmidos. En la presente memoria descriptiva, "plásmido" y "vector" se pueden utilizar de manera intercambiable ya que el plásmido es la forma de vector más comúnmente utilizada. Sin embargo, la divulgación pretende incluir dichas otras formas de vectores de expresión, tal como los vectores víricos (por ejemplo, retrovirus deficientes en replicación, adenovirus y virus adenoasociados), que sirven para funciones equivalentes.

"Sinergia", "sinergismo" o "actividad sinérgica" significa más del efecto aditivo esperado de una combinación. La "sinergia", "sinergismo" o "actividad sinérgica" de una combinación se puede determinar por diferentes procedimientos como, por ejemplo, el de Chou y col., Clarke y col., y/o Webb y col. Véase Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, Pharmacol Rev 58:621-681 (2006), que se incorpora por referencia en su totalidad. Véase también Clarke y col., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents *in vivo* in breast cancer and other models, Breast Cancer Research and Treatment 46:255-278 (1997), que se incorpora por referencia en su totalidad. Véase también Webb, J. L. (1963) Enzyme and Metabolic Inhibitors, Academic Press, New York, que se incorpora por referencia en su totalidad.

El término "ortólogo" denota un polipéptido o proteína obtenida de una especie que es el equivalente funcional de un polipéptido o proteína de una especie diferente. Las diferencias de secuencia entre los ortólogos son el resultado de la especie. Como se utiliza en el presente documento "ortólogos" engloba polipéptidos derivados de otro origen que el origen que se muestra (SEQ ID NO: 1) que tiene sustancialmente la misma secuencia de aminoácidos y sustancialmente la misma actividad biológica que la MprF que se muestra en la SEQ ID NO: 1. Como se utiliza en el presente documento, los "ortólogos" engloban los ortólogos de MprF derivados de bacterias gram-positivas y gram-negativas. Los ortólogos de MprF representativos son por ejemplo, los polipéptidos (Figura 11) codificados por la SEQ ID NO: 114, SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 116, SEQ ID NO: 117, SEQ ID NO: 118. Los polipéptidos respectivos se derivan de las cepas MSSA479 (una cepa sensible a meticilina, aislada de un paciente en la comunidad que desarrolló una enfermedad invasiva grave), N315 (aislada como *S. aureus* resistente a meticilina que era un principal agente patógeno causante de infecciones adquiridas en el hospital en 1982), MRSA252 (representativa del linaje EMRSA-16 epidémico endémico de los hospitales en RU), MW2 (adquirido en comunidad, resistentes a meticilina) y USA300 (resistente a la meticilina, adquirido en comunidad (CA-MRSA)). USA300 se identificó por primera vez en 1998 y se cree que es la cepa causal primaria de infecciones estafilocócicas adquiridas en comunidad a lo largo de Estados Unidos, Canadá y Europa. En 2006 el CDC informó que un 64 % de la MRSA aislada de los pacientes infectados eran de la cepa USA300. La USA300 causa 20 mil muertes estimadas anualmente solo en los Estados Unidos. Más representativos de los ortólogos de MprF pueden ser, por ejemplo, los derivados del aislado clínico *Staphylococcus aureus* 703 (descrito en Jones y col., AAC 2008).

Como se utiliza en el presente documento, el término "patógeno" significa un agente que produce un estado de enfermedad o afección en un animal. Se incluye dentro de esta definición, por ejemplo, bacterias (gram-negativas o gram-positivas), protozoos, hongos, virus, y parásitos metazoarios que producen un estado de enfermedad o dan lugar a un animal infectado con dicho organismo susceptible a un estado de enfermedad (por ejemplo, como infección secundaria). Adicionalmente se incluyen especies y cepas del género *Staphylococcus* que produce estados de enfermedad en animales. Como se utiliza en el presente documento, el término "organismo" significa cualquier sistema biológico vivo, incluyendo los virus, independientemente de si es un agente patógeno.

El término "bacteria gram-negativa" como se utiliza en el presente documento se refiere a una bacteria caracterizada por la presencia de una doble membrana rodeando cada célula bacteriana. Las bacterias gram-negativas representativas incluyen *Acinetobacter calcoaceticus*, *Bacteroides*, *Bacteroides fragilis*, *Bartonella bacilliformis*, *Bordetella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Branhamella catarrhalis*, *Brucella* spp., *Campylobacter* spp., *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Flavobacterium meningosepticum*, *Fusobacterium* spp., *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus* spp., *Helicobacter pylori*, *Klebsiella* spp., *Legionella* spp., *Leptospira* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Plesiomonas shigelloides*, *Prevotella* spp., *Proteus* spp., *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas* spp., *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia rickettsii*, *Rochalimaea* spp., *Salmonella* spp., *Salmonella typhi*, *Serratia marcescens*, *Shigella* spp., *Treponema carateum*, *Treponema pallidum*, *Treponema pallidum endemicum*, *Treponema pertenue*, *Veillonella* spp., *Vibrio cholerae*, *Vibrio vulnificus*, *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pestis*.

La expresión "bacteria gram-positiva" como se utiliza en el presente documento se refiere a una bacteria caracterizada por tener una membrana sencilla y ácidos teicoicos o ácidos tipo teicoicos como parte de su pared celular y se caracterizan por su reacción de color azul-violeta en el procedimiento de tinción de Gram. Las bacterias gram-positivas representativas incluyen: *Actinomyces* spp., *Bacillus anthracis*, *Bifidobacterium* spp., *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium* spp., *Clostridium tetani*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium jeikeium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, *Eubacterium* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Gemella morbillorum*, *Leuconostoc* spp., *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium complex*, *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium haemophilium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium leprae*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium smegmatis*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium ulcerans*, *Nocardia* spp., *Peptococcus niger*, *Peptostreptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus auricularis*, *Staphylococcus capitis*, *Staphylococcus cohnii*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus hominis*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Staphylococcus saccharolyticus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus schleiferi*, *Staphylococcus similans*, *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus xylosus*, *Streptococcus agalactiae* (grupo B streptococcus), *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus bovis*, *Streptococcus canis*, *Streptococcus equi*, *Streptococcus milleri*, *Streptococcus mitior*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (grupo A streptococcus), *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*.

Como se utiliza en el presente documento, el término "*Staphylococcus*" significa cualquier especie o cepa de bacterias que sea miembro del género *Staphylococcus* independientemente de que sean agentes patógenos conocidos.

Como se utiliza en el presente documento, "bacteriemia" significa la presencia de bacterias viables en la sangre u órganos de un individuo (humano u otro animal). La "bacteriemia causada por *S. aureus*" o "bacteriemia por *S. aureus*" se refiere a la bacteriemia en la que al menos algunas de las bacterias en la sangre u órganos son *S. aureus*. También pueden estar presentes otras especies de bacteria.

"Infección como se utiliza en el presente documento es una invasión y multiplicación de microorganismos en tejidos del cuerpo de un sujeto. La infección o "enfermedad infecciosa" puede ser inaparente clínicamente o dar como resultado el daño celular local debido a metabolismo competitivo, toxinas, replicación intracelular, o respuesta de antígeno-anticuerpo. La infección puede mantenerse localizada, subclínica y temporal si los mecanismos defensivos del cuerpo son eficaces. Una infección local puede persistir y diseminarse mediante extensión para dar lugar a una infección clínica aguda, subaguda, o crónica o un estado de enfermedad. Una infección local también puede convertirse en sistémica cuando los microorganismos consiguen acceder al sistema vascular o linfático. Las enfermedades infecciosas incluyen infecciones bacterianas, víricas, parasitarias, oportunistas o fúngicas.

Como se utiliza en el presente documento, "antibiótico" se refiere a un aminoglucósido tal como la gentamicina o un betalactámico tal como la penicilina, cefalosporina y similares. También se incluyen los antifúngicos y antiviricos conocidos.

La expresión "agente antimicrobiano" como se utiliza en el presente documento se refiere a cualquier entidad con actividad antimicrobiana, es decir, la capacidad para inhibir el crecimiento y/o elimina las bacterias, por ejemplo, bacterias gram-positivas y gram-negativas. Un agente antimicrobiano es cualquier agente que dé como resultado la inhibición del crecimiento o la reducción de la viabilidad de una bacteria al menos aproximadamente un 30 %, o al menos aproximadamente un 40 %, o al menos aproximadamente un 50 % o al menos aproximadamente un 60 % o al menos aproximadamente un 70 % o más del 70 %, o cualquier número entero entre el 30 % y el 70 % o más, en comparación con en ausencia del agente antimicrobiano. En una realización, el agente antimicrobiano es una agente

que se dirige específicamente a una célula bacteriana. En otra realización, un agente antimicrobiano modifica (es decir, inhibe, o activa o aumenta) una ruta que se expresa específicamente en células bacterianas. Un agente antimicrobiano puede incluir cualquier producto químico, péptido (es decir, un péptido antimicrobiano), peptidomimético, entidad, o resto, o análogos de híbridos de los mismos, que incluyen sin limitación entidades no proteáceas de origen natural y sintéticas. En una realización un agente antimicrobiano incluye los péptidos antimicrobianos catiónicos que incluyen adicionalmente lipopéptidos, lipopéptidos cíclicos y lipopéptidos relacionados con daptomicina, y daptomicina.

La expresión "péptido antimicrobiano catiónico" o "CAMP" como se utiliza en el presente documento se refiere a polipéptido o péptidos que tienen longitudes de 10-50 aminoácidos y afectan la membrana citoplasmática de bacterias formando normalmente canales. De acuerdo con la presente divulgación y también de acuerdo con la comunidad científica (véase, por ejemplo, Mishra y col. 2001, Antimicrobial agents and chemotherapy) el término "péptido antimicrobiano catiónico" incluye también "antibióticos tipo CAMP" como por ejemplo, daptomicina y lipopéptidos relacionados con daptomicina. La mayoría de los péptidos antimicrobianos catiónicos tienen una carga neta positiva debido a un exceso de restos de lisina y arginina básicos sobre restos ácidos. Normalmente, su modo de acción es la unión específica al precursor lipídico II de la pared celular o la unión a la membrana bacteriana y otras superficies bacterianas, y alterar los procesos celulares específicos tal como la biosíntesis de la membrana y la pared celular, así como la replicación de ADN al translocarse. En una realización, el péptido antimicrobiano catiónico es un péptido antimicrobiano anfipático. En otra realización el péptido antimicrobiano catiónico es un péptido alfa-helicoidal o beta-helicoidal. En una realización adicional el péptido antimicrobiano catiónico es una catelicidina. En una realización la catelicidina es LL-37. En una realización, el péptido antimicrobiano catiónico es un lantibiótico, como por ejemplo, la nisina. En una realización, el péptido antimicrobiano catiónico es un lipopéptido, y en algunas realizaciones, el lipopéptido es un lipopéptido cíclico. En otra realización preferida el lipopéptido cíclico es daptomicina o un lipopéptido relacionado con la daptomicina.

La expresión "antibióticos tipo CAMP" como se utiliza en el presente documento se refiere a polipéptidos que actúan como el CAMP, como por ejemplo, la daptomicina y lipopéptidos relacionados con la daptomicina, tales como, por ejemplo friulimicina.

El término "lipopéptido" se refiere a una molécula que comprende un resto tipo lípido unido covalentemente a un resto peptídico, así como las sales, ésteres, amidas y éteres de los mismos. El término "lipopéptido" también engloba formas protegidas de lipopéptido en las que uno o más grupos amino, carboxilato o hidroxilo están protegidos (véase, por ejemplo, "Protective Groups in Organic Synthesis" por Theodora W. Greene, John Wiley y Sons, New York, 1981 para ejemplos de grupos protectores) y lipopéptidos que consisten en péptido anfifílicos catiónicos con un extremo N acetilado (cadena de ácido graso de longitud C8-C18). Además, se incluyen los miembros de la familia de la polimixina. En una realización preferida el lipopéptido es un lipopéptido cíclico. En una realización preferida, el lipopéptido interactúa con las membranas mediante sus colas lipídicas. En una realización más preferida, el lipopéptido tiene una actividad antimicrobiana.

La expresión "lipopéptido cíclico" como se utiliza en la presente memoria descriptiva significa un lipopéptido que tiene un anillo polipeptídico y, en dicho anillo, un grupo acil-amino de cadena lateral, opcionalmente con o sin una o más cadenas laterales diferentes. En una realización preferida, el lipopéptido cíclico es una molécula relacionada con la daptomicina.

La expresión "lipopéptido relacionado con la daptomicina" que se desvela en la Solicitud identificada anteriormente se refiere a lipopéptidos sintéticos o semisintéticos en los que los restos de ornitina y/o kinurina, y/o la cadena lateral de ácido graso de la daptomicina, están modificados. Un "lipopéptido relacionado con la daptomicina" incluye, *inter alia*, daptomicina, A54145, un lipopéptido relacionado con la daptomicina desvelado en las Pat. de EE. UU. N.º 4.537.717, 4.482.487, Re. 32.311, Re. 32.310, Pat. de EE. UU. N.º 5.912.226, actualmente en re-expedición como U.S. Ser. N.º 09/547.357, Solicitudes Provisionales de EE. UU. N.º 60/170.943, 60/170.946 o 60/170.945, presentada el 15 de diciembre de 1999, Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 60/208.222, presentada el 30 de mayo de 2000, todos los cuales se incorporan específicamente en el presente documento por referencia, o un péptido cíclico A-21978C en el que la cadena lateral de ácido graso n-decanoil de la daptomicina se ha sustituido por una grasa n-heptanoil, n-octanoil, n-nonanoil, n-undecanoil, n-lauroil, n-dodecanoil, n-tridecanoil, n-miristoil, n-penta-decanoil, 8-metildecanoil, 10-metilundecanoil, 10-metildodecanoil o n-tetradecanoil. En una realización preferida más, el lipopéptido cíclico es daptomicina (LY 146032). La expresión lipopéptido relacionado con daptomicina se refiere a los compuestos descritos anteriormente, y sales de los mismos.

El término "lantibiótico" se deriva de "antibiótico peptídico que contiene lantionina". Las bacterias se conocen por producir una familia de lantibióticos, que se sintetizan ribosómicamente y habitualmente se activan por una modificación postraducciona que implica la deshidratación (mediante una deshidratasa) y luego la ciclación (mediante una ciclasa) para crear la bacteriocina activa. En una realización el lantibiótico es la nisina.

La expresión "resistencia a antibióticos" se refiere a un tipo de resistencia a fármacos en el que un microorganismo (por ejemplo, la bacteria *S. aureus*) ha desarrollado la capacidad de sobrevivir a la exposición de un anticuerpo o péptido antimicrobiano. El estrés evolutivo tal como la exposición a antibióticos selecciona el rasgo resistente al antibiótico. Una bacteria puede llevar varios genes de resistencia. "Resistencia a antibióticos" tiene un significado opuesto en comparación con "susceptibilidad a antibióticos", es decir, una alta resistencia a antibióticos significa una

baja susceptibilidad al antibiótico y viceversa.

"Administración" y "tratamiento", como se aplica a un animal, ser humano, sujeto experimental, célula, tejido, órgano, o fluido biológico, se refiere al contacto de un agente exógeno farmacéutico, terapéutico, diagnóstico, o composición al animal, ser humano, célula, tejido, órgano, o fluido biológico. "Administración" y "tratamiento" puede hacer referencia, por ejemplo, a procedimientos terapéuticos, farmacocinéticos, diagnósticos, de investigación y experimentales. El tratamiento de una célula engloba poner en contacto un reactivo con la célula, así como poner en contacto un reactivo con un fluido, en el que el fluido está en contacto con la célula. "Administración" y "tratamiento" también significa tratamientos *in vitro* y *ex vivo*, por ejemplo, de una célula, mediante un reactivo, diagnóstico, composición de unión, o mediante otra célula. "Tratamiento", como se aplica a un ser humano, veterinario, o sujeto de investigación, se refiere a un tratamiento terapéutico, profiláctico o medidas preventivas, para aplicaciones de investigación y diagnóstico. "Tratamiento" como se aplica a un ser humano, veterinario, o sujeto de investigación, o célula, tejido, u órgano, engloba el contacto de un agente con un sujeto animal, una célula, tejido, compartimento fisiológico, o fluido fisiológico. "Tratamiento de una célula" también engloba situaciones donde el agente entra en contacto con PILR, por ejemplo, en la fase de fluido, la fase coloidal, pero también situaciones donde del agonista o antagonista no entra en contacto con la célula o el receptor.

Ejemplos

Generación de fragmentos Fab y anticuerpo que son específicos de la MprF

Para la selección de anticuerpos que reconozcan específicamente la MprF se utilizó una biblioteca de fagos de presentación disponible en el mercado, la biblioteca MorphoSys HuCAL PLATINUM®. Dicha biblioteca de anticuerpos se basa en el concepto HuCAL® (Knappik y col., (2000) J Mol Biol 296:57-86) y emplea la tecnología CysDisplay® para presentar el Fab en la superficie del fago (documento WO 2001/05950 de Lohning). Se seleccionaron M-C4.4 y M-C4.5 de la biblioteca MorphoSys Ylanthia® disponible en el mercado. Sin embargo, cualquier otra biblioteca de anticuerpos disponible sería adecuada para identificar los anticuerpos MprF.

Para identificar los anticuerpos MprF se han desarrollado estrategias de selección para dirigirse a la MprF. De esta manera se generaron péptidos específicos que imitan los bucles extracelulares de MprF y se utilizaron como antígenos para las selecciones respectivas. Todas las estrategias de selección descritas y los antígenos se utilizaron para el procedimiento de selección de anticuerpos. Cada estrategia de selección comprendía al menos 3 rondas individuales de selección y contenía antígenos únicos, concentraciones de antígeno y rigurosidad de lavado.

Ejemplo 1: Selección y síntesis de los péptidos utilizados para la selección

El análisis *in silico* de la secuencia de MprF dio lugar a la predicción de dos topologías de membrana posibles de MprF. La topología correcta se determinó utilizando fusiones lacZ y phoA. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Los péptidos extracelulares de MprF, es decir, los péptidos de SEQ ID NO: 2-7 se sintetizaron a medida como péptidos lineales y cíclicos en JPT Peptide Technologies GmbH (Berlin).

En el caso de péptidos cíclicos se añadió una cisteína en el extremo N y el extremo C para hacer posible la ciclación. Se acopló biotina al péptido mediante un engarce Ttds. La ciclación y acoplamiento del engarce y la biotina se llevaron a cabo en JPT Peptide Technologies.

En el caso de los péptidos lineales se introdujo una cisteína en el extremo N (SEQ ID NO: 108-113) para hacer posible el acoplamiento a los vehículos proteicos. Para algunos péptidos (SEQ ID NO: 111 y SEQ ID NO: 112) se tenían que introducir glicinas adicionales para mejorar la solubilidad. Los aminoácidos dentro de los péptidos que no representan los aminoácidos de *S. aureus* se indican en negrita subrayados.

CELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 108),

CYKNYTHDKKLVHF (SEQ ID NO: 109),

CSMVRPPDKNNRFVG (SEQ ID NO: 110),

CGLGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 111),

CGGDALYDGNHLT (SEQ ID NO: 112),

CDIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 113).

Antes de su uso en la selección, los péptidos lineales se acoplaron utilizando técnicas químicas NHS/EDC y dos engarces diferentes a las proteínas de vehículo seroalbúmina bovina (BSA) y transferrina humana (Trf).

Ejemplo 2: Generación y caracterización de fragmentos Fab y anticuerpos específicos para la MprF

Todas las estrategias de selección descritas y los antígenos se utilizaron para el procedimiento de selección de

anticuerpos. Cada estrategia de selección comprendía al menos 3 rondas individuales de selección y contenía antígenos únicos, concentraciones de antígeno y rigurosidad de lavado. Además, todas las estrategias de selección descritas y los antígenos se pueden combinar y mezclar y utilizar como estrategias de selección diferenciales.

a) Selección con conjugados de péptidos lineales como antígenos

- 5 Se generaron anticuerpos recombinantes a partir de la biblioteca HuCAL PLATINUM® mediante tres rondas repetitivas de selección sobre conjugados de vehículo proteico-péptido acoplados a perlas magnéticas Dynal M-450 Epoxy (Invitrogen 140-11).

Las perlas con el antígeno acoplado se incubaron durante una noche a temperatura ambiente, se bloquearon mediante la adición de Tris, pH 7,4, y posteriormente se suspendieron en PBS.

- 10 El antígeno utilizado para la selección se alternó entre conjugado con Trf a conjugado con BSA en cada ronda para agotar los anticuerpos específicos del engarce o el vehículo. Además, la biblioteca de fagos se bloqueó con BSA y Trf antes de cada ronda de selección con una solución de bloqueo que contenía un 5 % de BSA y un 0,5 % de Trf durante 2 h a temperatura ambiente.

b) Selección con péptidos cíclicos biotinilados como antígeno

- 15 Se generaron anticuerpos recombinantes a partir de la biblioteca HuCAL PLATINUM® mediante tres rondas repetitivas de selección; en las que la biblioteca de fagos se incubó con el antígeno en una solución y se capturaron los complejos antígeno-anticuerpo-fago con perlas revestidas de estreptavidina. (Dynal M-280)

c) Lavado y elución de todas las selecciones

- 20 Se lavaron extensamente retirando los fagos inespecíficos de los complejos perla-antígeno-anticuerpo-fago utilizando PBST y PBS. Los fagos restantes se eluyeron, y se utilizaron inmediatamente los fagos eluidos para la infección de bacterias de *E. coli* TG1. Después del rescate de los fagos utilizando un fago auxiliar, se utilizó el fago policlonal amplificado en etapas de selección consecutivas.

- 25 Las siguientes rondas de selección 2 y 3 se llevaron a cabo de manera similar con etapas de lavado prolongadas y reducción de la concentración de antígeno para aumentar la rigurosidad y descarte de anticuerpos que tuvieran baja especificidad y afinidad. Los antígenos peptídicos se utilizaron de manera constante (péptidos cíclicos) a lo largo de 3 rondas de selección o de una manera alternante (se alternaba el vehículo proteico).

d) Clonación del ADN codificante del Fab en el vector de expresión y expresión/purificación

Después de la 3ª ronda de selección, el ADN de los fagos específicos del antígeno eluidos se aislaron de las bacterias infectadas y se subclonó el ADN codificante del Fab mediante PCR en los vectores de expresión de Fab específicos.

- 30 Después de la transformación de las bacterias TG1-F, utilizando los vectores que codifican el Fab, 368 colonias individuales se escogieron aleatoriamente de cada selección y se llevó a cabo la expresión y preparación de los lisados celulares que contenían los fragmentos HuCAL-Fab. Los extractos en bruto que contenían Fab se utilizaron para la selección y caracterización iniciales.

- 35 Para una caracterización adicional se utilizaron Fab purificados. Los cultivos de *E. coli* (250 ml) que contenían los genes de anticuerpo escogido se cultivaron a 30 °C hasta que la $DO_{600\text{ nm}}$ alcanzaba 0,5, y se indujo la expresión del anticuerpo añadiendo IPTG a una concentración final de 1 mM. Después de una incubación adicional durante al menos 14 horas a 30 °C, se recolectaron las células, se lisaron químicamente, y el extracto bruto soluble se sometió a una cromatografía de afinidad de una etapa (Ni-NTA agarosa, Qiagen). Después de la elución de los anticuerpos purificados de la columna, el tampón se cambió de tampón de elución a 3x PBS, pH 7,4, y se determinó la concentración por medición de $UV_{280\text{ nm}}$. La pureza y actividad se ensayó posteriormente mediante SDS-PAGE teñida con Coomassie en condiciones reductoras y ELISA, respectivamente.
- 40

- 45 En conjunto, se pudieron aislar Fab contra seis péptidos a partir de la selección y presentaban una unión específica a los péptidos respectivos (señal de al menos 5 veces sobre el fondo). Se seleccionó una selección representativa de 36 Fab únicos contra los seis péptidos para la conversión en formato IgG1. En conjunto, 22 de los 36 clones se convirtieron satisfactoriamente en formato IgG1 humana de longitud completa en una línea celular humana y se purificaron mediante cromatografía con Proteína A para análisis adicionales.

Ejemplo 3: Caracterización de anticuerpo MprF seleccionado en ELISA

Las IgG se ensayaron en cuanto a la unión al antígeno, que se utilizó en su selección. También se ensayó la unión a otros péptidos de MprF para comprobar la selectividad.

- 50 Para los ELISA con el antígeno lineal, se revistieron los péptidos acoplados a BSA o transferrina a una concentración de 5 µg/ml en una placa Maxisorp (Nunc). Las placas se bloquearon utilizando un 5 % de leche en polvo en PBS. Después del bloqueo de las placas, las IgG se añadieron a distintas concentraciones. Se detectaron las IgG

específicas de MprF utilizando un anti-IgG humana de cabra (Sigma).

- 5 Para los ELISA de antígenos cíclicos, los péptidos cíclicos biotinilados (conc. Final de 5 µg/ml) se incubaron con la IgG en PBS. Luego se transfirió la mezcla a una placa con neutravidina pre-bloqueada (Thermo Scientific), se incubó y luego la placa se lavó con PBS que contenía un 0,5 % de Tween20. Se detectaron las IgG específicas de MprF utilizando un anti-IgG humana de cabra (Sigma).

En ambos casos, se llevó a cabo el lavado utilizando PBST (PBS con un 0,05 % de Tween20). Se llevó a cabo la detección utilizando un anti-IgG humana de cabra acoplado a fosfatasa alcalina (Sigma Cat. n° A-8542 y sustrato Attophos™ Roche, Cat. n° 11681982001). Se midió la fluorescencia a una excitación de 440±25 nm y una emisión de 550±35 nm. La intensidad de señal completa se alcanzaba después de 5-15 min a temperatura ambiente.

- 10 Se investigaron adicionalmente los siguientes doce anticuerpos:

Tabla 2:

Número de ID	Antígeno	Armazón
M-L1	Péptido lineal, Bucle 1	VH1A kappa 3
M-L4	Péptido lineal, Bucle 4	VH3-23 kappa 1
M-C1	Péptido cíclico, Bucle 1	VH3-23 kappa 3
M-C4.1	Péptido cíclico, Bucle 4	VH1A kappa 1
M-C4.2	Péptido cíclico, Bucle 4	VH3-23 kappa 1
M-C4.3	Péptido cíclico, Bucle 4	VH1A kappa 1
M-C4.4	Péptido cíclico, Bucle 4	VH3-23
M-C4.5	Péptido cíclico, Bucle 4	VH6-1
M-C5.1	Péptido cíclico, Bucle 5	VH1A kappa 1
M-C5.2	Péptido cíclico, Bucle 5	VH3-23 kappa 1
M-C6.1	Péptido cíclico, Bucle 6	VH1A kappa 1
M-C6.2	Péptido cíclico, Bucle 6	VH1A kappa 1

Los resultados y la unión específica de cada uno de los anticuerpos desvelados respecto a su antígeno respectivo se muestran en las Figuras 2, 3, 4 y 15.

15 **Ejemplo 4: Los anticuerpos MprF se unen específicamente a *S. aureus* en ELISA**

La especificidad de los anticuerpos purificados se ensayó en cuanto a la unión a la célula completa de *Staphylococcus aureus* en un ensayo ELISA. Se utilizaron bacterias de *Escherichia coli* como control negativo. Los anticuerpos de la Tabla 2 muestran la unión específica al *Staphylococcus aureus* completo.

Los ejemplos representativos se muestran en la Figura 5.

- 20 Para el ELISA sobre *S. aureus* se cultivaron el mutante con eliminación de proteína A (delta spa) o el mutante con la eliminación adicional en MprF (delta spa delta mprf) hasta media fase logarítmica, se lavaron en PBS y se resuspendieron en solución salina hasta una DO₆₀₀ final de 0,6. Este cultivo bacteriano se revistió en placas Maxisorp (Nunc). Las placas se bloquearon con un 2 % de BSA/PBS y se lavaron con TSB que contenía un 0,5 % de Tween20. Se detectaron las IgG específicas de MprF utilizando un anti-IgG humana de cabra (Sigma).

25 **Ejemplo 5: Caracterización funcional: Estudios con nisina**

En este experimento se ensayó la destrucción de *Staphylococcus aureus*. Se utilizó nisina como compuesto antimicrobiano catiónico ejemplar. Se ensayó la nisina en combinación con anticuerpos seleccionados de la presente divulgación. Se utilizó un anticuerpo anti-lisozima como control negativo.

- 30 Se diluyeron los cultivos de *S. aureus* SA113 Δspa en medio MHB reciente y se ajustó a una DO₆₀₀ de 0,25 (~1,5 x 10⁷ células). Los anticuerpos se ajustaron a una concentración de 1 mg/ml y se aplicaron 10 µl por pocillo de una placa de 96 pocillos y se diluyeron en 90 µl de la suspensión celular ajustada (concentración de anticuerpo final: 100 µg/ml). Las células se cultivaron en presencia del anticuerpo anti-lisozima (control) o con anticuerpos anti-MprF. Se emplearon duplicados para cada ensayo. Después de 3 horas de incubación en condiciones de agitado a 37 °C, se determinó la

densidad óptica, se ajustó a una DO_{600} de 0,025 en 500 μ l de tampón PBS enfriado en hielo. Se diluyeron 80 μ l de la suspensión celular ajustada con 20 μ l de sustancias antimicrobianas a una concentración final de 22,5 μ g/ml de nisina. Después de la incubación durante 2 horas en condiciones de agitado a 37 °C, las suspensiones celulares se diluyeron 1:2000 y se colocaron en placas 100 μ l de cada duplicado en placas por triplicado sobre medio TSB que contenía agar para obtener un valor representativo de la supervivencia bacteriana. Las células tratadas sin la sustancia antimicrobiana se fijaron como el 100 % y los valores de supervivencia se calcularon con las células tratadas con las sustancias antimicrobianas. Se emplearon al menos tres ensayos independientes.

Los resultados se representan en la Figura 6. Los anticuerpos de la presente divulgación aumentaban fuertemente la sensibilidad del *Staphylococcus aureus* a la nisina, indicado por un aumento fuerte de destrucción de los estafilococos. Los efectos más pronunciados se observaron con los anticuerpos M-C4.1, M-C4.2, M-C5.1 y M-C6.2.

Se observaron efectos comparables en un ensayo de inhibición del crecimiento utilizando *S. aureus* SA113. Por lo tanto, las células del *S. aureus* (*S. aureus* SA113) cultivadas hasta la fase medio log se utilizaron para inocular medio TBS reciente. Estos cultivos se mezclaron con anticuerpo anti-MprF (1 μ M) o IgG de control respectivamente o con anticuerpo anti-MprF (1 μ M) o IgG de control en combinación con nisina (6 μ g/ml). El cultivo del *S. aureus* en presencia del anticuerpo anti-MprF se monitorizó en placas de cultivo con agitado a 37 °C mediante medición de la DO_{600} . Mientras que el anticuerpo de control o el anticuerpo anti-MprF solo no alteraban significativamente el crecimiento de las bacterias, se observaba un efecto de la nisina sola en términos de reducción de crecimiento de las bacterias. Sin embargo, el efecto antimicrobiano de la nisina aumentaba significativamente en presencia del anticuerpo anti-MprF. (Figura 7)

Ejemplo 6: Caracterización funcional: Estudios con daptomicina

Se repitió el experimento previo, pero en vez de nisina, se utilizó daptomicina. De nuevo, se observó un fuerte aumento de la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* a la daptomicina cuando se combina con los anticuerpos de la presente divulgación (ejemplo representativo en la Figura 8).

El experimento se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 5. En vez de nisina se utilizó Daptomicina a 12,5 μ g/ml.

Ejemplo 7: Caracterización funcional: Estudios con LL-37

Se repitió el experimento previo, pero en vez de nisina, se utilizó LL-37. De nuevo, se observó un fuerte aumento de la sensibilidad de *Staphylococcus aureus* al LL-37 cuando se combina con los anticuerpos de la presente divulgación.

El experimento se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 5. En vez de nisina, se utilizó LL-37 a 45,0 μ g/ml (ejemplo representativo de la Figura 9).

Ejemplo 8: Caracterización funcional: Estudios para analizar el efecto de los anticuerpos MprF sobre la carga de la membrana de *S. aureus* y la actividad de la flipasa de MprF

El dominio de flipasa de la MprF translocaliza el lípido lisil-fosfatidilglicerol cargado a la cara externa de la membrana y de esta manera evita la interacción con los péptidos antimicrobianos y la daptomicina con la membrana. El M-C4.1 se dirige a un buble extracelular de la flipasa y es capaz de aumentar la actividad destructora de la nisina, daptomicina y LL-37, sugiriendo que el M-C4.1 interfiere la reacción de flipasa con la MprF.

Ensayo de repulsión del citocromo C

La repulsión del citocromo C cargado positivamente se ha empleado de manera repetida para investigar las modificaciones celulares de superficie dependientes de la carga en bacterias, incluyendo la reacción flipasa de MprF, que da lugar a un aumento de lípidos cargados positivamente en la cara externa de la membrana y al aumento de la repulsión del citocromo C (Ernst y col., PLoS Pathogens 2009). En resumen, las células se cultivaron en presencia de M-C4.1 o anti-lisozima durante 3 horas, seguido por una incubación con citocromo C durante 15 minutos y la medición de la densidad óptica del sobrenadante con el fin de determinar la repulsión del citocromo C cargado positivamente. El ensayo establecido de repulsión del citocromo C se redujo de escala para acomodarlo a la cantidad reducida de bacterias empleada en los ensayos de destrucción.

La preincubación de M-C4.1 con *S. aureus* SA113 Δ spa daba lugar a un 40 % de disminución de la repulsión de citocromo C, en comparación con la preincubación con anticuerpos anti-lisozima, indicando que M-C4.1 inhibe la reacción flipasa de la MprF. El mutante de *S. aureus* de doble eliminación SA113 spa-mprF tratado con M-C4.1 o anti-lisozima servía como control negativo y estaba significativamente alterado en su capacidad para repeler el citocromo C (55-75 % de reducción de la repulsión). (Figura 10)

Ensayo de Anexina V

La anexina V se une preferentemente a fosfolípidos cargados negativamente y por lo tanto es una herramienta útil para la medición del contenido relativo de movimiento de difusión transversal mediado por la MprF del lisil-fosfatidilglicerol, ya que la translocación da lugar a una reducción de la accesibilidad de los fosfolípidos cargados negativamente a la cara externa de la membrana y por lo tanto a la reducción de la unión de la anexina V. Las células

(de *S. aureus* SA113 Δ spa) se cultivaron en presencia de M-C4.1 o anticuerpo anti-lisozima y luego se trataron con anexina V durante 15 minutos antes de analizarse por citometría de flujo respecto al fluoróforo unido a la superficie (canal FL-4). Los datos se expresan como unidades de fluorescencia relativa y se comparan con las células pretratadas con anti-lisozima que se fija en el 100 % de fluorescencia.

- 5 Las células pretratadas con M-C4.1 se unían significativamente más a la anexina V. Las células se pretrataron con M-C4.1 se unían significativamente más a la anexina V (con un aumento de unión del 70 %) indicando que el pretratamiento con M-C4.1 había dado lugar a un movimiento de difusión transversal alterado del lisil-fosfatidilglicerol a la cara externa de la membrana. (Figura 11)

Ejemplo 9: Ensayo de competición cruzada basada en ELISA

- 10 La competición cruzada de un anticuerpo anti-MprF u otro agente de unión a la MprF se puede detectar utilizando un ensayo ELISA de acuerdo con el siguiente protocolo convencional. De igual manera, se puede detectar la competición cruzada de un anticuerpo anti-MprF u otro agente de unión a MprF.

15 El principio general del ensayo ELISA implica el revestimiento de un anticuerpo anti-MprF en los pocillos de una placa de ELISA. Entonces se añade una cantidad en exceso de un segundo anticuerpo anti-MprF potencialmente competitivo cruzadamente a la solución (es decir, sin unirlo a la placa de ELISA). Posteriormente, se añade entonces una cantidad limitada de antígeno (que representa estructuras específicas de MprF) a los pocillos.

20 El anticuerpo que reviste los pocillos y el anticuerpo en solución competirán por la unión del limitado número de moléculas de antígeno. La placa se lava entonces para retirar las moléculas de antígeno que no se han unido al anticuerpo de revestimiento y también se retira el segundo anticuerpo en la fase de solución así como cualquiera de los complejos formados entre el segundo anticuerpo en fase de solución y los antígenos. La cantidad de antígeno unido se mide entonces utilizando un reactivo de detección de antígeno apropiado. Por lo tanto, el antígeno puede estar fusionado a un marcador, por ejemplo, Fc, FLAG, etc. Que se puede detectar mediante un anticuerpo específico del marcador apropiado.

25 Un anticuerpo en solución que compita cruzadamente con el anticuerpo de revestimiento será capaz de producir una disminución en el número de moléculas de antígeno que puede unirse al anticuerpo de revestimiento con respecto al número de moléculas de antígeno que se puede unir al anticuerpo de revestimiento en ausencia del segundo anticuerpo en fase de solución.

30 Este ensayo se describe con más detalle más adelante para dos anticuerpos denominados Ab-X y Ab-Y. En el caso en el que se escoge el Ab-X para que sea el anticuerpo inmovilizado, se revisten los pocillos de la placa de ELISA, tras lo cual las placas se bloquean con una solución de bloqueo adecuada para minimizar la unión no específica de los reactivos que se añaden posteriormente. Se añade entonces una cantidad en exceso del Ab-Y a la placa de ELISA de manera que los moles de los sitios de unión de Ab-Y para MprF por pocillo sean al menos 10 veces más que los sitios de unión de Ab-X para las estructuras específicas de MprF que se utilizan, por pocillo, durante el revestimiento de la placa de ELISA. El antígeno (que representan las estructuras específicas de MprF, por ejemplo, un bucle extracelular cíclico o lineal) se añade entonces de manera que los moles de antígeno añadidos por pocillo sean al menos 25 veces menores que los moles de los sitios de unión de Ab-X a MprF que se utilizan para revestir cada pocillo. A continuación de un periodo de incubación adecuado, la placa de ELISA se lava y se añade un reactivo de detección de antígeno para medir la cantidad de moléculas de antígeno unidas específicamente al anticuerpo anti-MprF de revestimiento (en este caso el Ab-X). La señal de fondo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos con el anticuerpo de revestimiento (en este caso el Ab-X), el segundo anticuerpo en fase de solución (en este caso el Ab-Y), el tampón solo, y los reactivos de detección de antígeno. La señal de control positivo para el ensayo se define como la señal obtenida en los pocillos con el anticuerpo de revestimiento (en este caso el Ab-X), el segundo anticuerpo en fase de solución en tampón solo (es decir, no el segundo anticuerpo en fase de solución), reactivos de detección de antígeno. El ensayo de ELISA necesita ejecutarse de manera que tenga la señal de control positivo al menos 6 veces la señal de fondo.

45 Para evitar cualquier artefacto (por ejemplo, afinidades significativamente diferentes entre Ab-X y Ab-Y por la MprF o estructuras específicas de la MprF) que dan como resultado la elección de cuál anticuerpo utilizar como anticuerpo de revestimiento y cuál utilizar como el segundo anticuerpo (competidor), el ensayo de bloqueo cruzado necesita ejecutarse en dos formatos: 1) formato 1 es cuando Ab-X es el anticuerpo que está revistiendo la placa de ELISA y Ab-Y es el anticuerpo competidor que está en solución y 2) formato 2 es cuando el Ab-Y es el anticuerpo de revestimiento de la placa de ELISA y Ab-X es el anticuerpo competidor que está en solución.

Ejemplo 10: Caracterización funcional: Estudios con cepas clínicas de *S. aureus* y daptomicina

55 En este experimento se analizó la destrucción del aislado clínico 703 de *Staphylococcus aureus* (descrito en Jones y col., AAC 2008) por la daptomicina en presencia de un anticuerpo específico de MprF. El experimento se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 5. En vez de nisina se utilizó Daptomicina a 11 μ g/ml y en vez de *S. aureus* SA113 Δ spa se utilizó el aislado clínico 703 de *Staphylococcus aureus*.

Se describió en Jones y col., AAC 2008 que el aislado clínico 703 de *Staphylococcus aureus* no respondía a la

daptomicina. Sin embargo, en presencia del anticuerpo anti-MprF la supervivencia de las bacterias clínicas 703 de *S. aureus* se reducía significativamente. Por lo tanto, la interferencia de MprF utilizando anticuerpos específicos de MprF inducía susceptibilidad de las bacterias clínicas 703 de *S. aureus* a la daptomicina (Figura 13).

Ejemplo 11: Inhibición del crecimiento del aislado clínico USA300 de *S. aureus* (MRSA)

- 5 En este experimento se ensayó la inhibición del crecimiento del aislado clínico USA300 del *Staphylococcus aureus* por la nisina en presencia de un anticuerpo específico de MprF. Mientras que el anticuerpo de control o el anticuerpo anti-MprF solo no alteraban el crecimiento de las bacterias, se observaba un efecto de la nisina sola en términos de reducción de crecimiento de las bacterias. Sin embargo, en presencia el anticuerpo anti-MprF el efecto antimicrobiano de la nisina aumentaba significativamente, y el crecimiento de las bacterias se anulaba durante un periodo de 24 h (Figura 14).

El experimento se llevó a cabo como se describe en el Ejemplo 5. En vez del *S. aureus* SA113 se utilizó el aislado clínico USA300 de *S. aureus*. La concentración de nisina era de 4,5 µg/ml en vez de 6 µg/ml de nisina.

Tabla 3:

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
M-L1	HCDR1	Seq. ID: 8	GGTFNSYAIH
	HCDR2	Seq. ID: 9	GIPIFGIANYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 10	DQYTYDYYRAFDY
	LCDR1	Seq. ID: 11	RASQSVRDNL
	LCDR2	Seq. ID: 12	GASNRAT
	LCDR3	Seq. ID: 13	QQYDHSPRT
	VL	Seq. ID: 14	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVRDNLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGDFTLT SSLEPEDFAVYYCQQYDHSPRTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 15	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNSYAIHW VRQAPGQGLEWMGGIPIFGIANYAQKFQG RVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARDQYTYDYYRAFDY WGQGTLLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 16	GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGCGACCCTGAG CCTGAGCCCGGGTGAACGTGCCACCCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGTCTGTTCGTGACAACCTGGCTTGG TACCAGCAGAAACCGGGCCAGGCCCGCGTCTATT AATCTACGGTGCTTCTAACCCTGCGACCGGCATTCC GGCGCGTTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAGAC TTTGCGGTGTATTATTGCCAGCAGTACGACCATTCT CCGCGTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAAT TAAACGTACG

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 17	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTTAACTCTTACGCTATCCATT GGGTGCGCCAGGCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCATCGCGA ACTACGCCAGAAAATTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACCAGCACCGCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTGACCAGTACACTTACGACTACT ACCGTGCTTTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTG GTGACTGTAGCTCA
M-L4	HCDR1	Seq. ID: 18	SYAMS
	HCDR2	Seq. ID: 19	IISYDGSSTYYADSVKG
	HCDR3	Seq. ID: 20	TATSGSRGYFDY
	LCDR1	Seq. ID: 21	RASQDISSWLN
	LCDR2	Seq. ID: 22	GASTLQS
	LCDR3	Seq. ID: 23	QQHYTSPVT
	VL	Seq. ID: 24	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISSWLNWYQ QKPGKAPKLLIFGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQHYTSPVTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 25	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRSYAMSW VRQAPGKGLEWVSIISYDGSSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARTATSGSRGYFDY WGQGLTVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 26	GATATCCAGATGACCCAGAGCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTTCTTCTTGGCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTTCGGTGCTTCTACTCTGCAAAG CGG CGTG CC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGCATTACACTTCTC CGGTTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 27	GAAGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGT GCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG GCGTCCGGATTACCTTTTCGTTCTTACGCTATGTCT TGGGTGCGCCAGGCCCGGGCAAAGGTCTCGAGT GGGTTTCCATTATCTCTTACGACGGTTCTTCTACCTA CTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCA GCCGCGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTAT TATTGCGCGCGTACTGCTACTTCTGGTTCTCGTGGT TACTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGAC TGTTAGCTCA
M-C1	HCDR1	Seq. ID: 28	SYAMN
	HCDR2	Seq. ID: 29	VISSDGSSTYYADSVKG
	HCDR3	Seq. ID: 30	ESYYIGWDY
	LCDR1	Seq. ID: 31	RASQRVSSSFLA
	LCDR2	Seq. ID: 32	LASNRAT
	LCDR3	Seq. ID: 33	LQYGHYPPT
	VL	Seq. ID: 34	DIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQRVSSSFLAWY QQKPGQAPRLLIYLASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLT ISSLEPEDFAVYYCLQYGHYPPTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 35	EVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYAMNW VRQAPGKGLEWVSVISSDGSSTYYADSVKGRFTISRDN NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARESYIGWDYWG QGTLTVTVSS

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VL (ADN)	Seq. ID: 36	GATATCGTGCTGACCCAGAGCCCGGGCGACCCTGAG CCTGAGCCCGGGTGAACGTGCCACCCTGAGCTGCA GAGCGAGCCAGCGTGTTCCTTCTTCTTCCTGGCTT GGTACCAGCAGAAACCGGGGCCAGGCCCGCGTCTA TTAATCTACCTGGCTTCTAACCGTGCGACCGGCATT CCGGCGCGTTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCG ATTTACCCCTGACCATTAGCAGCCTGGAACCGGAAG ACTTTGCGGTGTATTATTGCCTGCAGTACGGTCATT ACCCGCCGACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAA ATTAACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 37	CAGGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGT GCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG GCGTCCGGATTACCTTTTCTTCTTACGCTATGAAT GGGTGCGCCAGGCCCGGGCAAAGTCTCGAGTG GG TTT CCGTTATCTCTTCTGACGGTTCTGACACCTA CTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTACCATCA GCCGCGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTAT TATTGCGCGCGTGAATCTTACTACATCGGTTGGGAT TACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTC
M-C4.1	HCDR1	Seq. ID: 38	SYAIS
	HCDR2	Seq. ID: 39	GIPIFGMATYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 40	SLFGRAY
	LCDR1	Seq. ID: 41	RASQSISSFLA
	LCDR2	Seq. ID: 42	DASSLQS
	LCDR3	Seq. ID: 43	LQADSTSYT
	VL	Seq. ID: 44	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQSISSFLAWYQQ KPGKAPKLLIYDASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCLQADSTSYTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 45	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFNYSYISW VRQAPGQGLEWMGIIPIFGMATYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLFGRAYWQG TLVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 46	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGTCTATTTCTTCTTCTGGCTTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACG ACG CTTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCTGCAGGCTGACTCTACTT CTTACACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 47	CAGGTGCAATTGGTGACAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTAACTCTTACGCTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCCGATCTTCGGCATGGCGA CTTACGCCAGAAATTTAGGGCCGGGTGACCATTA CCGCCGATGAAAGCACCGACCGCCTATATGGAA CTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGTA TTATTGCGCGCTTCTCTGTTCTGGTCTGTGCTTACTG GGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
M-C4.2	HCDR1	Seq. ID: 48	SYAMH
	HCDR2	Seq. ID: 49	VISSVGSSTYYADSVKG
	HCDR3	Seq. ID: 50	GGLDV
	LCDR1	Seq. ID: 51	RASQDISKYLN
	LCDR2	Seq. ID: 52	AASRLQS
	LCDR3	Seq. ID: 53	QQGDSTPFT
	VL	Seq. ID: 54	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISKYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASRLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLT SSLQPEDFATYYCQQGDSTPFTFGQGTKVEIKRT

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH	Seq. ID: 55	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMHW VRQAPGKGLEWVSVISSVGSSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGLDVWGQGL VTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 56	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTTCTAAATACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACGCTGCTTCTCGTCTGCAAAGCGGCGTGCC
			GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGGTGACTCTACTC CGTTCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 57	GAAGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGT GCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG GCGTCCGGATTCACCTTTTCTTCTTACGCTATGCATT GGGTGCGCCAGGCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTG GGTTTCCGTTATCTCTTCTGTTGGTTCTTCTACCTAC TATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCAG CCGCGATAATTGAAAAACACCCTGTATCTGCAAT GAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTATT ATTGCGCGCGTGGTGGTCTGGACGTTTGGGGCCAA GGCACCTGGTGACTGTTAGCTCA
M-C4.3	HCDR1	Seq. ID: 58	DHTIS
	HCDR2	Seq. ID: 59	GIPIVGIANYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 60	EYYVPDSGWFDY
	LCDR1	Seq. ID: 61	RASQDISDYL
	LCDR2	Seq. ID: 62	DASNLQS
	LCDR3	Seq. ID: 63	QYYHYRT
	VL	Seq. ID: 64	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDISDYLWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQYYHYRTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 65	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFS DHTISW VRQAPGQGLEWMGGIPIVGIANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREYYVPDSGWFDY WGQGLTVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 66	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTTCTGACTACCTGGTTTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACGACGCTTCTAACCTGCAAAGCGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTACCATTACC GTACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTAAC GTACG

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 67	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACG TTTTCTGACCACACTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCCGATCGTTGGCATCGCGA ACTACGCCCAGAAAI 1 1CAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACCAGCACC GCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTGAATACTACGTTCCGGACTCTG GTTGGTTTCGATTACTGGGGCCAAGGCACCCTGGTG ACTGTTAGCTCA
M-C5.1	HCDR1	Seq. ID: 68	SYAIS
	HCDR2	Seq. ID: 69	GIVPIFGTANYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 70	VRYGYWDV
	LCDR1	Seq. ID: 71	RASQDIANWLN
	LCDR2	Seq. ID: 72	AASSLQS
	LCDR3	Seq. ID: 73	QQYISLPIT
	VL	Seq. ID: 74	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDIANWLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYISLPITFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 75	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAIW VRQAPGQGLEWMGGIVPIFGTANYAQKFQGRVTITAD ESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARVRYGYWDVWGQ GTLVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 76	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTGCTAACTGGCTGAAGTGG TACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATT AATCTACGCTGCTTCTTCTCTGCAAAGCGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACATCTCTCTGC CGATCACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 77	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTTTCTTCTTACGCTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCGTTCCGATCTTCGGCACTGCGA ACTACGCCCAGAAATTTACAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACCAGCACC GCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTGTTCGTTACGGCTACTGGGATG TTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
M-C5.2	HCDR1	Seq. ID: 78	SYAVH
	HCDR2	Seq. ID: 79	VISGRGGSTYYADSVKG

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR3	Seq. ID: 80	DHGYFDY
	LCDR1	Seq. ID: 81	RASQTISNHLG
	LCDR2	Seq. ID: 82	TASNLQS
	LCDR3	Seq. ID: 83	QQYSHSSYT
	VL	Seq. ID: 84	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQTISNHLGWYQ QKPGKAPKLLIYTASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQYSHSSYTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 85	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAVHW VRQAPGKGLEWVSVISGRGGSTYYADSVKGRFTISR NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDHGYFDYWGGQ TLVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 86	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGACTATTTCTAACCATCTGGGTTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACACTGCTTCTAACCTGCAAAGCGGCGTGCCG AGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCGATTT CACCTGACCATAGCTCTCTGCAACCGGAAGACTT TGCGACCTATTATTGCCAGCAGTACTCTCATTCTTCT TACACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA CGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 87	GAAGTGCAATTGCTGGAAAGCGGCGGTGGCCTGGT GCAGCCGGGTGGCAGCCTGCGTCTGAGCTGCGCG GCGTCCGGATTACCTTTTCTTACGCTGTTTATT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCAAAGGTCTCGAGTG GGTTTCCGTTATCTCTGGTCGTGGTGGTTCTACCTA CTATGCGGATAGCGTGAAAGGCCGCTTTACCATCA GCCGCGATAATTGAAAAACACCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGCGTGCGGAAGATACGGCCGTGTAT TATTGCGCGCGTGACCATGGTTACTTCGACTACTGG GGCCAAGGCACCCTGGTGACTGTTAGCTCA
M-C6.1	HCDR1	Seq. ID: 88	IYAI
	HCDR2	Seq. ID: 89	GIPEFGTANYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 90	SQIYTLSPKWFDF
	LCDR1	Seq. ID: 91	RASQDISNYLN
	LCDR2	Seq. ID: 92	DASNLQS
	LCDR3	Seq. ID: 93	LQYLQSPKT
	VL	Seq. ID: 94	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQDISNYLNWYQ QKPGKAPKLLIYDASNLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQYLQSPKTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 95	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSIYAIWV RQAPGQGLEWMGGIPEFGTANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARSQIYTLSPKWFDF WGQGTTLTVSS

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VL (ADN)	Seq. ID: 96	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTTCTAACTACCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACGACGCTTCTAACCTGCAAAGCGGCGTGCC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCTGCAGTACCTGCAGTCTC CGAAAACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG
	VH (ADN)	Seq. ID: 97	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAG CATCCGGAGGGACGTTTTCTATCTACGCTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCCGGAATTCGGCACTGCGA ACTACGCCCAGAAATTTCAAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACCAGCACC GCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTCTCAGATCTACACTCTGTCTTA CCCGAAATGGTTCGACTTCTGGGGCCAAGGCACCC TG GTGACTGTTAG CTCA
M-C6.2	HCDR1	Seq. ID: 98	SYAIS
	HCDR2	Seq. ID: 99	GIIPILGIANYAQKFQG
	HCDR3	Seq. ID: 100	SLPYRSDLYGFSRWSYHRVGMDV
	LCDR1	Seq. ID: 101	RASQDISNTLN
	LCDR2	Seq. ID: 102	AASTLQS
	LCDR3	Seq. ID: 103	QQVGSFPYT
	VL	Seq. ID: 104	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDISNTLNWYQ QKPGKAPKLLIYAASLTQSGVPSRFSGSGSDFTLTI SSLQPEDFATYYCQQVGSFPYTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 105	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGGTFSSYAISW VRQAPGQGLEWMGGIIPILGIANYAQKFQGRVTITADE STSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSLPYRSDLYGFSR WSYHRVGMDVWGQGTLLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 106	GATATCCAGATGACCCAGAGCCCCGAGCAGCCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCA GAGCCAGCCAGGACATTTCTAACTCTGAACTGGT ACCAGCAGAAACCGGGCAAAGCGCCGAAACTATTA ATCTACG CTG CTTCTACTCTG C AAAG CGG CGTG CC GAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGATCCGGCACCATT TCACCCTGACCATTAGCTCTCTGCAACCGGAAGACT TTGCGACCTATTATTGCCAGCAGGTTGGTTCTTTCC CGTACACCTTTGGCCAGGGCACGAAAGTTGAAATTA AACGTACG

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	VH (ADN)	Seq. ID: 107	CAGGTGCAATTGGTGCAGAGCGGTGCCGAAGTGAA AAAACCGGGCAGCAGCGTGAAAGTTAGCTGCAAAG CATCCGGAGGGACGTTTT CTTCTTACGCTATCTCTT GGGTGCGCCAGGCCCCGGGCCAGGGCCTCGAGTG GATGGGCGGTATCATCCCCGATCCTGGGCATCGCGA ACTACGCCCAGAAATTTTCAGGGCCGGGTGACCATT ACCGCCGATGAAAGCACCAGCACC GCCTATATGGA ACTGAGCAGCCTGCGCAGCGAAGATACGGCCGTGT ATTATTGCGCGCGTTCTCTGCCGTACCGTTCTGACC TGTACGGTTTTCTCTCGTTGGTCTTACCATCGTGTTG GTATGGATGTTTGGGGCCAAGGCACCCTGGTGA CT GTTAGCTCA
M-C4.4	HCDR1	Seq. ID: 119	FTFSSYAIS
	HCDR2	Seq. ID: 120	VSAISGSGGSTYYAESVKG
	HCDR3	Seq. ID: 121	YPYPGYFDL
	LCDR1	Seq. ID: 122	SGDKLGDKYAY
	LCDR2	Seq. ID: 123	LVIYQDSKRPS
	LCDR3	Seq. ID: 124	QTWVSSISAF
	VL	Seq. ID: 125	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDKLGDKYAYWYQQ KPGQSPVLVIYQDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTIS GTQAEDEADYYCQTWVSSISAFVFGGGTKLTVLGQ
	VH	Seq. ID: 126	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAISWV RQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYAESVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARYPYPGYFDLWGQ GTLTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 127	AGCTATGAACTGACCCAGCCGCCGAGCGTTAGCGT TAGCCCAGGCCAGACCGCCAGCATTACCTGTAGCG GCG AC AAAGTGG CG AC AAATACG CCTACTG GTAT CAGCAGAAACCGGGCCAGAGCCCCGGTGCTGGTTAT CTATCAGGATAGCAAACGCCCGAGCGGCATTCCAG AACGCTTTAGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCC ACCCTGACCATTAGCGGCACCCAGGCCGAAGACGA AGCCGATTATTACTGCCAGACTTGGGTTTCTTCTAT CTCTGCTTTCGTGTTTGGCGGCGGTACCAAGCTGA CCGTGCTGGGCCAG
	VH (ADN)	Seq. ID: 128	GAAGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGTGGCGGTCTGGT GCAGCCAGGTGGTAGCCTGCGCCTGAGCTGTGCC GCAAGCGGCTTTACCTTTAGCAGCTATGCCATTAGC TGGGTGCGCCAAGCACCAGGCAAAGGCCTGGAATG GGTGAGCGCCATTAGCGGCAGCGGTGGCAGCACC TATTATGCCGAGAGCGTGAAAGGTCGCTTTACCATT AGTCGCGATAACAGCAAAAACACCCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGCGGGCAGAAGATACCGCAGTTTA TTATTGCGCGCGTTACCCTTACCCTGGTTATTTCTGA CCTGTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTACTGTCTCGA GC
M-C4.5	HCDR1	Seq. ID: 129	DSVSSNSAAWN
	HCDR2	Seq. ID: 130	LGRTYYRSKWYNDYAVSVKS

(continuación)

Nº de ID		Seq. ID:	[aa] / ADN
	HCDR3	Seq. ID: 131	SAEPSYAYYHGFDY
	LCDR1	Seq. ID: 132	RASQGISSYLA
	LCDR2	Seq. ID: 133	LLIYAASLQSS
	LCDR3	Seq. ID: 134	QQRIFPQ
	VL	Seq. ID: 135	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQGISSYLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPEDFATYYCQQRIFPQTFGQGTKVEIKRT
	VH	Seq. ID: 136	QVQLQQSGPGLVKPSQTLSTCAISGDSVSSNSAAWN WIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWYNDYAVSVKSRITIN PDTSKNQFSLQLNSVTPEDTAVYYCARSAEPSYAYYH GFDYWGGQGLTVTVSS
	VL (ADN)	Seq. ID: 137	GATATTCAGCTGACCCAGAGCCCGAGCTTTCTGAG CGCCAGCGTGGGCGATCGCGTGACCATTACCTGCC GCGCCAGCCAGGGCATTAGCAGCTATCTGGCCTGG TATCAGCAGAAACCGGGCAAAGCCCCGAAACTGCT GATCTATGCCGCCAGCACCTGCAAAGCGGCGTGC CAAGCCGCTTTAGCGGCAGCGGTAGCGGCACCGA GTTC ACCCTG ACC ATT AG C AG CCTGC AACCG G AAG ACTTTGCCACCTATTATTGCCAGCAGCGTATCATCTT CCCGCAGACCTTCGGCCAGGGTACCAAAGTGAAA TCAAGCGGACC
	VH (ADN)	Seq. ID: 138	CAGGTGCAGCTGCAACAGAGCGGCCCCAGGCCTGG TTAAACCGAGCCAGACCCTGAGCCTGACCTGCGCC ATTAGCGGCGATAGCGTTAGCAGCAACAGCGCCGC CTGGAAGTGGATTGCGCCAGAGCCCGAGCCGCGGTC TGGAATGGCTGGGCGGCACCTATTATCGCAGCAAA TGGTACAACGATTACGCCGTTAGCGTGAAAAGCCG CATTACCATTAAACCCGGATACCAGCAAAAACAGTT CAGCCTGCAACTGAACAGCGTGACCCCGGAAGATA CCGCCGTGTATTACTGCGCGCGTAGCGCAGAGCCT AGCTACGCATACTATCACGGTTTTGACTATTGGGGC CAGGGCACCCCTGGTACTGTCTCGAGC

Listado de secuencias

<110> MorphoSys AG

<120> ANTICUERPOS ANTI-ESTAFILOCÓCICOS

5 <160> 138

<170> BiSSAP 1.2

<210> 1

<211> 840

<212> PRT

10 <213> *Staphylococcus aureus*

<220>

<223> MprF

<400> 1

Met	Asn	Gln	Glu	Val	Lys	Asn	Lys	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	Lys	Ile	Thr
1				5					10					15	
Phe	Ala	Thr	Ala	Leu	Phe	Ile	Phe	Val	Ala	Ile	Thr	Leu	Tyr	Arg	Glu
			20					25					30		
Leu	Ser	Gly	Ile	Asn	Phe	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Glu	Phe	Ser	Lys	Ile
		35					40					45			
Asn	Arg	Met	Ser	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Leu
	50					55					60				
Val	Ile	Leu	Ser	Met	Tyr	Asp	Val	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Leu	Lys	Met
65					70					75					80
Asp	Ile	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Leu	Arg	Val	Ser	Tyr	Ile	Ile	Asn	Ala
				85					90					95	
Leu	Asn	Ala	Ile	Val	Gly	Phe	Gly	Gly	Phe	Ile	Gly	Ala	Gly	Val	Arg
			100					105					110		
Ala	Met	Val	Tyr	Lys	Asn	Tyr	Thr	His	Asp	Lys	Lys	Lys	Leu	Val	His
		115					120					125			
Phe	Ile	Ser	Leu	Ile	Leu	Ile	Ser	Met	Leu	Thr	Gly	Leu	Ser	Leu	Leu
	130					135					140				
Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Phe	His	Val	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Ile	Leu	Asp
145					150					155					160
Lys	Ile	Thr	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Leu	Tyr	Val	Val	Ser	Phe	Phe	Leu
			165						170					175	
Pro	Leu	Phe	Ile	Ile	Tyr	Ser	Met	Val	Arg	Pro	Pro	Asp	Lys	Asn	Asn
		180						185					190		
Arg	Phe	Val	Gly	Leu	Tyr	Cys	Thr	Leu	Val	Ser	Cys	Val	Glu	Trp	Leu
		195					200					205			
Ala	Ala	Ala	Val	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Gly	Val	Ile	Val	Asp	Ala	His
	210					215					220				
Val	Ser	Phe	Met	Ser	Phe	Ile	Ala	Ile	Phe	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Ser
225					230					235					240
Gly	Leu	Val	Ser	Phe	Ile	Pro	Gly	Gly	Phe	Gly	Ala	Phe	Asp	Leu	Val
				245					250					255	
Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Pro	Glu	Glu	Lys	Val	Leu
			260					265					270		
Leu	Met	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Phe	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Val	Pro	Val	Ile
		275					280					285			
Ile	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	Ser	Phe	Glu	Phe	Gly	Thr	Ser	Ala	Lys	Lys
	290					295					300				
Tyr	Ile	Glu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ala	Lys	Asp	Val	Thr	Ser
305					310					315					320
Phe	Leu	Met	Ser	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ile	Ile	Ala	Lys	Ile	Pro	Ser	Leu
				325					330					335	
Ser	Leu	Ala	Ile	Leu	Val	Phe	Phe	Thr	Ser	Met	Ile	Phe	Phe	Val	Asn
			340					345						350	

Asn	Leu	Thr	Ile	Val	Tyr	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gly	Asn	His	Leu	Thr	355	360	365
Tyr	Tyr	Ile	Leu	Leu	Ala	Ile	His	Thr	Ser	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu	370	375	380
Leu	Asn	Val	Val	Gly	Ile	Tyr	Lys	Gln	Ser	Arg	Arg	Ala	Ile	Ile	Phe	385	390	395
Ala	Met	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Ile	Thr	Val	Ala	Thr	Phe	Phe	Thr	Tyr	405	410	415
Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Leu	Ala	Ile	Ile	Phe	Val	Leu	Leu	420	425	430
Ile	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Ala	Arg	Leu	Lys	Arg	Pro	Val	Arg	Met		435	440	445
Arg	Asn	Ile	Val	Ala	Met	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Phe	Ile	Leu	Tyr	Val	450	455	460
Asn	His	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Thr	Leu	Tyr	Ala	Leu	Asp	Ile	Tyr	Thr	465	470	475
Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Trp	Leu	Thr	Ile	485	490	495
Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr	500	505	510
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu	515	520	525
Ile	Ile	Asn	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser	530	535	540
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asn	Lys	Thr	Ala	Phe	Leu	Met	545	550	555
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly	565	570	575
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala	580	585	590
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His	595	600	605
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu	610	615	620
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg	625	630	635
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser	645	650	655
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu	660	665	670
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe	675	680	685
Ser	Val	Gly	Glu	Phe	Asn	Glu	Glu	Tyr	Leu	Ser	Lys	Ala	Pro	Ile	Gly	690	695	700
Val	Met	Arg	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Val	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Met	705	710	715
Pro	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Val	Asp	Leu	Ile	Arg	Trp	Leu	725	730	735
Pro	Glu	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Gly	Leu	Tyr	Leu	His	Met	Leu	740	745	750
Leu	Trp	Ser	Lys	Glu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Lys	Phe	Asn	Met	Gly	Met	Ala	755	760	765
Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Gly	Gln	Leu	His	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Arg	770	775	780
Leu	Ala	Gly	Arg	Val	Phe	Glu	His	Phe	Asn	Gly	Leu	Tyr	Arg	Phe	Gln	785	790	795
Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ser	Lys	Tyr	Asn	Pro	Asn	Trp	Glu	Pro	Arg	805	810	815
Phe	Leu	Val	Tyr	Arg	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Trp	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys	820	825	830
Val	Met	Arg	Val	Ile	Arg	His	Lys									835	840	

<211> 19
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <220>
 5 <223> Bucle 1
 <400> 2
 Glu Leu Ser Gly Ile Asn Phe Lys Asp Thr Leu Val Glu Phe Ser Lys
 1 5 10 15
 Ile Asn Arg
 <210> 3
 <211> 14
 10 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <220>
 <223> Bucle 2
 <400> 3
 Tyr Lys Asn Tyr Thr His Asp Lys Lys Lys Leu Val His Phe
 1 5 10
 15
 <210> 4
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 20 <220>
 <223> Bucle 3
 <400> 4
 Ser Met Val Arg Pro Pro Asp Lys Asn Asn Arg Phe Val Gly
 1 5 10
 25
 <210> 5
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <220>
 <223> Bucle 4
 30 <400> 5
 Leu Gly Phe Lys Thr Leu Gly Val Pro Glu Glu Lys Val
 1 5 10
 <210> 6
 <211> 10
 <212> PRT
 35 <213> *Staphylococcus aureus*
 <220>
 <223> Bucle 5
 <400> 6
 Asp Ala Leu Tyr Asp Gly Asn His Leu Thr
 1 5 10
 40 <210> 7
 <211> 13

<212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*
 <220>
 <223> Bucle 6
 5 <400> 7
 Asp Ile Tyr Thr Ile Glu Met His Thr Ser Val Leu Arg
 1 5 10
 <210> 8
 <211> 10
 <212> PRT
 10 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> ML-1 HCDR1
 <400> 8
 Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr Ala Ile His
 1 5 10
 15 <210> 9
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 20 <223> ML1 HCDR2
 <400> 9
 Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 10
 <211> 13
 25 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> ML1 HCDR3
 <400> 10
 Asp Gln Tyr Thr Tyr Asp Tyr Tyr Arg Ala Phe Asp Tyr
 1 5 10
 30 <210> 11
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 35 <220>
 <223> ML1 LCDR1
 <400> 11
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Asp Asn Leu Ala
 1 5 10
 40 <210> 12
 <211> 7
 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> ML1 LCDR2

<400> 12

5 Gly Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

<210> 13

<211>9

<212> PRT

<213> construcción sintética

10 <220>

<223> ML1 LCDR3

<400> 13

Gln Gln Tyr Asp His Ser Pro Arg Thr
1 5

15 <210> 14

<211> 109

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> ML1 VL

20 <400> 14

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

<210> 15

<211> 122

<212> PRT

25 <213> construcción sintética

<220>

<223> ML1 VH

<400> 15

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Asn Ser Tyr
 20 25 30
 Ala Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45
 Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Gln Tyr Thr Tyr Asp Tyr Tyr Arg Ala Phe Asp Tyr Trp
 100 105 110
 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 16
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

<220>
 <221> fuente
 <222> 1..327
 <223> /mol_type="unassigned ADN" /note="ML1 VL" /organism="synthetic construct"

<400> 16
 gatatcgtgc tgaccagag cccggcgacc ctgagcctga gcccggtga acgtgccacc 60
 ctgagctgca gagcgagcca gtctgttcgt gacaacctgg cttggtacca gcagaaaccg 120
 ggccaggccc cgcgtctatt aatctacggt gcttctaacc gtgcgaccgg cattccggcg 180
 cgttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagcag cctggaaccg 240
 gaagactttg cgggtgtatta ttgccagcag tacgaccatt ctccgcgtac ctttggccag 300
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 17
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

<220>
 <221> fuente
 <222> 1..366
 <223> /mol_type="unassigned ADN" /note="ML1 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 17

ES 2 758 950 T3

```

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt      60
agctgcaaag catccggagg gacgtttaac tcttacgcta tccattgggt gcgccaggcc      120
ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcat cgcgaactac      180
gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat      240
atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaccag      300
tacacttacg actactaccg tgctttcgat tactggggcc aaggcaccct ggtgactgtt      360
agctca                                          366

```

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> ML4 HCDR1

<400> 18

```

Ser Tyr Ala Met Ser
1           5

```

10 <210> 19

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

15 <223> ML4 HCDR2

<400> 19

```

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

```

<210> 20

<211> 12

20 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> ML4 HCDR3

<400> 20

```

Thr Ala Thr Ser Gly Ser Arg Gly Tyr Phe Asp Tyr
1           5           10

```

25

<210> 21

<211> 11

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

30 <223> ML4 LCDR1

<400> 21

```

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Trp Leu Asn
1           5           10

```

<210> 22
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

5 <220>
 <223> ML4 LCDR2
 <400> 22

Gly Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5

10 <210> 23
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> ML4 LCDR3

15 <400> 23

Gln Gln His Tyr Thr Ser Pro Val Thr
 1 5

20 <210> 24
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> ML4 VL

<400> 24

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

25 <210> 25
 <211> 121
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> ML4 VH

30 <400> 25

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

<210> 26

<211> 327

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..327

<223> /mol_type="unassigned ADN" /note="ML4 VL" /organism="synthetic construct"

10

<400> 26

gatatccaga	tgaccagag	cccgagcagc	ctgagcgcca	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
attacctgca	gagccagcca	ggacatttct	tcttggctga	actggtacca	gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc	cgaaactatt	aatcttcggt	gcttctactc	tgcaaagcgg	cgtgccgagc	180
cgcttttagcg	gcagcggatc	cggcaccgat	ttcaccctga	ccattagctc	tctgcaaccg	240
gaagactttg	cgacctatta	ttgccagcag	cattacactt	ctccggttac	ctttggccag	300
ggcacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

<210> 27

<211> 363

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..363

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="ML4 VH" /organism="synthetic construct"

20

<400> 27

ES 2 758 950 T3

```

gaagtgcaat tgctggaaag cggcggtggc ctggtgcagc cgggtggcag cctgcgtctg      60
agctgcgcgg cgtccggatt cacctttcgt tcttacgcta tgtcttgggt gcgccaggcc      120
ccggggcaaa gtctcgagtg ggtttccatt atctcttacg acggttcttc tacctactat      180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatc agccgcgata attcgaaaaa caccctgtat      240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtactgct      300
acttctggtt ctcgtggtta cttcgattac tggggccaag gcaccctggt gactgttagc      360
tca                                                                           363

```

<210> 28

<211> 5

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC1 HCDR1

<400> 28

```

Ser Tyr Ala Met Asn
1           5

```

10 <210> 29

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

15 <223> MC1 HCDR2

<400> 29

```

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

```

<210> 30

<211> 9

20 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC1 HCDR3

<400> 30

```

Glu Ser Tyr Tyr Ile Gly Trp Asp Tyr
1           5

```

25

<210> 31

<211> 12

<212> PRT

<213> construcción sintética

30 <220>

<223> MC1 LCDR1

<400> 31

ES 2 758 950 T3

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 32

<211> 7

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC1 LCDR2

<400> 32

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

10 <210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

15 <223> MC1 LCDR3

<400> 33

Leu Gln Tyr Gly His Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 34

<211> 110

20 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC1 VL

<400> 34

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

25

<210> 35

<211> 118

<212> PRT

<213> construcción sintética

30 <220>

<223> MC1 VH

<400> 35

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

<210> 36

<211> 330

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..330

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC1 VL" /organism="synthetic construct"

10

<400> 36

gatatcgtgc	tgacccagag	cccggcgacc	ctgagcctga	gcccggtga	acgtgccacc	60
ctgagctgca	gagcgagcca	gcgtgtttct	tcttctttcc	tggttggtta	ccagcagaaa	120
ccgggccagg	ccccgcgtct	attaatctac	ctggcttcta	accgtgacac	cggcattccg	180
gcgcgtttta	gcggcagcgg	atccggcacc	gatttcaccc	tgaccattag	cagcctggaa	240
ccggaagact	ttgcggtgta	ttattgcctg	cagtacggtc	attaccgcgc	gacctttggc	300
cagggcacga	aagttgaaat	taaacgtacg				330

<210> 37

<211> 354

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..354

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC1 VH" /organism="synthetic construct"

20

<400> 37

ES 2 758 950 T3

caggtgcaat tgctggaaag cggcgggtggc ctggtgcagc cgggtggcag cctgcgtctg 60
agctgcgcgg cgtccggatt caccttttct tcttacgcta tgaactgggt gcgccaggcc 120
ccgggcaaag gtctcgagtg ggtttccgtt atctcttctg acggttctga cacctactat 180
gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatc agccgcgata attcgaaaaa caccctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaatct 300
tactacatcg gttgggatta ctggggccaa ggcaccctgg tgactgtag ctca 354

<210> 38

<211> 5

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC41 HCDR1

<400> 38

Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5

10 <210> 39

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

15 <223> MC41 HCDR2

<400> 39

Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Met Ala Thr Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 40

<211> 7

20 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC41 HCDR3

<400> 40

Ser Leu Phe Gly Arg Ala Tyr
1 5

25

<210> 41

<211> 11

<212> PRT

<213> construcción sintética

30 <220>

<223> MC41 LCDR1

<400> 41

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Phe Leu Ala
1 5 10

<210> 42

<211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 5 <223> MC41 LCDR2
 <400> 42

 Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 43
 <211> 9
 10 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC41 LCDR3
 <400> 43

 Leu Gln Ala Asp Ser Thr Ser Tyr Thr
 1 5
 15

 <210> 44
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 20 <220>
 <223> MC41 VL
 <400> 44

 Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1 5 10 15
 Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Phe
 20 25 30

 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ala Asp Ser Thr Ser Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
 100 105

 <210> 45
 25 <211> 116
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC41 VH

 30 <400> 45

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

<210> 46

<211> 327

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..327

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC41 VL" /organism="synthetic construct"

10

<400> 46

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc	60
attacctgca gagccagcca gtctatttct tctttcctgg cttggtacca gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc	180
cgctttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg	240
gaagactttg cgacctatta ttgcctgcag gctgactcta cttcttacac ctttggccag	300
ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg	327

<210> 47

<211> 348

<212> ADN

15 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..348

20 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC41 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 47

ES 2 758 950 T3

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60
 agctgcaaag catccggagg gacgtttaac tcttacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120
 ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcttcggcat ggcgacttac 180
 gccagaaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240
 atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttctctg 300
 ttcggtcgtg cttactgggg ccaaggcacc ctggtgactg ttagctca 348

<210> 48

<211>5

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC42 HCDR1

<400> 48

Ser Tyr Ala Met His
 1 5

10 <210> 49

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

15 <223> MC42 HCDR2

<400> 49

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

<210> 50

<211>5

20 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC42 HCDR3

<400> 50

Gly Gly Leu Asp Val
 1 5

25

<210> 51

<211> 11

<212> PRT

<213> construcción sintética

30 <220>

<223> MC42 LCDR1

<400> 51

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Lys Tyr Leu Asn
 1 5 10

<210> 52
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

5 <220>
 <223> MC42 LCDR2
 <400> 52

Ala Ala Ser Arg Leu Gln Ser
 1 5

10 <210> 53
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> MC42 LCDR3

15 <400> 53

Gln Gln Gly Asp Ser Thr Pro Phe Thr
 1 5

<210> 54
 <211> 109
 <212> PRT
 20 <213> construcción sintética

<220>
 <223> MC42 VL

<400> 54

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

25 <210> 55
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 30 <223> MC42 VH

<400> 55

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

<210> 56

<211> 327

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..327

10 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC42 VL" /organism="synthetic construct"

<400> 56

gatatccaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcca	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
attacctgca	gagccagcca	ggacatttct	aaatacctga	actggtacca	gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc	cgaaactatt	aatctacgct	gcttctcgtc	tgcaaagcgg	cgtgccgagc	180
cgttttagcg	gcagcggatc	cggcaccgat	ttcaccctga	ccattagctc	tctgcaaccg	240
gaagactttg	cgacctatta	ttgccagcag	ggtgactcta	ctccgttcac	ctttggccag	300
ggcacgaaag	ttgaaattaa	acgtacg				327

<210> 57

<211> 342

<212> ADN

15 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..342

20 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC42 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 57

gaagtgcaat	tgctggaaag	cggcgggtggc	ctggtgcagc	cgggtggcag	cctgcgtctg	60
agctgcgcgg	cgtccggatt	caccttttct	tcttacgcta	tgcatggggt	gcgccaggcc	120
ccggggcaaag	gtctcgagtg	ggtttccggt	atctcttctg	ttggttcttc	tacctactat	180
gcggatagcg	tgaaaggccg	ctttaccatc	agccgcgata	attcgaaaaa	caccctgtat	240
ctgcaaatga	acagcctgcg	tgcggaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtgggtggt	300
ctggacgttt	ggggccaagg	caccctggtg	actgttagct	ca		342

<210> 58
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 5 <220>
 <223> MC43 HCDR1
 <400> 58

 Asp His Thr Ile Ser
 1 5
 10 <210> 59
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC43 HCDR2
 15 <400> 59

 Gly Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly
 20 <210> 60
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC43 HCDR3
 <400> 60

 Glu Tyr Tyr Val Pro Asp Ser Gly Trp Phe Asp Tyr
 1 5 10
 25 <210> 61
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 30 <223> MC43 LCDR1
 <400> 61

 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asp Tyr Leu Val
 1 5 10
 35 <210> 62
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC43 LCDR2
 <400> 62

 Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5
 40 <210> 63

<211>8
<212> PRT
<213> construcción sintética

<220>
5 <223> MC43 LCDR3
<400> 63

Gln Gln Tyr Tyr His Tyr Arg Thr
1 5

<210> 64
<211> 108
10 <212> PRT
<213> construcción sintética

<220>
<223> MC43 VL

<400> 64

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

<210> 65
<211> 121
<212> PRT
<213> construcción sintética

20 <220>
<223> MC43 VH

<400> 65

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Thr Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Val Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Tyr Tyr Val Pro Asp Ser Gly Trp Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66
 <211> 324
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

5 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..324
 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC43 VL" /organism="synthetic construct"

10 <400> 66

gatatccaga	tgacccagag	cccgagcagc	ctgagcgcca	gcgtgggcga	tcgcgtgacc	60
attacctgca	gagccagcca	ggacatttct	gactacctgg	tttggtacca	gcagaaaccg	120
ggcaaagcgc	cgaaactatt	aatctacgac	gcttctaacc	tgcaaagcgg	cgtgccgagc	180
cgttttagcg	gcagcggatc	cggcaccgat	ttcaccctga	ccattagctc	tctgcaaccg	240
gaagactttg	cgacctatta	ttgccagcag	tactaccatt	accgtacctt	tggccagggc	300
acgaaagttg	aaattaaacg	tacg				324

<210> 67
 <211> 363
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

15 <220>
 <221> fuente
 <222> 1..363
 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC43 VH" /organism="synthetic construct"

20 <400> 67

caggtgcaat	tggtgcagag	cggtgccgaa	gtgaaaaaac	cgggcagcag	cgtgaaagtt	60
agctgcaaag	catccggagg	gacgttttct	gaccacacta	tctcttgggt	gcgccaggcc	120
ccgggccagg	gcctcgagtg	gatgggcggt	atcatcccga	tcgttggcat	cgcgaactac	180
gcccagaaat	ttcagggccg	ggtgaccatt	accgccgatg	aaagcaccag	caccgcctat	240
atggaactga	gcagcctgcg	cagcgaagat	acggccgtgt	attattgcgc	gcgtgaatac	300
tacgttccgg	actctggttg	gttcgattac	tggggccaag	gcaccctggt	gactgttagc	360
tca						363

<210> 68
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

25 <220>
 <223> MC51 HCDR1

30 <400> 68

	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser
	1				5

<210> 69
 <211> 17

<212> PRT
<213> construcción sintética

<220>
<223> MC51 HCDR2

5 <400> 69

Gly Ile Val Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> construcción sintética

<220>
<223> MC51 HCDR3

<400> 70

Val Arg Tyr Gly Tyr Trp Asp Val
1 5

15 <210> 71
<211 > 11
<212> PRT
<213> construcción sintética

20 <220>
<223> MC51 LCDR1

<400> 71

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ala Asn Trp Leu Asn
1 5 10

25 <210> 72
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
<223> MC51 LCDR2

<400> 72

30 Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 73
<211> 9
<212> PRT
<213> construcción sintética

35 <220>
<223> MC51 LCDR3

<400> 73

Gln Gln Tyr Ile Ser Leu Pro Ile Thr
1 5

40 <210> 74
 <211> 109
 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC51 VL

<400> 74

```

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

```

5

<210> 75

<211> 117

<212> PRT

<213> construcción sintética

10

<220>

<223> MC51 VH

<400> 75

```

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

```

15

<210> 76

<211> 327

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

20

<222> 1..327

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC51 VL" /organism="synthetic construct"

<400> 76

ES 2 758 950 T3

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60
 attacctgca gagccagcca ggacattgct aactggctga actggtacca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgct gcttcttctc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tacatctctc tgccgatcac ctttggccag 300
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 77

<211> 351

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..351

10 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC51 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 77

caggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60
 agctgcaaag catccggagg gacgttttct tcttacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120
 ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcgttccga tcttcggcac tgcgaaactac 180
 gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240
 atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgttcgt 300
 tacggctact gggatgtttg gggccaaggc accctggtga ctgtagctc a 351

<210> 78

<211> 5

15 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC52 HCDR1

<400> 78

Ser Tyr Ala Val His

1 5

20

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

25 <220>

<223> MC52 HCDR2

<400> 79

Val Ile Ser Gly Arg Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 5 <223> MC52 HCDR3
 <400> 80

Asp His Gly Tyr Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 81
 <211> 11
 10 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC52 LCDR1
 <400> 81

Arg Ala Ser Gln Thr Ile Ser Asn His Leu Gly
 1 5 10

15 <210> 82
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 20 <220>
 <223> MC52 LCDR2
 <400> 82

Thr Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

25 <210> 83
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC52 LCDR3
 30 <400> 83

Gln Gln Tyr Ser His Ser Ser Tyr Thr
 1 5

35 <210> 84
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC52 VL
 <400> 84

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

<210> 85

<211> 116

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC52 VH

<400> 85

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

10 <210> 86

<211> 327

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..327

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC52 VL" /organism="synthetic construct"

<400> 86

ES 2 758 950 T3

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60
 attacctgca gagccagcca gactatttct aaccatctgg gttggtacca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacact gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag tactctcatt cttcttacac ctttggccag 300
 ggcacgaaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 87

<211> 348

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..348

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC52 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 87

gaagtgcaat tgctggaaaag cggcgggtggc ctggtgcagc cgggtggcag cctgcgtctg 60
 agctgcgcgg cgtccggatt caccttttct tcttacgctg ttcattgggt gcgccaggcc 120
 ccgggcaaag gtctcgagtg ggtttccgtt atctctggtc gtggtggttc tacctactat 180
 gcggatagcg tgaaaggccg ctttaccatc agccgcgata attcgaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg tgcggaagat acggccgtgt attattgcgc gcgtgaccat 300
 ggttacttcg actactgggg ccaaggcacc ctggtgactg ttagctca 348

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC61 HCDR1

<400> 88

Ile Tyr Ala Ile Ser

1

5

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC61 HCDR2

<400> 89

Gly Ile Ile Pro Glu Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 90

<211> 14

<212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC61 HCDR3

 5 <400> 90

 Ser Gln Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Pro Lys Trp Phe Asp Phe
 1 5 10

 <210> 91
 <211 > 11
 <212> PRT
 10 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC61 LCDR1

 <400> 91

 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
 1 5 10

 15 <210> 92
 <211>7
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 20 <223> MC61 LCDR2

 <400> 92

 Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser
 1 5

 <210> 93
 <211>9
 25 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 <220>
 <223> MC61 LCDR3

 <400> 93

 Leu Gln Tyr Leu Gln Ser Pro Lys Thr
 1 5

 30 <210> 94
 <211 > 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

 35 <220>
 <223> MC61 VL

 <400> 94

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1      5      10      15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
      20      25      30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
      35      40      45
Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
      50      55      60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65      70      75      80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Leu Gln Ser Pro Lys
      85      90      95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
      100      105

```

<210> 95
 <211> 123
 <212> PRT
 5 <213> construcción sintética

<220>
 <223> MC61 VH
 <400> 95

```

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

```

10 <210> 96
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

<220>
 15 <221> fuente
 <222> 1..327
 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC61 VL" /organism="synthetic construct"
 <400> 96

ES 2 758 950 T3

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgcgtgacc 60
 attacctgca gagccagcca ggacatttct aactacctga actggtacca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgac gcttctaacc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240
 gaagactttg cgacctatta ttgcctgcag tacctgcagt ctccgaaaac ctttggccag 300
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 97

<211> 369

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..369

10 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC61 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 97

caggtgcaat tggcgcagag cggcgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60
 agctgcaaag catccggagg gacgttttct atctacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120
 ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccg aattcggcac tgcgaactac 180
 gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240
 atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttctcag 300
 atctacactc tgtcttaccg gaaatggttc gacttctggg gccaaaggcac cctggtgact 360
 gttagctca 369

<210> 98

<211> 5

15 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> MC62 HCDR1

<400> 98

Ser Tyr Ala Ile Ser
 1 5

20

<210> 99

<211> 17

<212> PRT

<213> construcción sintética

25

<220>

<223> MC62 HCDR2

<400> 99

Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
 1 5 10 15
 Gly

<210> 100
 <211> 23
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 5 <220>
 <223> MC62 HCDR3
 <400> 100

 Ser Leu Pro Tyr Arg Ser Asp Leu Tyr Gly Phe Ser Arg Trp Ser Tyr
 1 5 10 15
 His Arg Val Gly Met Asp Val
 20
 10 <210> 101
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC62 LCDR1
 15 <400> 101

 Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Thr Leu Asn
 1 5 10
 <210> 102
 <211> 7
 <212> PRT
 20 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC62 LCDR2
 <400> 102

 Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5
 25 <210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 30 <223> MC62 LCDR3
 <400> 103

 Gln Gln Val Gly Ser Phe Pro Tyr Thr
 1 5
 35 <210> 104
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> MC62 VL
 <400> 104

```

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

```

100

105

<210> 105

<211> 132

<212> PRT

5 <213> construcción sintética

<220>

<223> MC62 VH

<400> 105

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1      5      10      15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
      20      25      30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
      35      40      45
Gly Gly Ile Ile Pro Ile Leu Gly Ile Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
      50      55      60
Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65      70      75      80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
      85      90      95
Ala Arg Ser Leu Pro Tyr Arg Ser Asp Leu Tyr Gly Phe Ser Arg Trp
      100      105      110
Ser Tyr His Arg Val Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
      115      120      125
Thr Val Ser Ser
      130

```

10 <210> 106

<211> 327

<212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

15 <221> fuente

<222> 1..327

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC62 VL" /organism="synthetic construct"

<400> 106

ES 2 758 950 T3

gatatccaga tgacccagag cccgagcagc ctgagcgcca gcgtgggcga tcgctgacc 60
 attacctgca gagccagcca ggacatttct aacactctga actggtacca gcagaaaccg 120
 ggcaaagcgc cgaaactatt aatctacgct gcttctactc tgcaaagcgg cgtgccgagc 180
 cgcttttagcg gcagcggatc cggcaccgat ttcaccctga ccattagctc tctgcaaccg 240
 gaagactttg cgacctatta ttgccagcag gttgggttctt tcccgtacac ctttggccag 300
 ggcacgaaag ttgaaattaa acgtacg 327

<210> 107

<211> 396

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..396

10 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="MC62 VH" /organism="synthetic construct"

<400> 107

cagggtgcaat tgggtgcagag cgggtgccgaa gtgaaaaaac cgggcagcag cgtgaaagtt 60
 agctgcaaag catccggagg gacgttttct tcttacgcta tctcttgggt gcgccaggcc 120
 ccggggccagg gcctcgagtg gatgggcggt atcatcccga tcctgggcat cgcgaactac 180
 gcccagaaat ttcagggccg ggtgaccatt accgccgatg aaagcaccag caccgcctat 240
 atggaactga gcagcctgcg cagcgaagat acggccgtgt attattgcgc gcgttctctg 300
 ccgtaccgtt ctgacctgta cggtttctct cgttggtctt accatcgtgt tggatatggat 360
 gtttggggcc aaggcaccct ggtgactgtt agctca 396

<210> 108

<211> 20

15 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> Pep1

<400> 108

Cys Glu Leu Ser Gly Ile Asn Phe Lys Asp Thr Leu Val Glu Phe Ser
 1 5 10 15
 Lys Ile Asn Arg
 20

20

<210> 109

<211> 15

<212> PRT

<213> construcción sintética

25 <220>

<223> Pep2

<400> 109

ES 2 758 950 T3

		Cys	Tyr	Lys	Asn	Tyr	Thr	His	Asp	Lys	Lys	Lys	Leu	Val	His	Phe
		1				5					10					15
	<210>	110														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
5	<213>	construcción sintética														
	<220>															
	<223>	Pep3														
	<400>	110														
		Cys	Ser	Met	Val	Arg	Pro	Pro	Asp	Lys	Asn	Asn	Arg	Phe	Val	Gly
		1				5					10					15
	<210>	111														
	<211>	15														
	<212>	PRT														
	<213>	construcción sintética														
	<220>															
10	<223>	Pep4														
	<400>	111														
		Cys	Gly	Leu	Gly	Phe	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Pro	Glu	Glu	Lys	Val
		1				5					10					15
	<210>	112														
	<211>	13														
	<212>	PRT														
	<213>	construcción sintética														
	<220>															
	<223>	Pep5														
	<400>	112														
		Cys	Gly	Gly	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gly	Asn	His	Leu	Thr		
		1				5					10					
	<210>	113														
	<211>	14														
	<212>	PRT														
	<213>	construcción sintética														
	<220>															
	<223>	Pep6														
	<400>	113														
		Cys	Asp	Ile	Tyr	Thr	Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	
		1				5					10					
	<210>	114														
	<211>	840														
	<212>	PRT														
	<213>	<i>Staphylococcus aureus</i>														
	<220>															
	<223>	MRSA252														
	<400>	114														

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

Pro	Leu	Phe	Ile	Ile	Tyr	Ser	Met	Val	Arg	Pro	Pro	Asp	Lys	Asn	Asn
			180					185					190		
Arg	Tyr	Val	Gly	Leu	Tyr	Cys	Thr	Leu	Val	Ser	Cys	Val	Glu	Trp	Leu
		195					200					205			
Ala	Ala	Ala	Val	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Gly	Val	Ile	Val	Asp	Val	His
	210						215				220				
Val	Ser	Phe	Met	Ser	Phe	Ile	Ala	Ile	Phe	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Ser
225					230					235					240
Gly	Leu	Val	Ser	Phe	Ile	Pro	Gly	Gly	Phe	Gly	Ala	Phe	Asp	Leu	Val
				245					250					255	
Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Pro	Glu	Glu	Lys	Val	Leu
			260					265					270		
Leu	Met	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Phe	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Val	Pro	Val	Ile
		275					280					285			
Ile	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	Ser	Phe	Glu	Phe	Gly	Thr	Ser	Ala	Lys	Lys
	290					295					300				
Tyr	Ile	Glu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ala	Lys	Asp	Val	Thr	Ser
305					310					315					320
Phe	Leu	Met	Ser	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ile	Ile	Ala	Lys	Ile	Pro	Ser	Leu
				325					330					335	
Ser	Leu	Ala	Ile	Leu	Val	Phe	Phe	Thr	Ser	Met	Ile	Phe	Phe	Val	Asn
			340					345					350		
Asn	Leu	Thr	Ile	Val	Tyr	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gly	Asn	His	Leu	Thr
		355					360					365			
Tyr	Tyr	Leu	Leu	Leu	Ala	Ile	His	Thr	Ser	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu
	370					375					380				
Leu	Asn	Val	Val	Gly	Ile	Tyr	Lys	Gln	Ser	Arg	Arg	Ala	Ile	Ile	Tyr
385					390					395					400
Ala	Met	Ile	Ser	Ile	Ile	Leu	Ile	Ile	Val	Ala	Thr	Leu	Phe	Thr	Tyr
				405					410					415	
Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Leu	Val	Ile	Ile	Phe	Ala	Leu	Leu
			420					425					430		
Ile	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys	Arg	Pro	Ile	Arg	Met
		435					440					445			
Arg	Asn	Leu	Val	Ala	Met	Leu	Leu	Phe	Ser	Ile	Phe	Ile	Leu	Tyr	Ile
	450					455					460				
Asn	His	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Thr	Phe	Tyr	Ala	Leu	Asp	Val	Tyr	Thr
465					470					475					480
Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Lys	Tyr	Tyr	Phe	Trp	Ile	Thr	Ile
				485					490					495	
Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Val	Gly	Ala	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr
			500					505					510		
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Asn	Ile	Glu	Glu	Cys	Glu	Glu
		515					520					525			
Ile	Ile	Asp	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser
	530					535					540				
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asp	Lys	Asn	Ala	Phe	Leu	Met
545					550					555					560
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Ile	Gly
				565					570					575	
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala
			580				585						590		
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His
		595					600					605			
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu
	610					615					620				
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg
625					630					635					640
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser
				645					650					655	
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu
			660					665					670		
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe

```

        675                680                685
Ser Val Gly Gln Phe Asn Glu Thr Tyr Leu Ser Lys Ala Pro Ile Gly
690                695                700
Val Met Arg Asn Glu Asn Asn Glu Val Ile Ala Phe Cys Ser Leu Met
705                710                715                720
Pro Thr Tyr Phe Asn Asp Ala Ile Ser Val Asp Leu Ile Arg Trp Leu
725                730                735
Pro Glu Leu Asp Leu Pro Leu Met Asp Gly Leu Tyr Leu His Met Leu
740                745                750
Leu Trp Ser Lys Glu Gln Gly Tyr Thr Lys Phe Asn Met Gly Met Ala
755                760                765
Thr Leu Ser Asn Val Gly Gln Leu His Tyr Ser Tyr Leu Arg Glu Arg
770                775                780
Leu Ala Gly Arg Val Phe Glu His Phe Asn Gly Leu Tyr Arg Phe Gln
785                790                795                800
Gly Leu Arg Arg Tyr Lys Ser Lys Tyr Asn Pro Asn Trp Glu Pro Arg
805                810                815
Phe Leu Val Tyr Arg Lys Asp Asn Ser Leu Trp Glu Ser Leu Ser Lys
820                825                830
Val Met Arg Val Ile Arg His Lys
835                840

```

<210> 115

<211> 840

<212> PRT

5 <213> *Staphylococcus aureus*

<220>

<223> MSSA479

<400> 115

```

Met Asn Gln Glu Val Lys Asn Lys Ile Phe Ser Ile Leu Lys Ile Thr
1                5                10                15
Phe Ala Thr Ala Leu Phe Ile Phe Val Val Ile Thr Leu Tyr Arg Glu
20                25                30
Leu Ser Gly Ile Asn Phe Lys Asp Thr Leu Val Glu Phe Ser Lys Ile
35                40                45
Asn Arg Met Ser Leu Val Leu Leu Phe Ile Gly Gly Gly Ala Ser Leu
50                55                60
Val Ile Leu Ser Met Tyr Asp Val Ile Leu Ser Arg Ala Leu Lys Met
65                70                75                80
Asp Ile Ser Leu Gly Lys Val Leu Arg Val Ser Tyr Ile Ile Asn Ala
85                90                95
Leu Asn Ala Ile Val Gly Phe Gly Gly Phe Ile Gly Ala Gly Val Arg
100               105               110
Ala Met Val Tyr Lys Asn Tyr Thr His Asp Lys Lys Lys Leu Val His
115               120               125
Phe Ile Ser Leu Ile Leu Ile Ser Met Leu Thr Gly Leu Ser Leu Leu
130               135               140
Ser Leu Leu Ile Val Phe His Val Phe Asp Ala Ser Leu Ile Leu Asp
145               150               155               160
Lys Ile Thr Trp Val Arg Trp Val Leu Tyr Val Val Ser Phe Phe Leu
165               170               175
Pro Leu Phe Ile Tyr Ser Met Val Arg Pro Pro Asp Lys Asn Asn
180               185               190
Arg Phe Val Gly Leu Tyr Cys Thr Leu Val Ser Cys Val Glu Trp Leu
195               200               205
Ala Ala Ala Val Val Leu Tyr Phe Cys Gly Val Ile Val Asp Ala His
210               215               220
Val Ser Phe Met Ser Phe Ile Ala Ile Phe Ile Ile Ala Ala Leu Ser
225               230               235               240
Gly Leu Val Ser Phe Ile Pro Gly Gly Phe Gly Ala Phe Asp Leu Val
245               250               255

```

Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Pro	Glu	Glu	Lys	Val	Leu
			260					265					270		
Leu	Met	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Phe	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Val	Pro	Val	Ile
		275					280					285			
Ile	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	Ser	Phe	Glu	Phe	Gly	Thr	Ser	Ala	Lys	Lys
	290					295					300				
Tyr	Ile	Glu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ala	Lys	Asp	Val	Thr	Ser
305					310					315					320
Phe	Leu	Met	Ser	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ile	Ile	Ala	Lys	Ile	Pro	Ser	Leu
				325					330					335	
Ser	Leu	Ala	Ile	Leu	Val	Phe	Phe	Thr	Ser	Met	Ile	Phe	Phe	Val	Asn
			340					345					350		
Asn	Leu	Thr	Ile	Val	Tyr	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gly	Asn	His	Leu	Thr
		355					360					365			
Tyr	Tyr	Ile	Leu	Leu	Ala	Ile	His	Thr	Ser	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu
	370					375					380				
Leu	Asn	Val	Val	Gly	Ile	Tyr	Lys	Gln	Ser	Arg	Arg	Ala	Ile	Ile	Phe
385						390				395					400
Ala	Met	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Ile	Thr	Val	Ala	Thr	Phe	Phe	Thr	Tyr
				405					410					415	
Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Leu	Ala	Ile	Ile	Phe	Val	Leu	Leu
			420					425					430		
Ile	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys	Arg	Pro	Val	Arg	Met
		435				440						445			
Arg	Asn	Ile	Val	Ala	Met	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Phe	Ile	Leu	Tyr	Val
	450					455					460				
Asn	His	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Thr	Leu	Tyr	Ala	Leu	Asp	Ile	Tyr	Thr
465					470					475					480
Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Trp	Leu	Thr	Ile
				485					490					495	
Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr
			500					505					510		
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu
		515					520					525			
Ile	Ile	Asn	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser
	530					535					540				
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asn	Lys	Thr	Ala	Phe	Leu	Met
545					550					555					560
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly
				565					570					575	
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala
			580					585					590		
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His
		595					600					605			
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu
	610					615					620				
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg
625					630					635					640
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser
				645					650					655	
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu
			660					665					670		
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe
		675					680					685			
Ser	Val	Gly	Gln	Phe	Asn	Glu	Glu	Tyr	Leu	Ser	Lys	Ala	Pro	Ile	Gly
	690					695					700				
Val	Met	Arg	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Val	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Met
705					710					715					720
Pro	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Val	Asp	Leu	Ile	Arg	Trp	Leu
				725					730					735	
Pro	Glu	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Gly	Leu	Tyr	Leu	His	Met	Leu
			740					745					750		
Leu	Trp	Ser	Lys	Glu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Lys	Phe	Asn	Met	Gly	Met	Ala

			755					760						765					
Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Gly	Gln	Leu	His	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Arg				
	770					775					780								
Leu	Ala	Gly	Arg	Val	Phe	Glu	His	Phe	Asn	Gly	Leu	Tyr	Arg	Phe	Gln				
785					790					795					800				
Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ser	Lys	Tyr	Asn	Pro	Asn	Trp	Glu	Pro	Arg				
				805					810					815					
Phe	Leu	Val	Tyr	Arg	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Trp	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys				
			820					825					830						
Val	Met	Arg	Val	Ile	Arg	His	Lys												
		835					840												

<210> 116

<211> 840

<212> PRT

5 <213> *Staphylococcus aureus*

<220>

<223> MW2

<400> 116

Met	Asn	Gln	Glu	Val	Lys	Asn	Lys	Ile	Phe	Ser	Ile	Leu	Lys	Ile	Thr				
1				5					10					15					
Phe	Ala	Thr	Ala	Leu	Phe	Ile	Phe	Val	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Arg	Glu				
			20					25					30						
Leu	Ser	Gly	Ile	Asn	Phe	Lys	Asp	Thr	Leu	Val	Glu	Phe	Ser	Lys	Ile				
		35					40					45							
Asn	Arg	Met	Ser	Leu	Val	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Gly	Gly	Ala	Ser	Leu				
	50					55				60									
Val	Ile	Leu	Ser	Met	Tyr	Asp	Val	Ile	Leu	Ser	Arg	Ala	Leu	Lys	Met				
65					70					75					80				
Asp	Ile	Ser	Leu	Gly	Lys	Val	Leu	Arg	Val	Ser	Tyr	Ile	Ile	Asn	Ala				
				85					90					95					
Leu	Asn	Ala	Ile	Val	Gly	Phe	Gly	Gly	Phe	Ile	Gly	Ala	Gly	Val	Arg				
			100					105					110						
Ala	Met	Val	Tyr	Lys	Asn	Tyr	Thr	His	Asp	Lys	Lys	Lys	Leu	Val	His				
	115						120					125							
Phe	Ile	Ser	Leu	Ile	Leu	Ile	Ser	Met	Leu	Thr	Gly	Leu	Ser	Leu	Leu				
	130						135				140								
Ser	Leu	Leu	Ile	Val	Phe	His	Val	Phe	Asp	Ala	Ser	Leu	Ile	Leu	Asp				
145					150					155					160				
Lys	Ile	Thr	Trp	Val	Arg	Trp	Val	Leu	Tyr	Val	Val	Ser	Phe	Phe	Leu				
				165					170					175					
Pro	Leu	Phe	Ile	Ile	Tyr	Ser	Met	Val	Arg	Pro	Pro	Asp	Lys	Asn	Asn				
			180					185					190						
Arg	Phe	Val	Gly	Leu	Tyr	Cys	Thr	Leu	Val	Ser	Cys	Val	Glu	Trp	Leu				
	195						200					205							
Ala	Ala	Ala	Val	Val	Leu	Tyr	Phe	Cys	Gly	Val	Ile	Val	Asp	Ala	His				
	210						215					220							
Val	Ser	Phe	Met	Ser	Phe	Ile	Ala	Ile	Phe	Ile	Ile	Ala	Ala	Leu	Ser				
225					230					235					240				
Gly	Leu	Val	Ser	Phe	Ile	Pro	Gly	Gly	Phe	Gly	Ala	Phe	Asp	Leu	Val				
				245						250				255					
Val	Leu	Leu	Gly	Phe	Lys	Thr	Leu	Gly	Val	Pro	Glu	Glu	Lys	Val	Leu				
			260					265					270						
Leu	Met	Leu	Leu	Leu	Tyr	Arg	Phe	Ala	Tyr	Tyr	Phe	Val	Pro	Val	Ile				
			275					280					285						
Ile	Ala	Leu	Ile	Leu	Ser	Ser	Phe	Glu	Phe	Gly	Thr	Ser	Ala	Lys	Lys				
	290						295				300								
Tyr	Ile	Glu	Gly	Ser	Lys	Tyr	Phe	Ile	Pro	Ala	Lys	Asp	Val	Thr	Ser				
305					310					315					320				
Phe	Leu	Met	Ser	Tyr	Gln	Lys	Asp	Ile	Ile	Ala	Lys	Ile	Pro	Ser	Leu				
				325					330					335					

Ser	Leu	Ala	Ile	Leu	Val	Phe	Phe	Thr	Ser	Met	Ile	Phe	Phe	Val	Asn
			340					345						350	
Asn	Leu	Thr	Ile	Val	Tyr	Asp	Ala	Leu	Tyr	Asp	Gly	Asn	His	Leu	Thr
		355					360					365			
Tyr	Tyr	Ile	Leu	Leu	Ala	Ile	His	Thr	Ser	Ala	Cys	Leu	Leu	Leu	Leu
	370					375					380				
Leu	Asn	Val	Val	Gly	Ile	Tyr	Lys	Gln	Ser	Arg	Arg	Ala	Ile	Ile	Phe
385					390					395					400
Ala	Met	Ile	Ser	Ile	Leu	Leu	Ile	Thr	Val	Ala	Thr	Phe	Phe	Thr	Tyr
				405					410					415	
Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Leu	Ala	Ile	Ile	Phe	Val	Leu	Leu
			420					425					430		
Ile	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys	Arg	Pro	Val	Arg	Met
		435				440						445			
Arg	Asn	Ile	Val	Ala	Met	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Phe	Ile	Leu	Tyr	Val
	450					455					460				
Asn	His	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Thr	Leu	Tyr	Ala	Leu	Asp	Ile	Tyr	Thr
465					470					475					480
Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Trp	Leu	Thr	Ile
				485					490					495	
Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr
			500					505					510		
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu
		515					520					525			
Ile	Ile	Asn	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser
	530					535					540				
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asn	Lys	Thr	Ala	Phe	Leu	Met
545					550					555					560
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly
				565					570					575	
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala
			580					585					590		
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His
		595					600					605			
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu
	610					615					620				
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg
625					630					635					640
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser
				645					650					655	
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu
			660					665					670		
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe
		675					680					685			
Ser	Val	Gly	Gln	Phe	Asn	Glu	Glu	Tyr	Leu	Ser	Lys	Ala	Pro	Ile	Gly
	690					695					700				
Val	Met	Arg	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Val	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Met
705					710					715					720
Pro	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Val	Asp	Leu	Ile	Arg	Trp	Leu
				725					730					735	
Pro	Glu	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Gly	Leu	Tyr	Leu	His	Met	Leu
			740					745					750		
Leu	Trp	Ser	Lys	Glu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Lys	Phe	Asn	Met	Gly	Met	Ala
		755					760					765			
Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Gly	Gln	Leu	His	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Arg
	770					775						780			
Leu	Ala	Gly	Arg	Val	Phe	Glu	His	Phe	Asn	Gly	Leu	Tyr	Arg	Phe	Gln
785					790					795					800
Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ser	Lys	Tyr	Asn	Pro	Asn	Trp	Glu	Pro	Arg
				805					810					815	
Phe	Leu	Val	Tyr	Arg	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Trp	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys
			820					825					830		
Val	Met	Arg	Val	Ile	Arg	His	Lys								

ES 2 758 950 T3

835

840

<210> 117
<211> 840
<212> PRT
<213> *Staphylococcus aureus*

5

<220>
<223> N315
<400> 117

```

Met Asn Gln Glu Val Lys Asn Lys Ile Phe Ser Ile Leu Lys Ile Thr
1      5      10      15
Phe Ala Thr Ala Leu Phe Ile Phe Val Ala Ile Thr Leu Tyr Arg Glu
      20      25      30
Leu Ser Gly Ile Asn Phe Lys Asp Thr Leu Val Glu Phe Ser Lys Ile
      35      40      45
Asn Arg Met Ser Leu Val Leu Leu Phe Ile Gly Gly Gly Ala Ser Leu
      50      55      60
Val Ile Leu Ser Met Tyr Asp Val Ile Leu Ser Arg Ala Leu Lys Met
      65      70      75      80
Asp Ile Ser Leu Gly Lys Val Leu Arg Val Ser Tyr Ile Ile Asn Ala
      85      90      95
Leu Asn Ala Ile Val Gly Phe Gly Gly Phe Ile Gly Ala Gly Val Arg
      100      105      110
Ala Met Val Tyr Lys Asn Tyr Thr His Asp Lys Lys Lys Leu Val His
      115      120      125
Phe Ile Ser Leu Ile Leu Ile Ser Met Leu Thr Gly Leu Ser Leu Leu
      130      135      140
Ser Leu Leu Ile Val Phe His Val Phe Asp Ala Ser Leu Ile Leu Asp
      145      150      155      160
Lys Ile Thr Trp Val Arg Trp Val Leu Tyr Val Val Ser Phe Phe Leu
      165      170      175
Pro Leu Phe Ile Ile Tyr Ser Met Val Arg Pro Pro Asp Lys Asn Asn
      180      185      190
Arg Phe Val Gly Leu Tyr Cys Thr Leu Val Ser Cys Val Glu Trp Leu
      195      200      205
Ala Ala Ala Val Val Leu Tyr Phe Cys Gly Val Ile Val Asp Ala His
      210      215      220
Val Ser Phe Met Ser Phe Ile Ala Ile Phe Ile Ile Ala Ala Leu Ser
      225      230      235      240
Gly Leu Val Ser Phe Ile Pro Gly Gly Phe Gly Ala Phe Asp Leu Val
      245      250      255
Val Leu Leu Gly Phe Lys Thr Leu Gly Val Pro Glu Glu Lys Val Leu
      260      265      270
Leu Met Leu Leu Leu Tyr Arg Phe Ala Tyr Tyr Phe Val Pro Val Ile
      275      280      285
Ile Ala Leu Ile Leu Ser Ser Phe Glu Phe Gly Thr Ser Ala Lys Lys
      290      295      300
Tyr Ile Glu Gly Ser Lys Tyr Phe Ile Pro Ala Lys Asp Val Thr Ser
      305      310      315      320
Phe Leu Met Ser Tyr Gln Lys Asp Ile Ile Ala Lys Ile Pro Ser Leu
      325      330      335
Ser Leu Ala Ile Leu Val Phe Phe Thr Ser Met Ile Phe Phe Val Asn
      340      345      350
Asn Leu Thr Ile Val Tyr Asp Ala Leu Tyr Asp Gly Asn His Leu Thr
      355      360      365
Tyr Tyr Ile Leu Leu Ala Ile His Thr Ser Ala Cys Leu Leu Leu Leu
      370      375      380
Leu Asn Val Val Gly Ile Tyr Lys Gln Ser Arg Arg Ala Ile Ile Phe
      385      390      395      400
Ala Met Ile Ser Ile Leu Leu Ile Thr Val Ala Thr Phe Phe Thr Tyr
      405      410      415

```

Ala	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ile	Thr	Trp	Leu	Ala	Ile	Ile	Phe	Val	Leu	Leu
			420					425					430		
Ile	Val	Ala	Phe	Arg	Arg	Ala	Arg	Arg	Leu	Lys	Arg	Pro	Val	Arg	Met
		435					440					445			
Arg	Asn	Ile	Val	Ala	Met	Leu	Leu	Phe	Ser	Leu	Phe	Ile	Leu	Tyr	Val
	450					455					460				
Asn	His	Ile	Phe	Ile	Ala	Gly	Thr	Leu	Tyr	Ala	Leu	Asp	Ile	Tyr	Thr
465					470					475					480
Ile	Glu	Met	His	Thr	Ser	Val	Leu	Arg	Tyr	Tyr	Phe	Trp	Leu	Thr	Ile
				485					490					495	
Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr
			500					505					510		
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu
		515					520					525			
Ile	Ile	Asn	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser
		530				535					540				
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asn	Lys	Thr	Ala	Phe	Leu	Met
545					550					555					560
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly
				565					570					575	
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala
			580					585					590		
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His
		595					600					605			
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu
	610					615					620				
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg
625					630					635					640
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser
				645					650					655	
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu
			660					665					670		
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe
		675					680					685			
Ser	Val	Gly	Gln	Phe	Asn	Glu	Glu	Tyr	Leu	Ser	Lys	Ala	Pro	Ile	Gly
	690					695					700				
Val	Met	Arg	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Val	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Met
705					710					715					720
Pro	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Val	Asp	Leu	Ile	Arg	Trp	Leu
				725					730					735	
Pro	Glu	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Gly	Leu	Tyr	Leu	His	Met	Leu
			740					745					750		
Leu	Trp	Ser	Lys	Glu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Lys	Phe	Asn	Met	Gly	Met	Ala
		755					760					765			
Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Gly	Gln	Leu	His	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Arg
	770					775					780				
Leu	Ala	Gly	Arg	Val	Phe	Glu	His	Phe	Asn	Gly	Leu	Tyr	Arg	Phe	Gln
785					790					795					800
Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ser	Lys	Tyr	Asn	Pro	Asn	Trp	Glu	Pro	Arg
				805					810					815	
Phe	Leu	Val	Tyr	Arg	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Trp	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys
			820					825					830		
Val	Met	Arg	Val	Ile	Arg	His	Lys								
		835					840								

<210> 118

<211> 840

<212> PRT

5 <213> *Staphylococcus aureus*

<220>

<223> USA300

<400> 118

```

Met Asn Gln Glu Val Lys Asn Lys Ile Phe Ser Ile Leu Lys Ile Thr
1      5      10      15
Phe Ala Thr Ala Leu Phe Ile Phe Val Ala Ile Thr Leu Tyr Arg Glu
20      25      30
Leu Ser Gly Ile Asn Phe Lys Asp Thr Leu Val Glu Phe Ser Lys Ile
35      40      45
Asn Arg Met Ser Leu Val Leu Leu Phe Ile Gly Gly Gly Ala Ser Leu
50      55      60
Val Ile Leu Ser Met Tyr Asp Val Ile Leu Ser Arg Ala Leu Lys Met
65      70      75      80
Asp Ile Ser Leu Gly Lys Val Leu Arg Val Ser Tyr Ile Ile Asn Ala
85      90      95
Leu Asn Ala Ile Val Gly Phe Gly Gly Phe Ile Gly Ala Gly Val Arg
100      105      110
Ala Met Val Tyr Lys Asn Tyr Thr His Asp Lys Lys Lys Leu Val His
115      120      125
Phe Ile Ser Leu Ile Leu Ile Ser Met Leu Thr Gly Leu Ser Leu Leu
130      135      140
Ser Leu Leu Ile Val Phe His Val Phe Asp Ala Ser Leu Ile Leu Asp
145      150      155      160
Lys Ile Thr Trp Val Arg Trp Val Leu Tyr Val Val Ser Phe Phe Leu
165      170      175
Pro Leu Phe Ile Ile Tyr Ser Met Val Arg Pro Pro Asp Lys Asn Asn
180      185      190
Arg Phe Val Gly Leu Tyr Cys Thr Leu Val Ser Cys Val Glu Trp Leu
195      200      205
Ala Ala Val Val Leu Tyr Phe Cys Gly Val Ile Val Asp Ala His
210      215      220
Val Ser Phe Met Ser Phe Ile Ala Ile Phe Ile Ile Ala Ala Leu Ser
225      230      235      240
Gly Leu Val Ser Phe Ile Pro Gly Gly Phe Gly Ala Phe Asp Leu Val
245      250      255
Val Leu Leu Gly Phe Lys Thr Leu Gly Val Pro Glu Glu Lys Val Leu
260      265      270
Leu Met Leu Leu Leu Tyr Arg Phe Ala Tyr Tyr Phe Val Pro Val Ile
275      280      285
Ile Ala Leu Ile Leu Ser Ser Phe Glu Phe Gly Thr Ser Ala Lys Lys
290      295      300
Tyr Ile Glu Gly Ser Lys Tyr Phe Ile Pro Ala Lys Asp Val Thr Ser
305      310      315      320
Phe Leu Met Ser Tyr Gln Lys Asp Ile Ile Ala Lys Ile Pro Ser Leu
325      330      335
Ser Leu Ala Ile Leu Val Phe Phe Thr Ser Met Ile Phe Phe Val Asn
340      345      350
Asn Leu Thr Ile Val Tyr Asp Ala Leu Tyr Asp Gly Asn His Leu Thr
355      360      365
Tyr Tyr Ile Leu Leu Ala Ile His Thr Ser Ala Cys Leu Leu Leu Leu
370      375      380
Leu Asn Val Val Gly Ile Tyr Lys Gln Ser Arg Arg Ala Ile Ile Phe
385      390      395      400
Ala Met Ile Ser Ile Leu Leu Ile Thr Val Ala Thr Phe Phe Thr Tyr
405      410      415
Ala Ser Tyr Ile Leu Ile Thr Trp Leu Ala Ile Ile Phe Val Leu Leu
420      425      430
Ile Val Ala Phe Arg Arg Ala Arg Arg Leu Lys Arg Pro Val Arg Met
435      440      445
Arg Asn Ile Val Ala Met Leu Leu Phe Ser Leu Phe Ile Leu Tyr Val
450      455      460
Asn His Ile Phe Ile Ala Gly Thr Leu Tyr Ala Leu Asp Ile Tyr Thr
465      470      475      480
Ile Glu Met His Thr Ser Val Leu Arg Tyr Tyr Phe Trp Leu Thr Ile
485      490      495

```

Leu	Ile	Ile	Ala	Ile	Ile	Ile	Gly	Met	Ile	Ala	Trp	Leu	Phe	Asp	Tyr
			500					505					510		
Gln	Phe	Ser	Lys	Val	Arg	Ile	Ser	Ser	Lys	Ile	Glu	Asp	Cys	Glu	Glu
		515					520					525			
Ile	Ile	Asn	Gln	Tyr	Gly	Gly	Asn	Tyr	Leu	Ser	His	Leu	Ile	Tyr	Ser
	530					535					540				
Gly	Asp	Lys	Gln	Phe	Phe	Thr	Asn	Glu	Asn	Lys	Thr	Ala	Phe	Leu	Met
545					550					555					560
Tyr	Arg	Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Val	Val	Leu	Gly	Asp	Pro	Leu	Gly
				565					570					575	
Asp	Glu	Asn	Ala	Phe	Asp	Glu	Leu	Leu	Glu	Ala	Phe	Tyr	Asn	Tyr	Ala
			580					585					590		
Glu	Tyr	Leu	Gly	Tyr	Asp	Val	Ile	Phe	Tyr	Gln	Val	Thr	Asp	Gln	His
		595					600					605			
Met	Pro	Leu	Tyr	His	Asn	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Phe	Lys	Leu	Gly	Glu
	610					615					620				
Glu	Ala	Ile	Ile	Asp	Leu	Thr	Gln	Phe	Ser	Thr	Ser	Gly	Lys	Lys	Arg
625					630					635					640
Arg	Gly	Phe	Arg	Ala	Thr	Leu	Asn	Lys	Phe	Asp	Glu	Leu	Asn	Ile	Ser
				645					650					655	
Phe	Glu	Ile	Ile	Glu	Pro	Pro	Phe	Ser	Thr	Glu	Phe	Ile	Asn	Glu	Leu
			660					665					670		
Gln	His	Val	Ser	Asp	Leu	Trp	Leu	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Met	His	Phe
		675					680					685			
Ser	Val	Gly	Glu	Phe	Asn	Glu	Glu	Tyr	Leu	Ser	Lys	Ala	Pro	Ile	Gly
	690					695					700				
Val	Met	Arg	Asn	Glu	Glu	Asn	Glu	Val	Ile	Ala	Phe	Cys	Ser	Leu	Met
705					710					715					720
Pro	Thr	Tyr	Phe	Asn	Asp	Ala	Ile	Ser	Val	Asp	Leu	Ile	Arg	Trp	Leu
			725						730					735	
Pro	Glu	Leu	Asp	Leu	Pro	Leu	Met	Asp	Gly	Leu	Tyr	Leu	His	Met	Leu
			740					745					750		
Leu	Trp	Ser	Lys	Glu	Gln	Gly	Tyr	Thr	Lys	Phe	Asn	Met	Gly	Met	Ala
		755					760					765			
Thr	Leu	Ser	Asn	Val	Gly	Gln	Leu	His	Tyr	Ser	Tyr	Leu	Arg	Glu	Arg
	770					775					780				
Leu	Ala	Gly	Arg	Val	Phe	Glu	His	Phe	Asn	Gly	Leu	Tyr	Arg	Phe	Gln
785					790					795					800
Gly	Leu	Arg	Arg	Tyr	Lys	Ser	Lys	Tyr	Asn	Pro	Asn	Trp	Glu	Pro	Arg
				805					810					815	
Phe	Leu	Val	Tyr	Arg	Lys	Asp	Asn	Ser	Leu	Trp	Glu	Ser	Leu	Ser	Lys
			820					825					830		
Val	Met	Arg	Val	Ile	Arg	His	Lys								
		835					840								

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia Artificial

<220>

<223> HCDR1

<400> 119

Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser
1				5				

10 <210> 120

<211> 19

<212> PRT

<213> construcción sintética

ES 2 758 950 T3

<220>

<223> HCDR2

<400> 120

Val	Ser	Ala	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser
1				5					10					15	
Val	Lys	Gly													

5 <210> 121
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

10 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 121

Tyr	Pro	Tyr	Pro	Gly	Tyr	Phe	Asp	Leu
1				5				

15 <210> 122
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> LCDR1
 <400> 122

Ser	Gly	Asp	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Tyr	Ala	Tyr
1				5					10	

20 <210> 123
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

25 <220>
 <223> LCDR2
 <400> 123

Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Ser	Lys	Arg	Pro	Ser
1				5					10	

30 <210> 124
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>
 <223> LCDR3

35 <400> 124

Gln	Thr	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Ser	Ala	Phe
1				5					10

40 <210> 125
 <211> 110
 <212> PRT
 <213> construcción sintética

<220>

<223> VL

<400> 125

```

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

```

5 <210> 126

<211> 118

<212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

10 <223> VH

<400> 126

```

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

```

<210> 127

<211> 330

15 <212> ADN

<213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..330

20 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="VL" /organism="synthetic construct"

<400> 127

agctatgaac tgacccagcc gccgagcgtt agcgttagcc caggccagac cgccagcatt 60
 acctgtagcg gcgacaaact gggcgacaaa tacgcctact ggtatcagca gaaaccgggc 120
 cagagcccgg tgctgggttat ctatcaggat agcaaacgcc cgagcggcat tccagaacgc 180
 tttagcggca gcaacagcgg caacaccgcc accctgacca ttagcggcac ccaggccgaa 240
 gacgaagccg attattactg ccagacttgg gtttcttcta tctctgcttt cgtgtttggc 300
 ggcggtacca agctgaccgt gctgggccag 330

<210> 128

<211> 354

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..354

10 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="VH" /organism="synthetic construct"

<400> 128

gaagtgcagc tgctggaaag cgggtggcgt ctggtgcagc cagggtgtag cctgcgcctg 60
 agctgtgccg caagcggctt tacctttagc agctatgcca ttagctgggt gcgccaagca 120
 ccaggcaaaag gcctggaatg ggtgagcgc attagcggca gcggtggcag cacctattat 180
 gccgagagcg tgaaaggtcg ctttaccatt agtcgcgata acagcaaaaa caccctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgcg ggcagaagat accgcagttt attattgcgc gcgttaccct 300
 taccctgggtt atttcgacct gtggggccag ggcaccctgg ttactgtctc gaggc 354

<210> 129

<211> 11

15 <212> PRT

<213> construcción sintética

<220>

<223> HCDR1

<400> 129

20 Asp Ser Val Ser Ser Asn Ser Ala Ala Trp Asn
 1 5 10

<210> 130

<211> 20

<212> PRT

<213> construcción sintética

25 <220>

<223> HCDR2

<400> 130

Leu Gly Arg Thr Tyr Tyr Arg Ser Lys Trp Tyr Asn Asp Tyr Ala Val
 1 5 10 15
 Ser Val Lys Ser
 20

<210> 131
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 5 <220>
 <223> HCDR3
 <400> 131

 Ser Ala Glu Pro Ser Tyr Ala Tyr Tyr His Gly Phe Asp Tyr
 1 5 10
 10 <210> 132
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> LCDR1
 15 <400> 132

 Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10
 20 <210> 133
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> LCDR2
 <400> 133

 Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser
 1 5 10
 25 <210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 30 <223> LCDR3
 <400> 134

 Gln Gln Arg Ile Ile Phe Pro Gln
 1 5
 35 <210> 135
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> construcción sintética
 <220>
 <223> VL
 <400> 135

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

<210> 136
 <211> 126
 <212> PRT
 5 <213> construcción sintética

<220>
 <223> VH
 <400> 136

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

10 <210> 137
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> construcción sintética

<220>
 15 <221> fuente
 <222> 1..327
 <223> /mol_type="unassigned DNA" /note="VL" /organism="synthetic construct"

<400> 137

ES 2 758 950 T3

gatattcagc	tgacccagag	cccagagcttt	ctgagcgcca	gcgtgggcca	tcgctgacc	60
attacctgcc	gcgccagcca	gggcattagc	agctatctgg	cctgggtatca	gcagaaaccg	120
ggcaaagccc	cgaaactgct	gatctatgcc	gccagcaccc	tgcaaagcgg	cgtgccaaagc	180
cgcttttagcg	gcagcggtag	cggcaccgag	ttcaccctga	ccattagcag	cctgcaaccg	240
gaagactttg	ccacctatta	ttgccagcag	cgtatcatct	tcccgcagac	cttcggccag	300
ggtaccaaag	tggaatcaa	gcggacc				327

<210> 138

<211> 378

<212> ADN

5 <213> construcción sintética

<220>

<221> fuente

<222> 1..378

<223> /mol_type="unassigned DNA" /note="VH" /organism="synthetic construct"

10

<400> 138

caggtgcagc	tgcaacagag	cggcccaggc	ctggttaaac	cgagccagac	cctgagcctg	60
acctgcgcca	ttagcgggcga	tagcgttagc	agcaacagcg	ccgcctggaa	ctggattcgc	120
cagagcccga	gccgcggtct	ggaatggctg	ggccgcacct	attatcgag	caaatggtac	180
aacgattacg	ccgttagcgt	gaaaagccgc	attaccatta	acccggatac	cagcaaaaac	240
cagttcagcc	tgcaactgaa	cagcgtgacc	ccggaagata	ccgccgtgta	ttactgcgcg	300
cgtagcgag	agcctagcta	cgcatactat	cacggttttg	actattgggg	ccagggcacc	360
ctggttactg	tctcgagc					378

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo específico de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo, en el que dicho anticuerpo se une a un bucle extracelular de la MprF, y en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo aumenta la susceptibilidad de un agente patógeno a un péptido antimicrobiano catiónico, en el que el bucle consiste en una secuencia de aminoácidos de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7), en el que dicho agente patógeno es una bacteria gram-positiva y en el que dicha bacteria gram-positiva es *Staphylococcus aureus*.
2. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo inhibe la actividad de la flipasa de un polipéptido que comprende la SEQ ID NO: 1, o un ortólogo del mismo.
3. Un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho anticuerpo se une a uno de los péptidos aislados de ELSGINFKDTLVEFSKINR (SEQ ID NO: 2), LGFKTLGVPEEKV (SEQ ID NO: 5), DALYDGNHLT (SEQ ID NO: 6) o DIYTIEMHTSVLR (SEQ ID NO: 7).
4. Una combinación que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes y un péptido antimicrobiano catiónico, para su uso en medicina.
5. La combinación de acuerdo con el uso de la reivindicación 4, en el que dicha combinación se utiliza en el tratamiento de una enfermedad infecciosa por bacterias gram-positivas.
6. La combinación de acuerdo con el uso de la reivindicación 5, en el que dicha enfermedad infecciosa es una infección por *Staphylococcus aureus*.
7. La combinación de acuerdo con el uso de una de las reivindicaciones 4-6, en el que dicho péptido antimicrobiano es un lipopéptido cíclico.
8. La combinación de acuerdo con el uso de la reivindicación 7, en el que dicho lipopéptido cíclico es daptomicina o un lipopéptido relacionado con daptomicina.
9. La combinación de acuerdo con uno de los usos de las reivindicaciones 4-6, en el que dicha combinación es sinérgica.
10. Una composición farmacéutica que comprende una combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 4-6.
11. Una combinación de acuerdo con una de las reivindicaciones 4-9 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento de una infección bacteriana en un individuo que lo necesite.

FIGURA 1

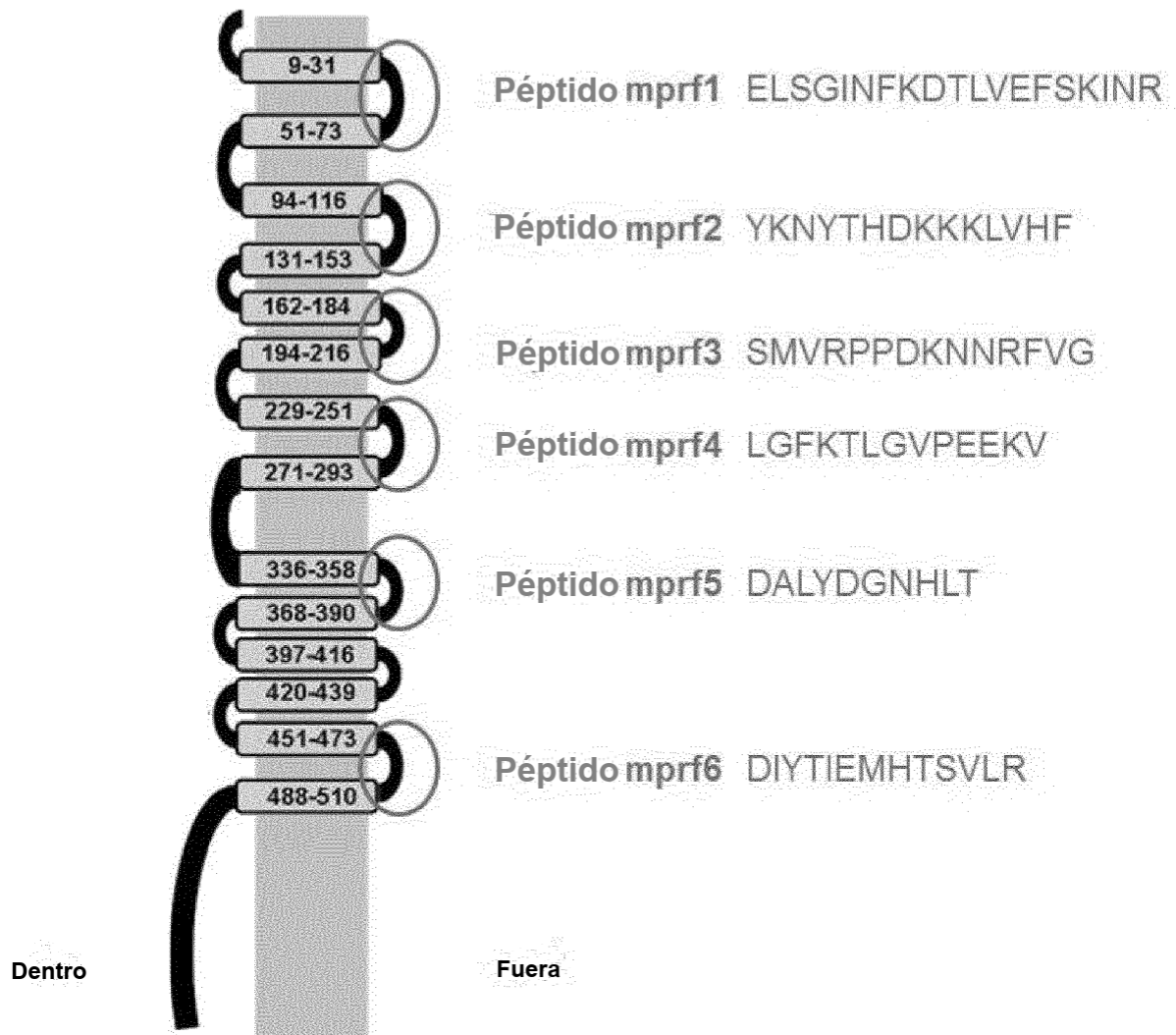
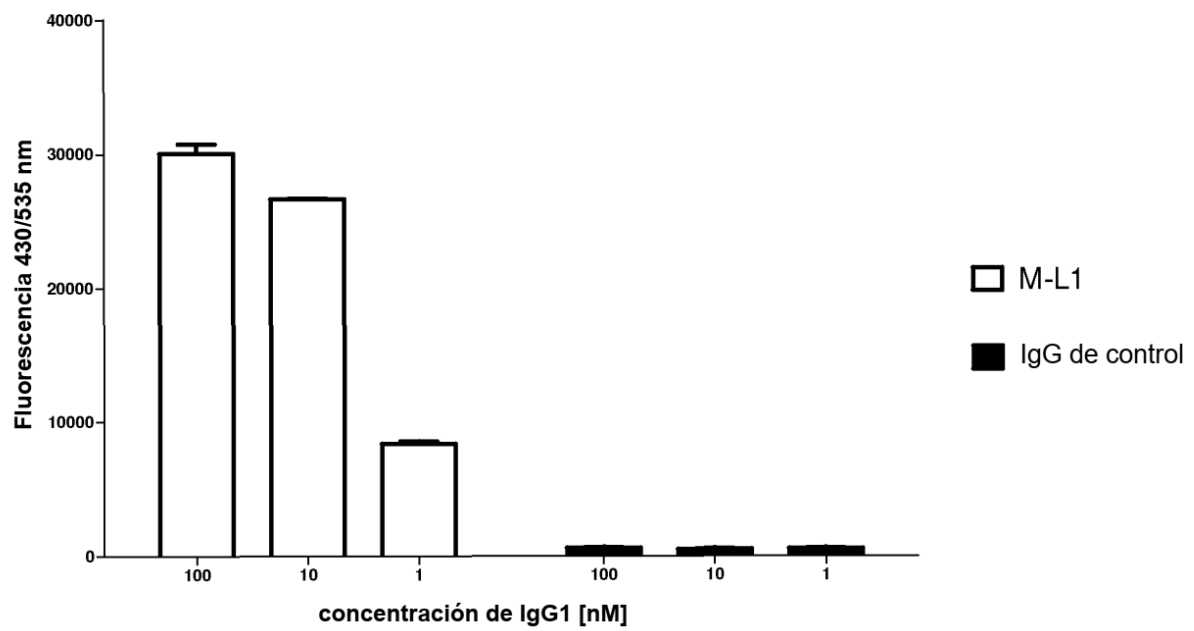


FIGURA 2

Antígeno: péptido lineal, bucle 1



Antígeno: péptido cíclico, bucle 1

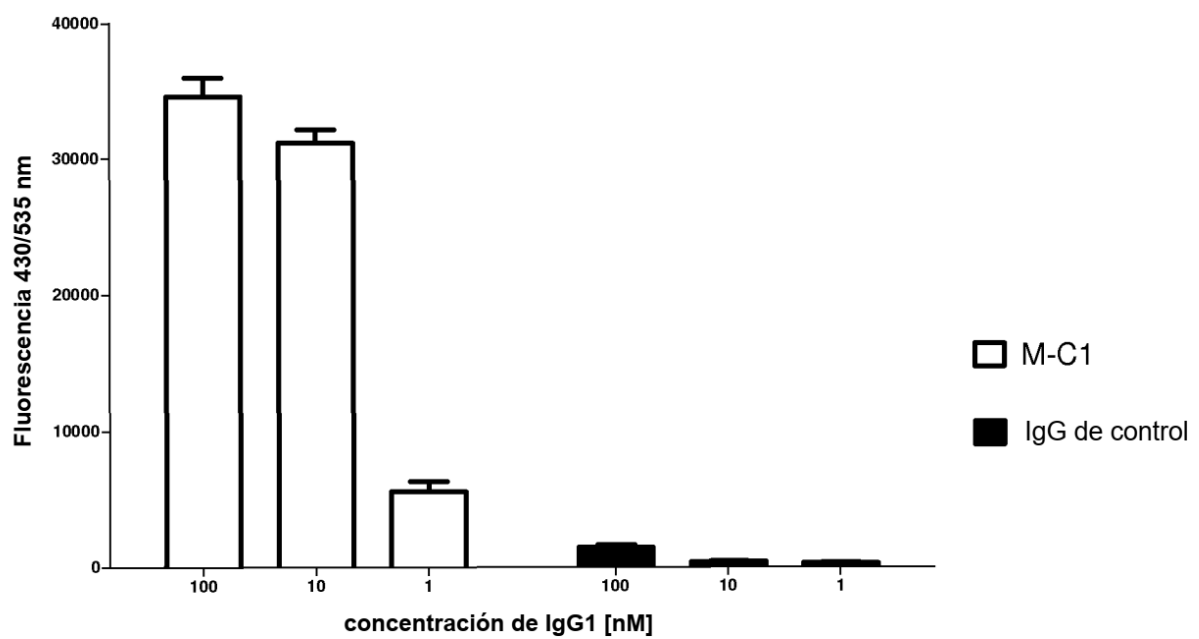
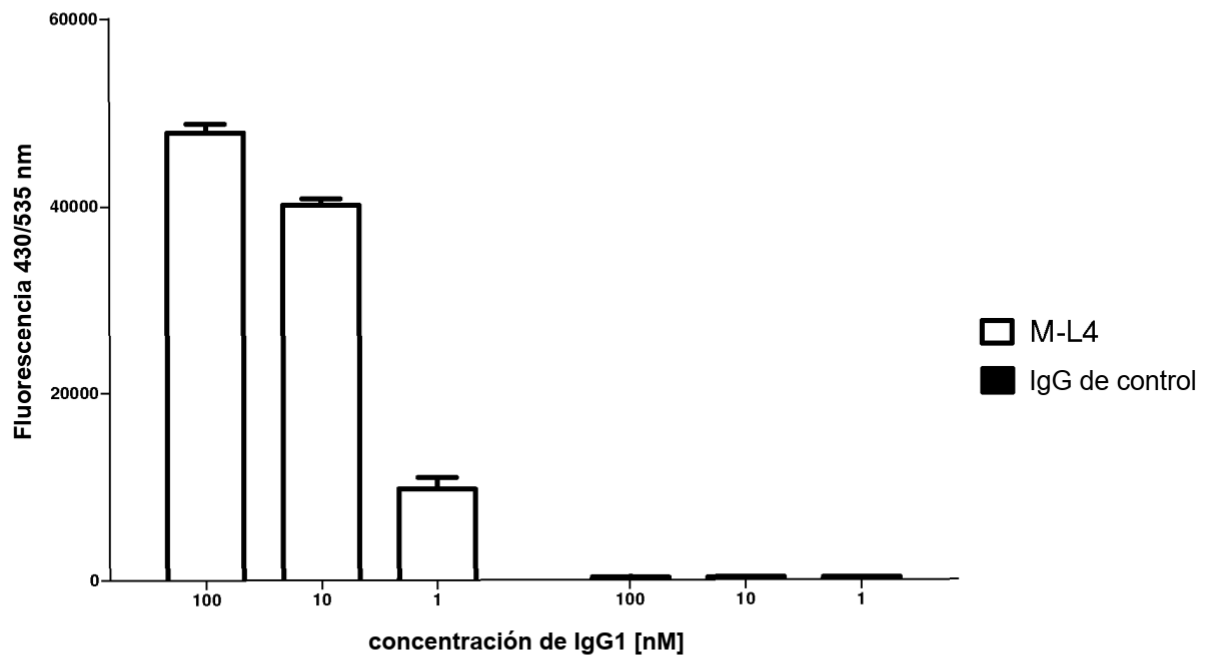


FIGURA 3

Antígeno: péptido lineal, bucle 4



Antígeno: péptido cíclico, bucle 4

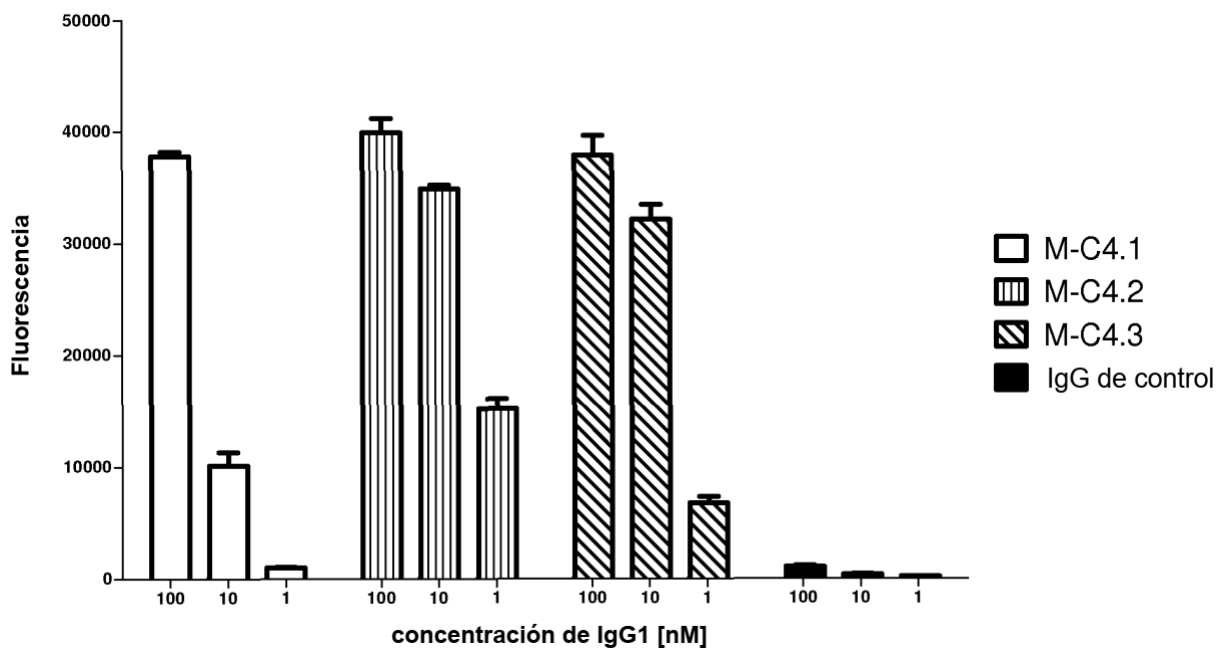
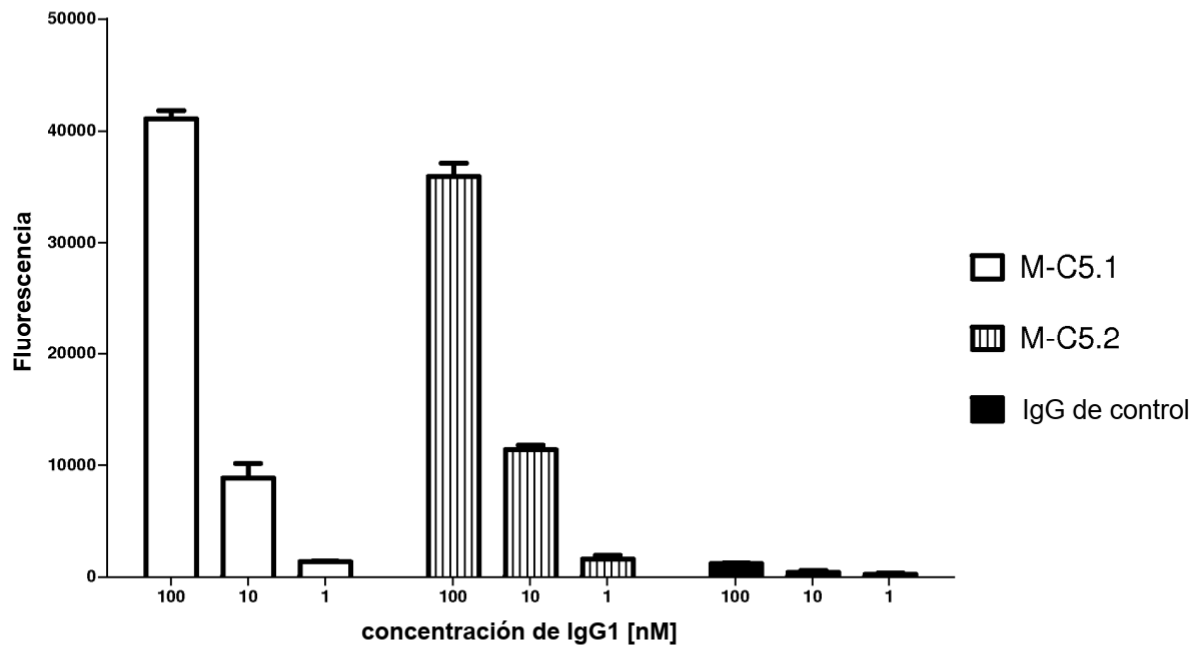


FIGURA 4

Antígeno: péptido cíclico, bucle 5



Antígeno: péptido cíclico, bucle 6

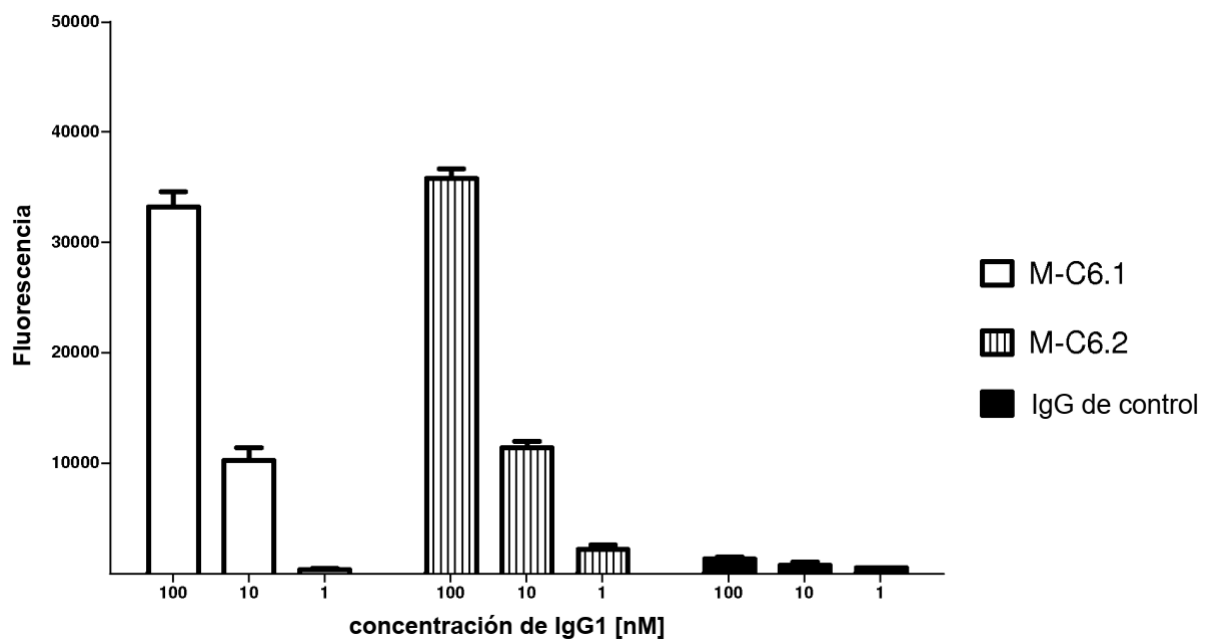


FIGURA 5

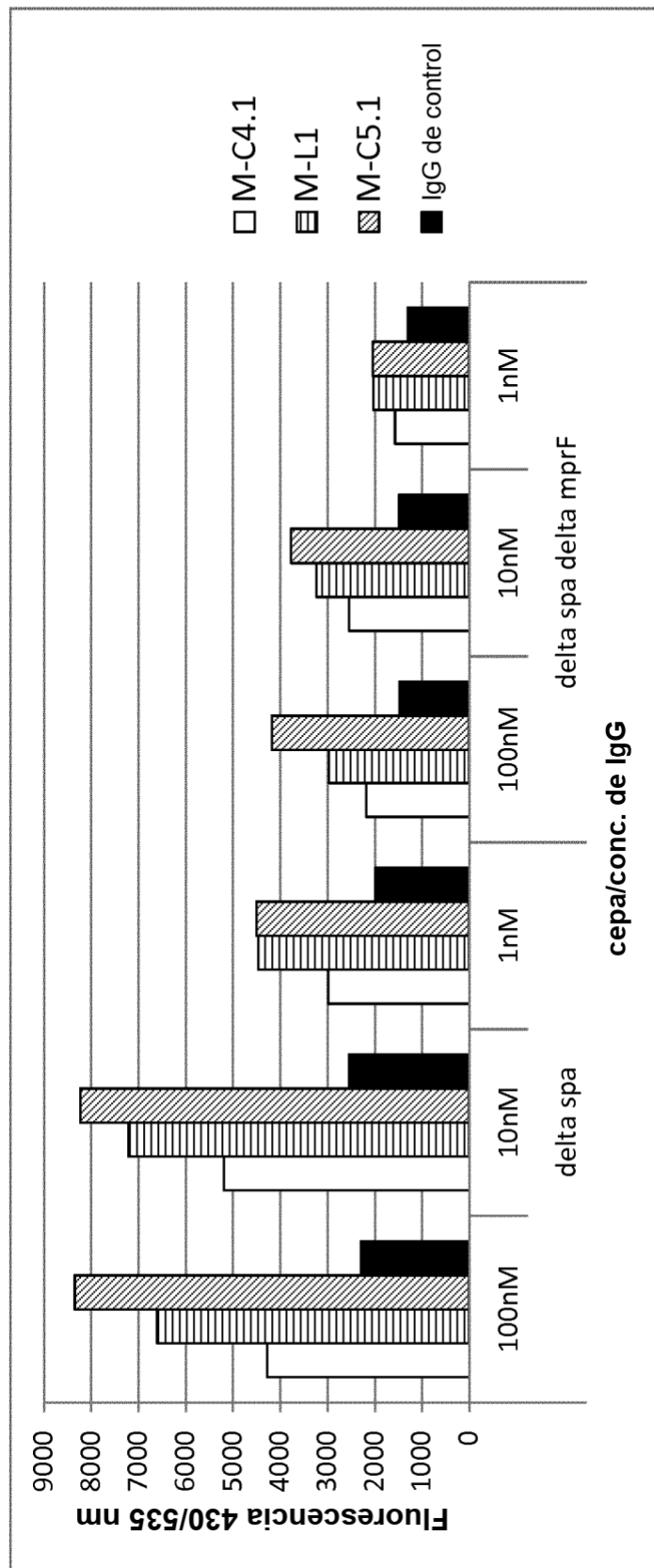


FIGURA 6

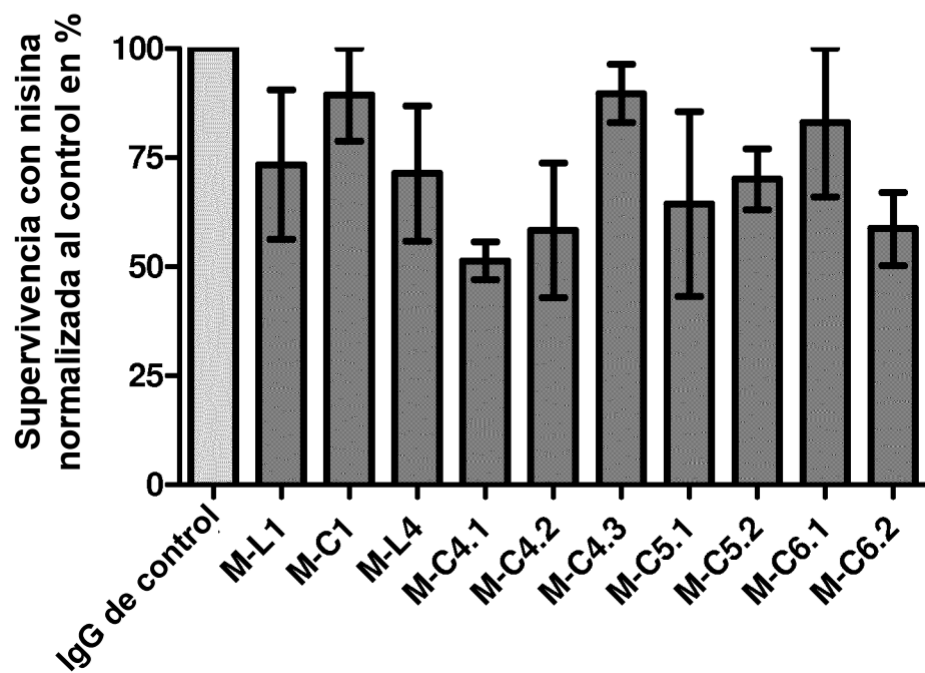


FIGURA 7

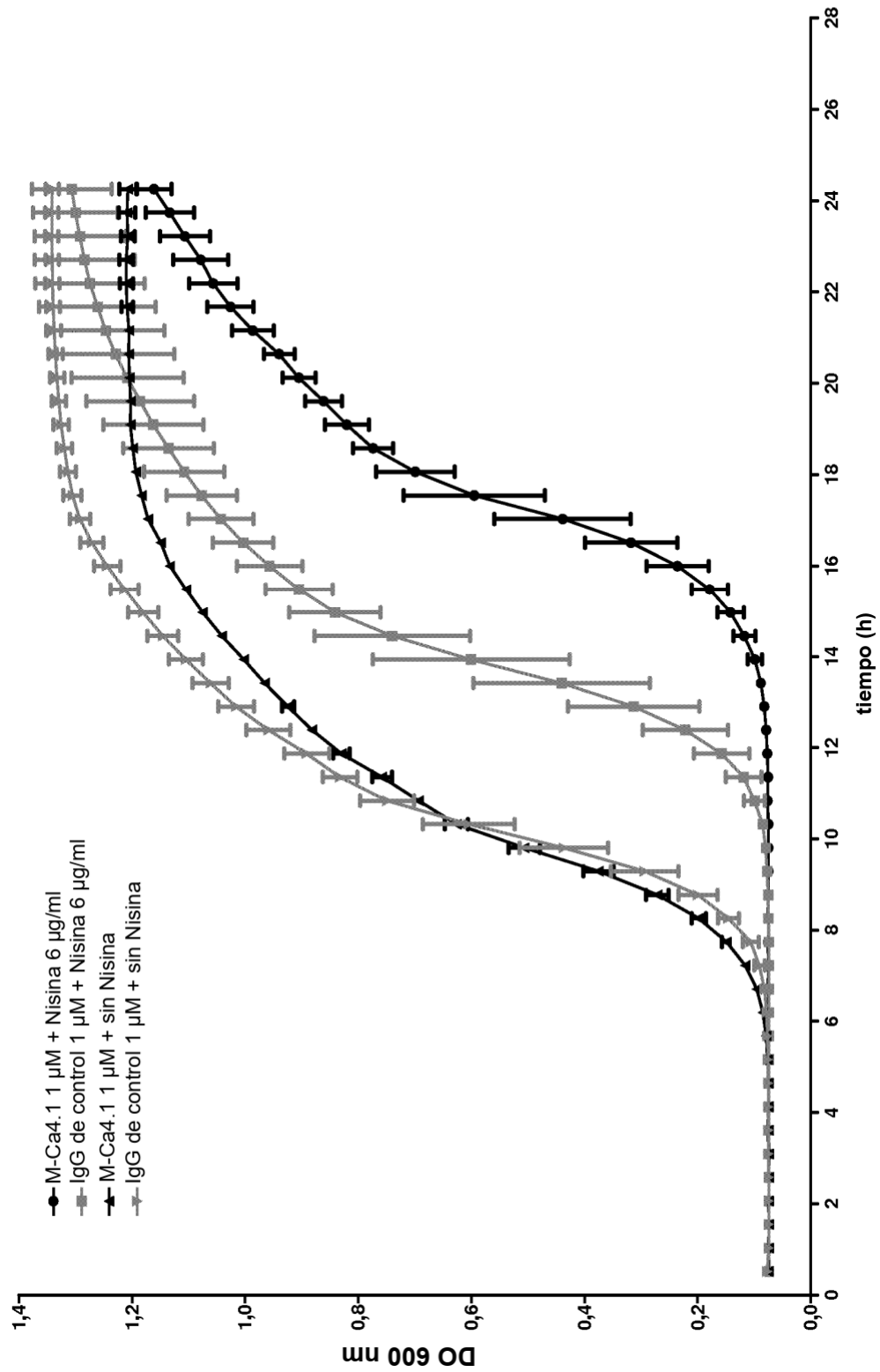


FIGURA 8

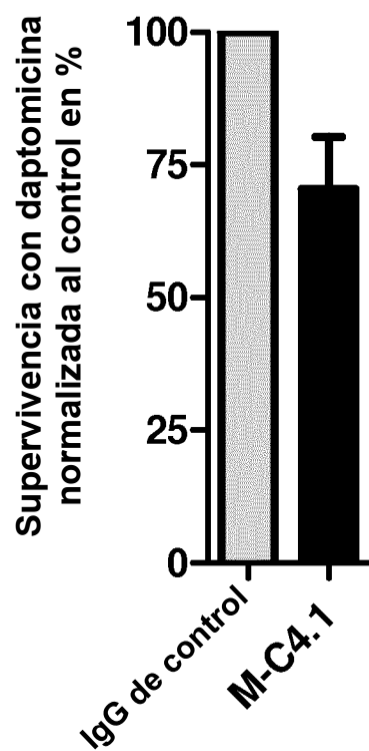


FIGURA 9

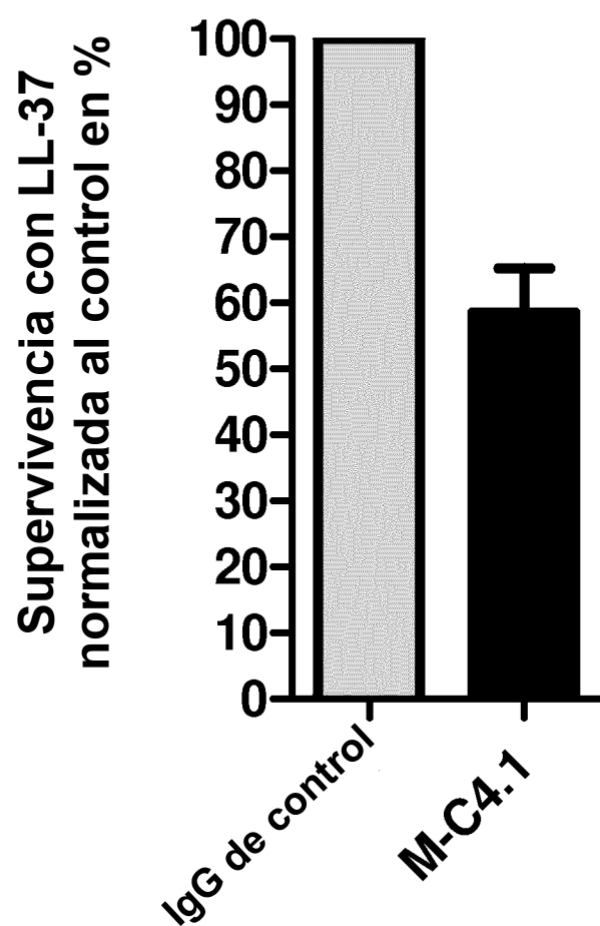


FIGURA 10

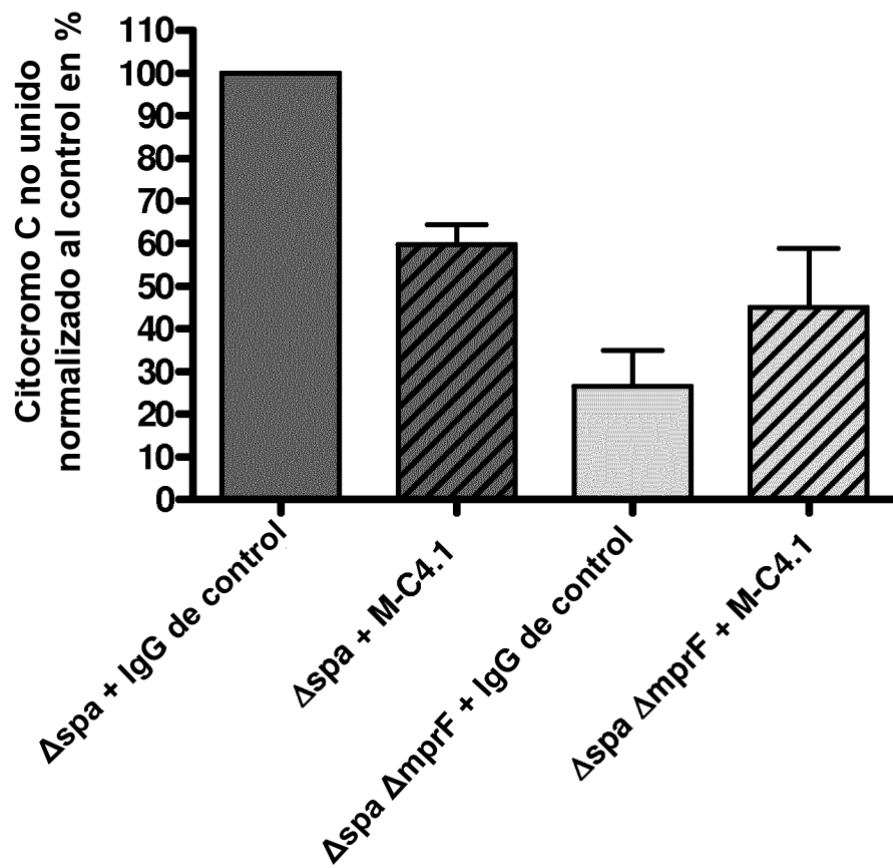


FIGURA 11

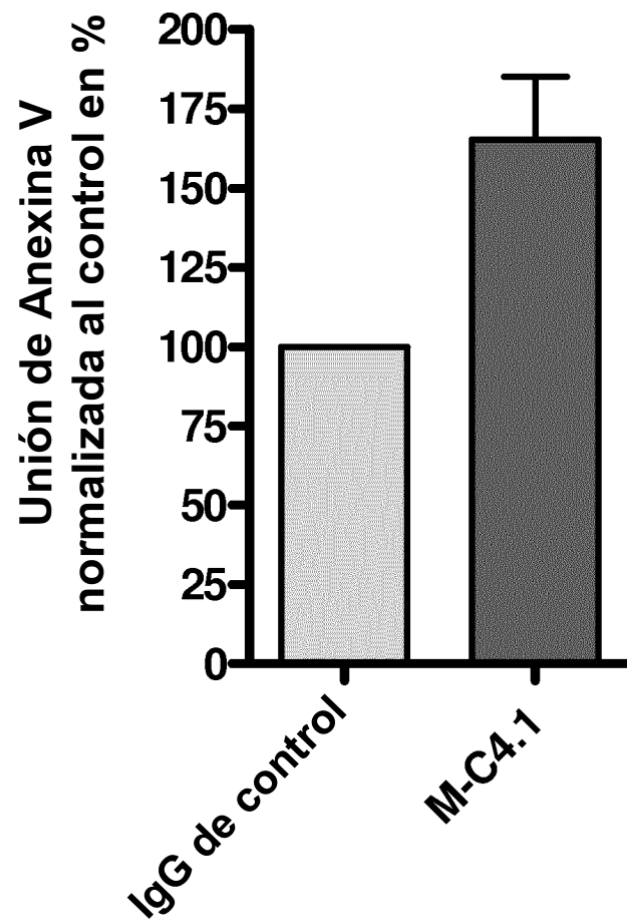


FIGURA 12

MRSA252	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
MSSA479	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
MW2	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
N315	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVAITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
NCTC8325	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVAITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
USA300	(1)	MNQEVENKIFSIKITFATALFIFVAITLYR	<u>ELSGINFKDTLVEFSKINR</u>
		51	100
MRSA252	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
MSSA479	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
MW2	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
N315	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
NCTC8325	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
USA300	(51)	MSLVLLFIGGGASLVILSMYDVILSRALKMDISLGKVLRVSYIINALNAI	
		101	150
MRSA252	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
MSSA479	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
MW2	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
N315	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
NCTC8325	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
USA300	(101)	VGFGGFIGAGVRAMV	<u>YKNYTHDKKKLVHF</u> ISLILISMLTGLSLLSLLIVE
		151	200
MRSA252	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYAVSLFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
MSSA479	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYVVSFFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
MW2	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYVVSFFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
N315	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYVVSFFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
NCTC8325	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYVVSFFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
USA300	(151)	HVFDAASLILNKITWVRWVLYVVSFFLPLFIY	<u>SMVRPPDKNNRFVGLYCT</u>
		201	250
MRSA252	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
MSSA479	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
MW2	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
N315	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
NCTC8325	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
USA300	(201)	LVSCVEWLAAAVVLYFCGVIVDAHVFSFMSFIAIFIIAALSGLVSFIPGGF	
		251	300
MRSA252	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
MSSA479	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
MW2	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
N315	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
NCTC8325	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
USA300	(251)	GAFDLVLL	<u>LGFKTLGVPEEKV</u> LLMLLLYRFAYYFVPVIAIALILSSFEFGT
		301	350
MRSA252	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
MSSA479	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
MW2	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
N315	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
NCTC8325	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
USA300	(301)	SAKKYIEGSKYFIPAKDVTSFLMSYQKDIIAKIPSLSLAILVFFTSMIFF	
		351	400
MRSA252	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
MSSA479	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
MW2	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
N315	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
NCTC8325	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
USA300	(351)	VNNLTIVY	<u>DALYDGNHLY</u> YILLAIHTSACLLLLLN NVGIYKQSRRAIIF
		401	450
MRSA252	(401)	AMISILLITVATFTYASYILITWLVIIFALLIVAFRRARRLRKRPV	MRNRN
MSSA479	(401)	AMISILLITVATFTYASYILITWLVIIFALLIVAFRRARRLRKRPV	MRNRN
MW2	(401)	AMISILLITVATFTYASYILITWLVIIFALLIVAFRRARRLRKRPV	MRNRN
N315	(401)	AMISILLITVATFTYASYILITWLVIIFALLIVAFRRARRLRKRPV	MRNRN

ES 2 758 950 T3

NCTC8325	(401)	AMISILLITVATFFTYASYILITWLAIIFVLLIVAFRRARRRLKRPVVRMRN	
USA300	(401)	AMISILLITVATFFTYASYILITWLAIIFVLLIVAFRRARRRLKRPVVRMRN	
		451	500
MRSA252	(451)	IVAMLLFSIFILYINHIFIAGTFYALDVYTIEMHTSVLKYYFWITILIIA	
MSSA479	(451)	IVAMLLFSIFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILIIA	
MW2	(451)	IVAMLLFSIFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILIIA	
N315	(451)	IVAMLLFSIFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILIIA	
NCTC8325	(451)	IVAMLLFSIFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILIIA	
USA300	(451)	IVAMLLFSIFILYVNHIFIAGTLYALDIYTIEMHTSVLRYYFWLTILIIA	
		501	550
MRSA252	(501)	IIIVGAIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
MSSA479	(501)	IIIGMIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
MW2	(501)	IIIGMIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
N315	(501)	IIIGMIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
NCTC8325	(501)	IIIGMIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
USA300	(501)	IIIGMIWLFQYQFSKVRISSECEEIIDQYGGNYLSHLIYSGDKQFF	
		551	600
MRSA252	(551)	TNEDKNAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
MSSA479	(551)	TNENKTAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
MW2	(551)	TNENKTAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
N315	(551)	TNENKTAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
NCTC8325	(551)	TNENKTAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
USA300	(551)	TNENKTAFLMYRYKASSLVVLGDPLGDENAFDELLEAFYNYAEYLGVDVI	
		601	650
MRSA252	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
MSSA479	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
MW2	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
N315	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
NCTC8325	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
USA300	(601)	FYQVTDQHMPYHNFNGQFFKLGEAAIIDLTQFSTSGKKRRGFRATLNKF	
		651	700
MRSA252	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
MSSA479	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
MW2	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
N315	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
NCTC8325	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
USA300	(651)	DELNISFEIIEPPFSTEFINELQHVSDLWLDNRQEMHFSVGQFNEEYLSK	
		701	750
MRSA252	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
MSSA479	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
MW2	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
N315	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
NCTC8325	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
USA300	(701)	APIGVMRNEENEVIAFCSLMPTYFNDAISVDLIRWLPDLPLMDGLYLH	
		751	800
MRSA252	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
MSSA479	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
MW2	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
N315	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
NCTC8325	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
USA300	(751)	MLLWSKEQGYTKFNMGMATLSNVGQLHYSYLRERLAGRVFEHFNGLYRFQ	
		801	840
MRSA252	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	
MSSA479	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	
MW2	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	
N315	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	
NCTC8325	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	
USA300	(801)	GLRRYKSKYNPNWEPRFLVYRKDNSLWESLSKVMRVIHKK	

FIGURA 13

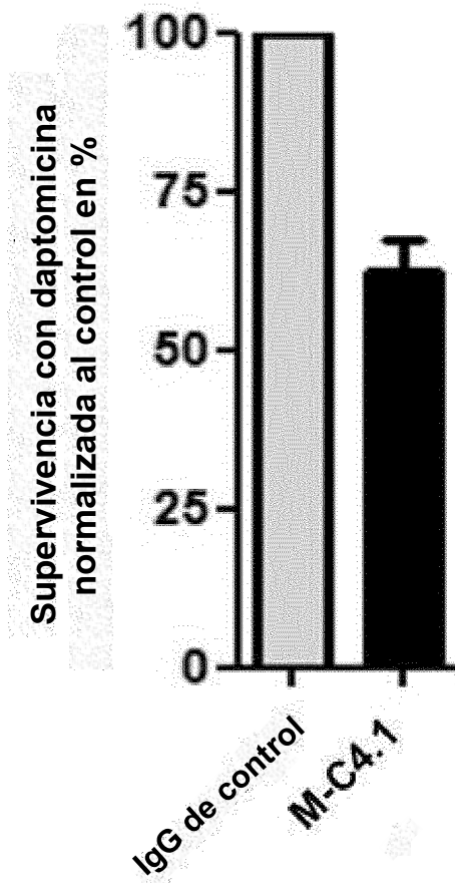


FIGURA 14

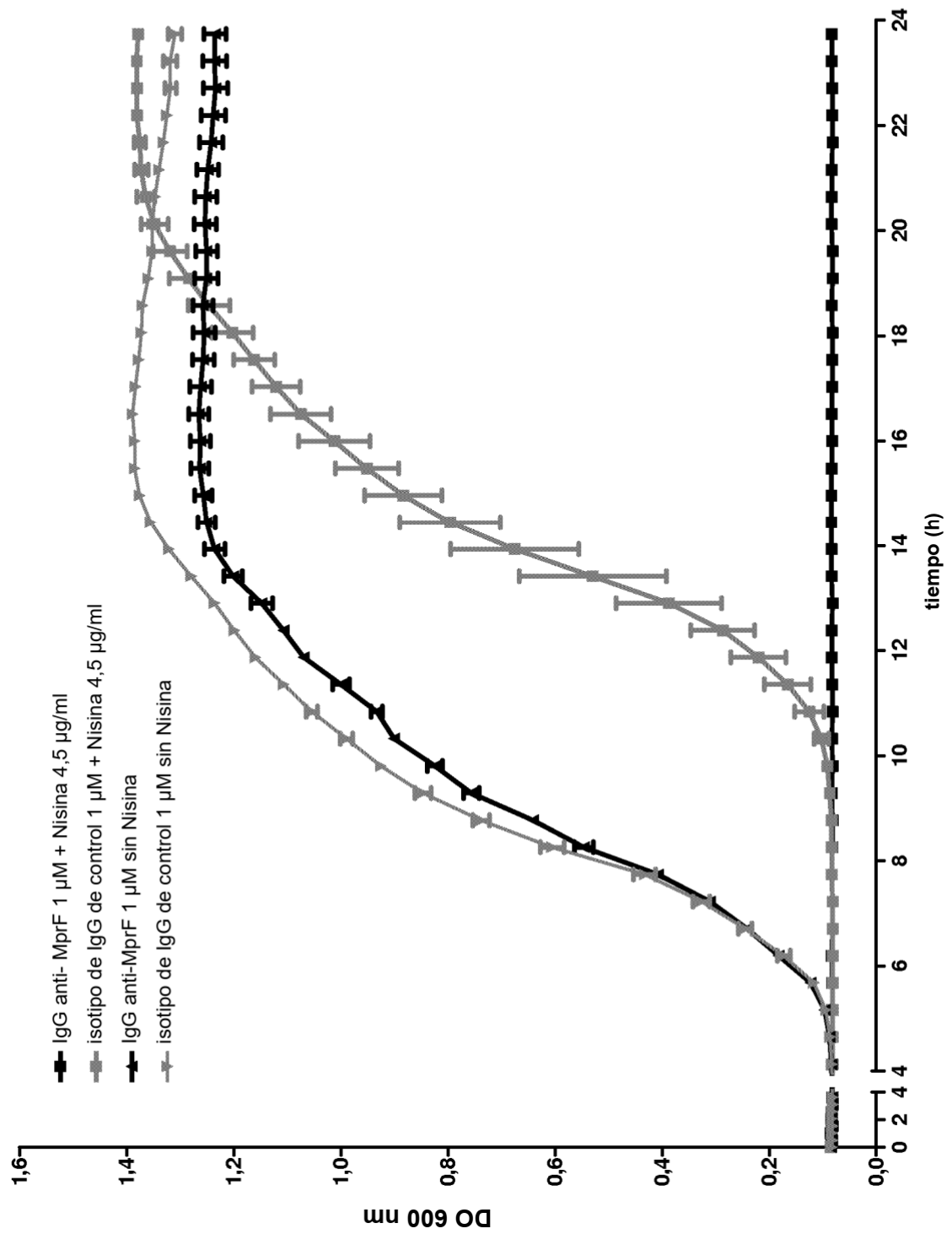


FIGURA 15

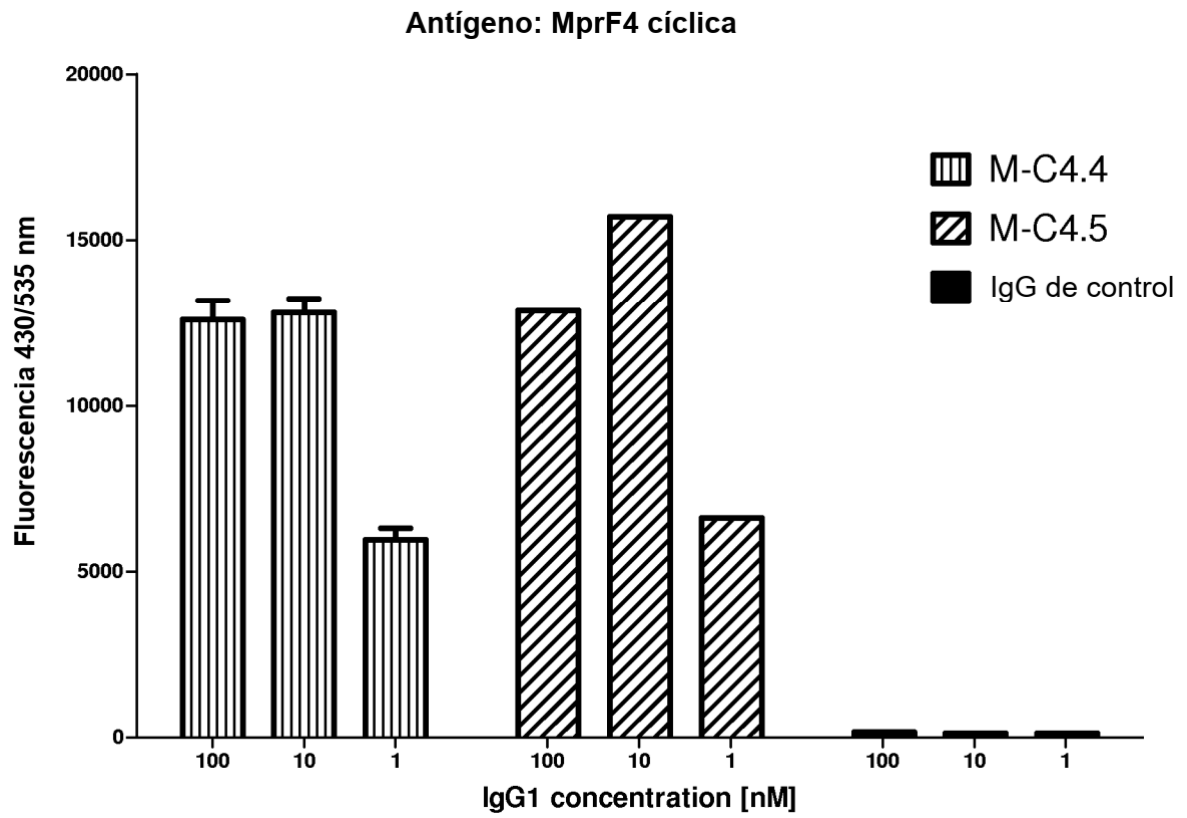


FIGURA 16

