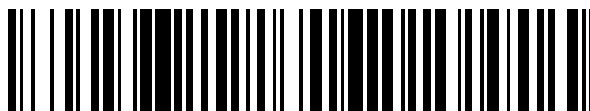


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 776 179**

51 Int. Cl.:

C12P 21/08 (2006.01)
A61K 39/40 (2006.01)
G01N 33/554 (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
C07K 16/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
G01N 33/569 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2013 PCT/US2013/068624**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.05.2014 WO14074540**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2013 E 13852597 (7)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 2917360**

54 Título: **Anticuerpos dirigidos contra determinantes de la superficie de S. aureus**

30 Prioridad:

06.11.2012 US 201261723137 P
14.03.2013 US 201361782405 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.07.2020

73 Titular/es:

MEDLMMUNE, LLC (100.0%)
One MedImmune Way
Gaithersburg, MD 20878, US

72 Inventor/es:

SELLMAN, BRET;
TKACZYK, CHRISTINE;
CHOWDHURY, PARTHA, S.;
HUA, LEI;
PAVLIK, PETER;
BUONPANE, REBECCA y
CHANG, CHEW-SHUN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 776 179 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 dirigidos contra determinantes de la superficie de *S. aureus*

5 La presente divulgación se refiere en general a anticuerpos que se unen a determinantes de la superficie de *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y a anticuerpos que se unen a toxinas secretadas por *S. aureus*. La presente divulgación también se refiere a combinaciones de anticuerpos que se unen a determinantes de la superficie de *S. aureus* junto con anticuerpos que se unen a toxinas secretadas de *S. aureus*, composiciones que comprenden dichas combinaciones de anticuerpos y métodos para prevenir enfermedades asociadas a *S. aureus* que comprenden
10 administrar dichas combinaciones de anticuerpos.

Staphylococcus aureus es un bacteriococo aeróbico grampositivo formador de colonias que normalmente coloniza la nariz y la piel de los seres humanos sanos. Aproximadamente un 20-30 % de la población está colonizada por *S. aureus* en cualquier momento dado. Las bacterias de *Staphylococcus aureus*, también citadas en ocasiones como "estafilococos", "*Staph. aureus*" o "*S. aureus*", se consideran patógenos oportunistas que provocan infecciones menores (por ejemplo, granos, forúnculos y otras infecciones de tejidos blandos) e infecciones sistémicas (por ejemplo, neumonía, septicemia, osteomielitis y endocarditis).
15

Las barreras mucosas y epidérmicas (piel) normalmente protegen contra las infecciones por *S. aureus*. La interrupción de estas barreras naturales como resultado de lesiones (por ejemplo, quemaduras, traumatismos y procedimientos quirúrgicos) aumenta drásticamente el riesgo de infección. Las enfermedades que comprometen al sistema inmunitario (por ejemplo, diabetes, enfermedad renal terminal y cáncer) también aumentan el riesgo de infección. Las infecciones oportunistas por *S. aureus* pueden ser graves, provocando varias enfermedades o afecciones, cuyos ejemplos no limitantes incluyen bacteriemia, celulitis, infecciones en los párpados, intoxicación alimentaria, infecciones articulares, infecciones de la piel, síndrome de la piel escaldada, síndrome de choque tóxico, neumonía, osteomielitis, endocarditis, meningitis y formación de abscesos.
20
25

S. aureus expresa una serie de antígenos determinantes de superficie, incluyendo las proteínas de repetición de serina-ácido aspártico SdrC, SdrD y SdrE, las proteínas de factor de acumulación ClfA y ClfB, las proteínas determinantes de superficie reguladas por hierro IsdA, IsdB, IsdC, IsdE e IsdH, la proteína A de *S. aureus* (SpA) y el polisacárido de poli-N-acetilglucosamina (PNAG). Estos antígenos de superficie desempeñan un papel en la colonización del tejido hospedador, la evasión de la respuesta inmunitaria del hospedador y la aptitud bacteriana. Se ha demostrado que las mutaciones en ClfA, SpA, IsdA, IsdB e IsdH reducen la virulencia de *S. aureus*.
30

Las proteínas tales como IsdH desempeñan un papel en la capacidad de *S. aureus* para evadir ciertas respuestas inmunitarias del hospedador, tales como fagocitosis mediada por neutrófilos, un proceso que es crítico para que *S. aureus* provoque infección. IsdH forma parte de un complejo que se activa en condiciones de restricción de hierro, que sirven para unirse a hemoglobina y al complejo de haptoglobina-hemoglobina y después, extraer y transportar el grupo hemo al citoplasma. Hay tres motivos de transportador NEAr N-terminales (NEAT) en IsdH, indicando la estructura determinada de NEAT1 que ciertos restos en este motivo están implicados en la unión al ligando. Los mutantes defectuosos para IsdH de *S. aureus* han demostrado tener una virulencia reducida en comparación con los de tipo silvestre y son atrapados más rápidamente por los neutrófilos humanos en presencia de opsoninas séricas. El mecanismo protector de IsdH parece emanar de una degradación acelerada de la opsonina sérica C3b. Por lo tanto, IsdH desempeña un papel en las propiedades antifagocíticas del organismo de *S. aureus*.
35
40
45

ClfA es un factor de virulencia que se une al fibrinógeno. Esta función de ClfA parece contribuir además a las propiedades antifagocíticas de *S. aureus*. Además, ClfA también promueve la aglutinación de *S. aureus* en la sangre y la formación de película biológica sobre superficies de material biológico.

S. aureus también expresa varios factores de virulencia adicionales, incluyendo polisacáridos capsulares y toxinas proteicas. Un factor de virulencia normalmente asociado a la infección por *S. aureus* es la alfa toxina (también conocida como alfa-hemolisina o Hla), una exoproteína formadora de poros y hemolítica producida por la mayoría de cepas patógenas de *S. aureus*. La toxina forma poros heptaméricos en las membranas de células susceptibles, tales como leucocitos, plaquetas, eritrocitos, monocitos de sangre periférica, macrófagos, queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales. La formación de poros por alfa toxina normalmente provoca disfunción o lisis celular. Puede ocasionar la rotura de las uniones estrechas epiteliales y endoteliales y la desregulación inmunitaria.
50
55

En la actualidad, *S. aureus* es la principal causa de mortalidad relacionada con infecciones en los Estados Unidos y es la principal causa de infecciones hospitalarias. Además, el aumento de la resistencia a antibióticos de *S. aureus* ha agravado el problema. Por lo tanto, sería deseable desarrollar métodos alternativos para diagnosticar y tratar infecciones por *S. aureus*, incluyendo tratamientos combinados con anticuerpos.
60

Como se ha divulgado anteriormente en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 61/440.581 y en la Publicación Internacional n.º PCT/US20121024201 (publicada como el documento WO2012/109285) se ha demostrado que los anticuerpos que se unen a la alfa toxina de *S. aureus* reducen la gravedad de la enfermedad CA-MRSA en un modelo de necrosis dérmica murino y promueven la eliminación bacteriana en un modelo de ratón de
65

neumonía estafilocócica. Por lo tanto, dichos anticuerpos pueden utilizarse para el tratamiento de varias enfermedades asociadas a *S. aureus*.

5 El documento WO2007/145689 divulga vacunas y composiciones de anticuerpos para tratar y prevenir infecciones por *S. aureus*.

Además de anticuerpos que se unen a la alfa-toxina de *S. aureus*, la presente divulgación proporciona anticuerpos dirigidos contra determinantes antigénicos de la superficie de *S. aureus*, así como combinaciones de los mismos. En el presente documento se divulgan composiciones que comprenden dichos anticuerpos o combinaciones de dichos anticuerpos, así como métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a *S. aureus* usando dichos anticuerpos o combinaciones de dichos anticuerpos. Se describen métodos de prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a *S. aureus* usando anticuerpos que se unen a la alfa toxina de *S. aureus* en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 61/440.581 y en la Solicitud Internacional n.º PCT/US2012/024201 (publicada como el documento WO2012/109205), así como en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos presentada concomitantemente con la presente solicitud, concedida a Sellman et al., titulada "Methods of Treating *S. Aureus* Associated Diseases".

En el presente documento se divulgan ciertas combinaciones de anticuerpos, tales como un anticuerpo que se une a un determinante de superficie de *S. aureus* en combinación con un anticuerpo que se une a la alfa toxina de *S. aureus*, donde dichas combinaciones funcionan sinérgicamente entre sí. En el presente documento también se divulga la combinación de un anticuerpo que se dirige a un determinante antigénico de la superficie de *S. aureus* implicado en la evasión de las funciones opsonofagocíticas del hospedador, junto con un anticuerpo que se dirige a una toxina secretada por *S. aureus* implicada en el daño de las células hospedadoras.

25 Descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el porcentaje de eliminación opsonofagocítica (OPK) inducida por los anticuerpos anti-IsdH B11, 2F4 y A7, en comparación con el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya con las cepas de *S. aureus* Newman y USA300.

30 La figura 2 muestra la unión de los anticuerpos anti-IsdH B11, 2F4, A7 y 1C1, en comparación con el anticuerpo de control R347, con las cepas de *S. aureus* ARC2081 y USA300.

La figura 3A es una gráfica de la unión competitiva entre el anticuerpo 1C1 y haptoglobina (Hp) por la unión a la subunidad Neat-1 en IsdH, en comparación con la unión competitiva entre el anticuerpo de control R347 y Hp. La figura 3B es una gráfica de la unión competitiva entre el anticuerpo 2F4 y Hp por la unión a la subunidad Neat-2 en IsdH, en comparación con la unión competitiva entre el anticuerpo de control R347 y Hp.

35 La figura 4A muestra la concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. aureus* medidas en un modelo de bacteriemia de ratón en presencia del anticuerpo 1C1. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/ml]. La figura 4B muestra la concentración de UFC de *S. aureus* medidas en un modelo de bacteriemia de ratón en presencia del anticuerpo A7. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/ml]. La figura 4C muestra la concentración de UFC de *S. aureus* medidas en un modelo de bacteriemia de ratón en presencia del anticuerpo IsdH0016. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/ml]. La figura 4D muestra la concentración de UFC de *S. aureus* medidas en un modelo de bacteriemia de ratón en presencia del anticuerpo IsdH003. La concentración de UFC se comunica como \log [UFC/ml].

45 La figura 5 muestra la concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. aureus* medidas en un modelo de bacteriemia de ratón en presencia del anticuerpo 2F4. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/ml].

La figura 6 ilustra la unión de 2F4, medida como un porcentaje de la unión máxima, en comparación con el anticuerpo de control R347, en tiempo T_0 , T_{1h} y T_{4h} en las cepas de *S. aureus* ARC2379 (USA100), ARC2081 (USA200) y BAA-1556 (USA 300).

50 La figura 7A muestra el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo 2F4, en comparación con el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya con la cepa Newman de *S. aureus*. La figura 7B muestra el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo 2F4, en comparación con el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya con la cepa ARC634 de *S. aureus*. La figura 7C muestra el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo 2F4, en comparación con el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya con la cepa ARC2081 (USA200) de *S. aureus*. La figura 7D muestra el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo 2F4, en comparación con el porcentaje de OPK inducida por el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya con la cepa BAA-1556 (USA300) de *S. aureus*.

La figura 8 muestra la evaluación de la afinidad de 2F4 por IsdH y por la subunidad Neat-2 en un ensayo de captura de hulgGfc.

60 La figura 9A muestra la concentración de UFC en riñón de la cepa USA300 de *S. aureus* (administrada a una concentración inicial de $2,05e8$) medida en un modelo de carga en órgano después del tratamiento solo con 2F4, solo con 2A3 o una combinación de 2F4 y 2A3. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/órgano]. La figura 9B muestra la concentración de UFC en riñón de la cepa USA300 de *S. aureus* (administrada a una concentración inicial de $2,05e8$) medida en un modelo de carga en órgano después del tratamiento solo con 2F4, solo con 2A3 o una combinación de 2F4 y 2A3. La concentración de UFC se comunica como \log_{10} [UFC/órgano].

65 La figura 10 muestra que los anticuerpos anti-ClfA inhiben la unión de ClfA a fibrinógeno inmovilizado. Los

anticuerpos anti-ClfA 23D6, 27H4, 11H10 muestran inhibición aumentada de la unión a fibrinógeno en comparación con R347 de control.

La figura 11 muestra que los anticuerpos anti-ClfA inhiben la aglutinación de *S. aureus* en plasma humano. Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-ClfA 23D6, 27H4, 11H10 para inhibir la aglutinación de tres cepas diferentes de *S. aureus* (NR S112, BAA 1556 y UAMS-1) en comparación con R347 de control, ausencia de mAb y proteína ClfA. El anticuerpo anti-ClfA 11H10 mostró la máxima cobertura de cepa en este ensayo.

La figura 12 muestra que el anticuerpo anti-ClfA 11H10 se une a un epítipo diferente en ClfA en comparación con los anticuerpos anti-ClfA 23D6 y 27H4.

La figura 13 demuestra que el anticuerpo anti-ClfA 11H10 y el anticuerpo anti-AT LC10 reduce la carga bacteriana en el corazón.

La figura 14 muestra el efecto del anticuerpo anti-ClfA 11H10 en un modelo de septicemia murino.

La figura 15 muestra el efecto del anticuerpo anti-ClfA 11H10, el anticuerpo anti-AT LC10 y la combinación del anticuerpo anti-ClfA 11H10 con el anticuerpo anti-AT LC10 en un modelo de septicemia murino (exposición IV letal) con exposición a CA-MRSA USA300.

La figura 16 muestra el efecto de la combinación del anticuerpo anti-ClfA 11H10 con el anticuerpo anti-AT LC10 en un modelo de septicemia murino (exposición letal IV) con exposición a HA-MRSA USA100.

La figura 17 muestra el efecto de la combinación del anticuerpo anti-ClfA 11H10 con el anticuerpo anti-AT LC10 en un modelo de septicemia murino (exposición letal IV) con exposición AT HA-MRSA USA200.

La figura 18 muestra el efecto de la combinación del anticuerpo anti-IsdH 2F4 con el anticuerpo anti-AT LC10 en un modelo de septicemia murino (exposición letal IV) con exposición AT HA-MRSA USA100.

Descripción de realizaciones ilustrativas

A continuación se hará referencia detallada a ciertas realizaciones ilustrativas de acuerdo con la presente divulgación, ilustrándose ciertos ejemplos de estas en las figuras adjuntas.

En el presente documento se divulgan anticuerpos, incluyendo formas humanas, humanizadas y/o quiméricas, así como fragmentos, derivados/conjugados y composiciones de los mismos, que se unen a determinantes antigénicos de la superficie de *S. aureus* y anticuerpos que se unen a toxinas secretadas de *S. aureus*. Dichos anticuerpos pueden ser útiles para detectar y/o visualizar *S. aureus* y por lo tanto, pueden ser útiles en métodos y ensayos de diagnóstico. Los anticuerpos descritos en el presente documento también interfieren con los determinantes de la superficie de *S. aureus*, interfiriendo de este modo en la colonización y la evasión inmunitaria, haciendo que los anticuerpos sean útiles para métodos terapéuticos y profilácticos. Asimismo, los anticuerpos descritos en el presente documento pueden unirse a toxinas secretadas de *S. aureus*, reduciendo de este modo la virulencia de la infección por *S. aureus*. La combinación de anticuerpos dirigidos tanto contra determinantes de la superficie como contra toxinas secretadas de *S. aureus* puede aumentar el efecto terapéutico o profiláctico logrado por cualquiera de los anticuerpos cuando se administran de manera individual.

S. aureus expresa una serie de determinantes antigénicos superficiales que son importantes para la colonización, evasión inmunitaria y aptitud de *S. aureus*. Dichos determinantes de la superficie incluyen SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, IsdA, IsdB, IsdC, IsdE, IsdH, SpA, FnbA y PNAG. Los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden estar dirigidos contra determinantes antigénicos superficiales.

S. aureus también produce un gran número de proteínas secretadas y asociadas a la célula, muchas de las cuales están implicadas en la patogénesis, tales como alfa-toxina (AT), beta-toxina, gamma-toxina, delta-toxina, leucocidina, toxina del síndrome de choque tóxico (TSST), enterotoxinas, coagulasa, proteína A, fibrinógeno y similares. La alfa-toxina es uno de los factores de virulencia de *Staphylococcus aureus* y se produce por la mayoría de cepas patógenas de *S. aureus*.

A. Anticuerpos dirigidos contra determinantes de la superficie y toxinas secretadas de *S. aureus*

Como se usan en el presente documento, los términos "anticuerpo", "anticuerpos" (también conocidos como inmunoglobulinas) y "fragmentos de unión a antígeno", abarcan anticuerpos monoclonales (incluyendo anticuerpos monoclonales de longitud completa), anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados por al menos dos fragmentos de unión a epítipos diferentes (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos), anticuerpos humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de camélido, anticuerpos quiméricos, Fv monocatenarios (scFv), anticuerpos monocatenarios, anticuerpos de un solo dominio, anticuerpos de dominio, fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos de anticuerpo que muestran la actividad biológica deseada (por ejemplo, la porción de unión a antígeno), Fv unidos por disulfuro (dsFv) y anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-Id para anticuerpos proporcionados en el presente documento), intracuerpos y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores. En particular, los anticuerpos incluyen moléculas de inmunoglobulina y fragmentos inmunológicamente activos de moléculas de inmunoglobulina, es decir, moléculas que contienen al menos un sitio de unión a antígeno. Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier isotipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), subisotipo (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2) o alotipo (por ejemplo, Gm, por ejemplo, G1m(f, z, a o x), G2m(n), G3m(g, b, o c), Am, Em y Km(1, 2 o 3)). Los anticuerpos pueden obtenerse de cualquier mamífero, incluyendo, pero sin limitación, seres humanos, monos, cerdos, caballos, conejos, perros, gatos, ratones y

similares y otros animales, tales como aves (por ejemplo, pollos).

Un anticuerpo o un fragmento inmunoespecífico del mismo de la invención incluye un dominio de unión a antígeno. Un dominio de unión a antígeno se forma por regiones variables de anticuerpo que varían de un anticuerpo a otro. Los anticuerpos de origen natural comprenden al menos dos dominios de unión a antígeno, es decir, son al menos bivalentes. Como se usa en el presente documento, la expresión "dominio de unión a antígeno" incluye un sitio que se une específicamente a un epítipo en un antígeno (por ejemplo, una superficie celular o antígeno soluble). El dominio de unión a antígeno de un anticuerpo normalmente incluye al menos una porción de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y al menos una porción de una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina. El sitio de unión formado por estas regiones variables determina la especificidad del anticuerpo.

Como se usan en el presente documento, a menos que se indique específicamente otra cosa, una "mutación" abarca una adición, eliminación, sustitución (incluyendo sustitución conservativa) u otra alteración de al menos un aminoácido o ácido nucleico. Una "sustitución conservativa", a menos que se indique específicamente otra cosa, se refiere al reemplazo de un primer aminoácido por un segundo aminoácido que no altera sustancialmente las propiedades químicas, físicas y/o funcionales del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo conserva la misma carga, estructura, polaridad, hidrofobia/hidrofilia y/o conserva las funciones tales como la capacidad para unirse a alfa toxina y de este modo, reducir la virulencia de *S. aureus*). Una sustitución conservativa también se refiere al reemplazo de un primer ácido nucleico por un segundo ácido nucleico que codifica la sustitución de aminoácidos conservativa descrita anteriormente.

Los anticuerpos proporcionados en el presente documento incluyen anticuerpos de longitud completa o intactos, fragmentos de anticuerpos, anticuerpos de secuencia nativa o variantes de aminoácidos de anticuerpos nativos, anticuerpos humanos, humanizados, modificados postraduccionalmente, quiméricos o de fusión, inmunoconjugados y fragmentos funcionales de los mismos. Los anticuerpos pueden modificarse en la región Fc y ciertas modificaciones pueden proporcionar funciones efectoras deseadas o semivida en suero alterada.

La numeración de los aminoácidos en el dominio variable, la región determinante de complementariedad (CDR) y las regiones marco (FR), de un anticuerpo sigue, salvo que se indique de otro modo, la definición de Kabat, como se expone en Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5.^a Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland (1991). Utilizando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos aminoácidos o aminoácidos adicionales correspondientes a un acortamiento o inserción en, una FR o CDR del dominio variable. La numeración de Kabat de los restos puede determinarse para un anticuerpo dado por alineación en las regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "convencional". La alineación máxima de los restos marco frecuentemente requiere la inserción de restos "espaciadores" en el sistema de numeración, a usar para la región Fv. Además, la identidad de determinados restos individuales en cualquier número de sitio Kabat dado puede variar de una cadena de anticuerpo a otra debido a la divergencia entre especies o alélica.

En ciertas realizaciones, se proporcionan anticuerpos aislados de acuerdo con las reivindicaciones. La expresión "anticuerpo aislado", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo que se encuentra sustancialmente libre de otros anticuerpos y moléculas normalmente presentes en el ambiente celular nativo. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los anticuerpos proporcionados son anticuerpos aislados que se han separado de anticuerpos con una especificidad de antígeno diferente. Un anticuerpo aislado puede ser un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a un epítipo, isoforma o variante de antígeno de superficie o toxina secretada de *S. aureus* puede, sin embargo, tener reactividad cruzada con otros antígenos relacionados, por ejemplo, de otras especies (por ejemplo, homólogos de especies de *Staphylococcus*). Un anticuerpo aislado como se proporciona puede estar libre de uno o más materiales celulares diferentes. En algunas realizaciones, se proporciona una combinación de anticuerpos monoclonales "aislados" y se refiere a anticuerpos que tienen diferentes especificidades y combinados en una composición definida.

También se divulgan secuencias de ácido nucleico aisladas que codifican las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos divulgados y fragmentos de unión a antígeno de los mismos de los anticuerpos. Debido a la degeneración del código genético, puede estar presente más de un nucleótido en cualquier posición de ácido nucleico y a la vez sigue codificando el mismo aminoácido. En algunos ejemplos, se divulgan secuencias de ácido nucleico que codifican secuencias de aminoácidos que son un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % idénticas (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo divulgado que se une a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus*. En ejemplos adicionales, las secuencias de ácido nucleico codifican secuencias de aminoácidos que conservan las capacidades funcionales de los anticuerpos divulgados y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos, por ejemplo, para unirse a un antígeno superficial o una toxina secretada de *S. aureus* y de este modo, reducir el crecimiento de colonias de *S. aureus*, la evasión de la opsonofagocitosis o la toxicidad de una toxina secretada.

Los anticuerpos o fragmentos divulgados en el presente documento pueden unirse específicamente a un polipéptido de antígeno de superficie o de toxina secretada de *S. aureus* o a un fragmento antigénico de los mismos. En algunos ejemplos, el antígeno de superficie es SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, IsdA, IsdB, IsdC, IsdE, IsdH, SpA, FnbA o PNAG.

En realizaciones adicionales, el antígeno de superficie es IsdH. En otras realizaciones, el antígeno de superficie es ClfA. En algunos ejemplos, la toxina secretada es alfa toxina o una modulina soluble en fenol. En realizaciones adicionales, la toxina secretada es alfa toxina. Se divulgan ciertas secuencias de aminoácidos y ácidos nucleicos para anticuerpos dirigidos contra alfa toxina útiles en la presente divulgación en la Solicitud Provisional de los Estados Unidos n.º 61/440.581 y en la Publicación Internacional n.º PCT/US2012/024201 (publicada como el documento WO2012/109205).

Los anticuerpos proporcionados en el presente documento pueden unirse específicamente a uno o más epítomos específicos para un determinante antigénico superficial o una toxina proteínica secretada de *S. aureus* y en general, no se unen específicamente a otros polipéptidos. El término "epítomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un péptido, subunidad, fragmento, porción, oligómero o cualquier combinación de los mismos que tiene la capacidad de unirse a un anticuerpo.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo dirigido contra un determinante antigénico superficial o una toxina secretada de *S. aureus* o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede unirse a un epítomo conservado entre especies. En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un determinante antigénico de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* o un homólogo u ortólogo de otra especie bacteriana, así como fragmentos antigénicos del mismo. En algunas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede unirse a una o más isoformas de un determinante antigénico superficial o una toxina secretada.

En diversos ejemplos, un epítomo está formado por al menos una porción de un determinante antigénico superficial de *S. aureus*. Estos determinantes antigénicos superficiales pueden incluir SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, IsdA, IsdB, IsdC, IsdE, IsdH, SpA, FnbA o PNAG. En algunas realizaciones, el antígeno es IsdH. En otras realizaciones, el antígeno es ClfA. En otras realizaciones, un epítomo está formado por al menos una porción de una toxina secretada de *S. aureus*. La toxina secretada es alfa toxina, que está implicada en la formación de un complejo heptamérico de alfa toxina.

Un epítomo especificado puede comprender cualquier secuencia de aminoácidos que comprenda al menos 3 restos de aminoácido contiguo de la secuencia de aminoácidos del antígeno diana. El epítomo puede comprender secuencias de aminoácidos más largas, de hasta e incluyendo la secuencia de aminoácidos completa del antígeno diana. En algunas realizaciones, el epítomo comprende al menos 4 restos de aminoácido, al menos 5 restos de aminoácido, al menos 6 restos de aminoácido, al menos 7 restos de aminoácido, al menos 8 restos de aminoácido, al menos 9 restos de aminoácido, al menos 10 restos de aminoácido, al menos 11 restos de aminoácido, al menos 12 restos de aminoácido, al menos 13 restos de aminoácido, al menos 14 restos de aminoácido o al menos 15 restos de aminoácido respecto de la secuencia de aminoácidos del antígeno diana. En ciertas realizaciones diferentes, el epítomo comprende 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 restos de aminoácido contiguos o no contiguos respecto de la secuencia de aminoácidos del antígeno diana.

En ciertas realizaciones, se proporciona una combinación, que comprende un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a una toxina secretada de *S. aureus* y un anticuerpo aislado que se une específicamente a un determinante antigénico superficial de *S. aureus* de acuerdo con las reivindicaciones. El determinante antigénico superficial es IsdH. La toxina secretada es alfa toxina.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo o la combinación de anticuerpos está presente en una solución acuosa. En otras realizaciones, el anticuerpo o la combinación de anticuerpos está presente en una forma en polvo o liofilizada. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o la combinación de anticuerpos se encuentra a una concentración suficiente para usos terapéuticos o de diagnóstico. En algunas realizaciones, el anticuerpo o la combinación de anticuerpos está presente en un vaso o recipiente estéril.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* se prepara a partir de un anticuerpo precursor. Como se usan en el presente documento, la expresión "anticuerpo precursor" se refiere a un anticuerpo que está codificado por una secuencia de aminoácidos usada para la preparación de un anticuerpo variante o derivado, como se define en el presente documento. Un polipéptido precursor puede comprender una secuencia de anticuerpo nativa (es decir, un polipéptido de anticuerpo de origen natural, incluyendo una variante alélica de origen natural) o una secuencia de anticuerpo con modificaciones de secuencia de aminoácidos preexistentes (tales como inserciones, eliminaciones y/o sustituciones) de una secuencia de origen natural. Un anticuerpo precursor puede ser un anticuerpo humanizado o un anticuerpo humano. En realizaciones específicas, los anticuerpos dirigidos contra el antígeno superficial o la toxina secretada de *S. aureus* y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos son variantes del anticuerpo precursor. Como se usan en el presente documento, el término "variante" se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que difiere en su secuencia de aminoácidos respecto de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo "precursor" o un fragmento de unión a antígeno del mismo por la adición, eliminación y/o sustitución de uno o más restos de aminoácido de la secuencia del anticuerpo precursor.

Los anticuerpos dirigidos contra un antígeno superficial o una toxina secretada de *S. aureus* y los fragmentos de unión a antígeno de los mismos comprenden al menos un dominio de unión a antígeno. La porción de unión a antígeno de un anticuerpo comprende uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para unirse

específicamente a un antígeno. Estas porciones conservadas pueden comprender la región variable de cadena pesada y/o ligera de un anticuerpo precursor o una variante de un anticuerpo precursor.

B. Anticuerpos anti-IsdH

5 Como se usan en el presente documento, las expresiones "porcentaje (%) de identidad de secuencia" u "homología" se definen como el porcentaje de restos de aminoácidos o nucleótidos en una secuencia candidata que son idénticos a los restos de aminoácidos o nucleótidos en las secuencias de referencia después de alinear las secuencias e introducir huecos, en caso necesario, para lograr el máximo porcentaje de identidad de secuencia y excluir sustituciones conservativas. Puede producirse un alineamiento óptimo de las secuencias para comparación, aparte de manualmente, mediante algoritmos de homología local conocidos en la técnica o mediante programas informáticos que usan estos algoritmos (por ejemplo, GAP, BESTFIT, FASTA, BLAST P, BLAST N y TFASTA).

15 En algunos ejemplos, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al antígeno superficial IsdH comprende una región variable de cadena pesada (VH) que tiene un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En algunos ejemplos, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una región variable de cadena ligera (VL) que tiene un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89. En ejemplos particulares, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una VH que tiene un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

25 En ejemplos particulares, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una VH y una VL, en donde la VH y la VL se seleccionan entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 80 y 81; las SEQ ID NO: 82 y 83; las SEQ ID NO: 84 y 85; las SEQ ID NO: 86 y 87; y las SEQ ID NO: 88 y 89. En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una VH y una VL, en donde la VH y la VL corresponden a las SEQ ID NO: 80 y 81. El ejemplo 7, tabla 12 divulga secuencias de VH y VL representativas como se representan en el presente documento, que pueden estar presentes en cualquier combinación, para formar un anticuerpo anti-antígeno de superficie o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

35 En ejemplos adicionales, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una secuencia de aminoácidos de VH que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tales como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En diversos ejemplos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una secuencia de aminoácidos de VL que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tales como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al antígeno de superficie IsdH tiene una o más de las siguientes características:

- 45 (a) constante de disociación (K_D) para un antígeno de superficie de *S. aureus* de aproximadamente 100 nM o menor, aproximadamente 90 nM o menor, aproximadamente 80 nM o menor, aproximadamente 70 nM o menor, aproximadamente 60 nM o menor, aproximadamente 50 nM o menor, aproximadamente 40 nM o menor, aproximadamente 20 nM o menor, aproximadamente 10 nM o menor, aproximadamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nm. (o cualquier valor intermedio);
- 50 (b) reduce la capacidad de *S. aureus* para evadir la opsonofagocitosis por células inmunitarias en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), medida mediante un ensayo de eliminación opsonofagocítica;
- (c) reduce la concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. aureus* en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), medidas mediante un modelo de bacteriemia; o
- 55 (d) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias.

Los presentes anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a antígenos de superficie o toxinas secretadas de *S. aureus* comprenden al menos un dominio de unión a antígeno que incluye al menos una región determinante de la complementariedad (por ejemplo, al menos una de CDR1, CDR2 o CDR3). En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VH que incluye al menos una CDR de VH (por ejemplo, CDR1 de VH, CDR2 de VH o CDR3 de VH). En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VL que incluye al menos una CDR de VL (por ejemplo, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL). En algunas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VH que incluye al menos una CDR de VH y al menos una CDR de VL.

65 Las regiones CDR divulgadas en el presente documento pueden combinarse en varias combinaciones, ya que cada

región CDR puede seleccionarse y combinarse independientemente con cualquier otra región CDR para un anticuerpo dado. En ciertos ejemplos, las secuencias de CDR de VH y/o VL pueden estar presentes en cualquier combinación para formar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus*.

5 En algunos ejemplos, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH e incluye (a) una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2, o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con, las SEQ ID NO: 90, 96, 102, 108 o 114; (b) una CDR2
10 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 91, 97, 103, 109 o 115; y/o (c) una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 92, 98, 104, 110 o 116.

15 En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH incluye, (a) una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 93, 99, 105, 111 o 117; (b) una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 94, 100, 106, 112 o 118; y/o (c) una CDR3 de VL que comprende una
20 secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 95, 101, 107, 113 o 119.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que
25 comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con: (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90, 96, 102, 108 o 114; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, 97, 103, 109 o 115; (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92, 98, 104, 110 o 116; (d) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93, 99, 105, 111 o 117; (e) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94, 100, 106, 112 o 118; y (f) una CDR3
30 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95, 101, 107, 113 o 119.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3
35 de VL, en donde la CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL se seleccionan entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 90, 91, 92, 93, 94 y 95; las SEQ ID NO: 96, 97, 98, 99, 100 y 101; las SEQ ID NO: 102, 103, 104, 105, 106 y 107; las SEQ ID NO: 108, 109, 110, 111, 112 y 113; las SEQ ID NO: 114, 115, 116, 117, 118 y 119. En una realización adicional, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2
40 de VL y CDR3 de VL, en donde la CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL corresponde a las SEQ ID NO: 90, 91, 92, 93, 94 y 95.

En algunas realizaciones, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IgdH corresponde al anticuerpo aislado o los fragmentos de unión a antígeno como se han descrito
45 anteriormente y tiene una o más de las siguientes características:

- (a) constante de disociación (K_D) para un antígeno de superficie de *S. aureus* de aproximadamente 100 nM o menor, aproximadamente 90 nM o menor, aproximadamente 80 nM o menor, aproximadamente 70 nM o menor, aproximadamente 60 nM o menor, aproximadamente 50 nM o menor o aproximadamente 40 nM o menor, aproximadamente 20 nM o menor, aproximadamente 10 nM o menor, aproximadamente 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 nm. (o cualquier valor intermedio);
- 50 (b) reduce la capacidad de *S. aureus* para evadir la opsonofagocitosis por células inmunitarias en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), medida mediante un ensayo de eliminación opsonofagocítica;
- (c) reduce el número de unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. aureus* en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), medidas mediante un modelo de bacteriemia; o
- 55 (d) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias.

En el presente documento se divulga un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítipo de IgdH que uno cualquiera de los anticuerpos anti-CIfA o fragmentos de unión a
60 antígeno de los mismos descritos anteriormente.

C. Anticuerpos anti-CIfA

En algunas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al antígeno superficial CIfA comprende una región variable de cadena pesada (VH) que tiene un
65 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 132 o 140. En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una región variable de cadena ligera (VL) que tiene un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o 144. En realizaciones particulares, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una VH que tiene un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 o 136 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 o 144. En realizaciones particulares, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una VH y una VL, en donde la VH y la VL se seleccionan entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 132 y 140; y las SEQ ID NO: 136 y 144. El ejemplo 7, tabla 14 proporciona secuencias de VH y VL representativas como se representan en el presente documento, que pueden estar presentes en cualquier combinación, para formar un anticuerpo anti-antígeno de superficie o un fragmento de unión a antígeno del mismo.

En realizaciones adicionales, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una secuencia de aminoácidos de VH que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tal como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132 o 140. En diversas realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una secuencia de aminoácidos de VL que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tal como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 o 144.

En algunas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA e incluye (a) una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 133 o 141; (b) una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 134 o 142; y/o (c) una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 135 o 143.

En algunas realizaciones, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA incluye, (a) una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 137 o 145; (b) una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 138 o 146; y/o (c) una CDR3 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 139 o 147.

En algunas realizaciones, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con: (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 133 o 141; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 o 142; (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 135 o 143; (d) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 137 o 145; (e) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 o 146; y (f) una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 139 o 147.

En realizaciones particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL, en donde la CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL se seleccionan entre el grupo que consiste en las SEQ ID NO: 133, 134, 135, 137, 138 y 139; y las SEQ ID NO: 141, 142, 143, 144, 145, 146 y 147.

En realizaciones adicionales, la invención proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al mismo epítipo de ClfA que uno cualquiera de los anticuerpos anti-ClfA o fragmentos de unión a antígeno descritos anteriormente.

D. Anticuerpos anti-alfa toxina (AT)

En algunos ejemplos, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra una toxina secretada comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En algunos ejemplos, un anticuerpo anti-toxina secretada o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En otro ejemplo más, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. Véase el ejemplo 7, tabla 7 para una representación de secuencias de VH y VL como se presentan en el presente documento que pueden estar presentes en cualquier combinación para formar un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo o presentes en una combinación para formar un mAb. En algunos ejemplos, la VH es la SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En diversos ejemplos, la VL es la SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63.

Ciertas secuencias de nucleótidos de VH y VL que codifican las secuencias de aminoácidos de VH y VL analizadas en el presente documento se presentan en el ejemplo 7, tabla 8.

En algunos ejemplos, los anticuerpos aislados o fragmentos de unión a antígeno divulgados en el presente documento comprenden una VH y una VL, donde la VH y la VL tienen secuencias de aminoácidos representadas por las SEQ ID NO: 20 y 19; las SEQ ID NO: 22 y 21; las SEQ ID NO: 24 y 23; las SEQ ID NO: 26 y 25; las SEQ ID NO: 28 y 27; las SEQ ID NO: 41 y 42; las SEQ ID NO: 43 y 44; las SEQ ID NO: 45 y 46; las SEQ ID NO: 47 y 48; las SEQ ID NO: 47 y 48; las SEQ ID NO: 49 y 50; las SEQ ID NO: 51 y 52; las SEQ ID NO: 51 y 52; las SEQ ID NO: 53 y 54; las SEQ ID NO: 55 y 56; las SEQ ID NO: 57 y 58; las SEQ ID NO: 59 y 60; las SEQ ID NO: 61 y 58; las SEQ ID NO: 62 y 58; las SEQ ID NO: 62 y 63; las SEQ ID NO: 79 y 63.

En algunos ejemplos, los anticuerpos o fragmentos dirigidos contra antígenos superficiales o toxinas secretadas de *S. aureus* comprenden una VH y/o VL que tiene un porcentaje de identidad dado respecto de al menos una de las secuencias de VH y/o VL divulgadas en la tabla 7.

En algunos ejemplos, un anticuerpo anti-toxina secretada o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VH que comprende al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 99 % o 100 % (o cualquier porcentaje intermedio) de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En ciertos ejemplos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VH que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tales como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. Como se usa en el presente documento, una "sustitución conservativa" se refiere al reemplazo de un primer aminoácido por un segundo aminoácido que no altera sustancialmente las propiedades químicas, físicas y/o funcionales del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo (por ejemplo, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo conserva la misma carga, estructura, polaridad, hidrofobia/hidrofilia y/o conserva las funciones tales como la capacidad para unirse a alfa toxina y de este modo, reducir la virulencia de *S. aureus*). En ciertos ejemplos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VH con un porcentaje dado de identidad respecto de la SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62 y tiene una o más de las siguientes características:

- (a) constante de disociación (K_D) por la alfa toxina de *S. aureus* de aproximadamente 13 nM o menor;
- (b) inhibe la formación de oligómeros de alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio);
- (c) reduce la actividad citolítica de la alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio) (por ejemplo, determinado mediante ensayos de lisis celular y hemólisis); o
- (d) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, en un modelo animal de neumonía).

En algunos ejemplos, un anticuerpo anti-toxina secretada o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VL que comprende al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % (o cualquier porcentaje intermedio) de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En diversos ejemplos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VL que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tales como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En algunos ejemplos, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de VL con un porcentaje dado de identidad respecto de la SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63 y tiene una o más de las siguientes características:

- (a) constante de disociación (K_D) por la alfa toxina de *S. aureus* de aproximadamente 13 nM o menor;
- (b) inhibe la unión de alfa toxina a la superficie celular, alterando de este modo la formación de oligómeros de alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio);
- (c) reduce la actividad citolítica de la alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio) (por ejemplo, determinado mediante ensayos de lisis celular y hemólisis); o
- (d) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, en un modelo animal de neumonía).

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno se une específicamente a un polipéptido

de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* e incluye (a) una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos respecto de las SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; y/o (c) una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 7, 8 y 9; las SEQ ID NO: 10, 11 y 12; las SEQ ID NO: 13, 14 y 15; las SEQ ID NO: 7, 17 y 18; las SEQ ID NO: 7, 8 y 16; las SEQ ID NO: 7, 8 y 65; las SEQ ID NO: 7, 8 y 66; las SEQ ID NO: 7, 8 y 67; las SEQ ID NO: 7, 8 y 78; las SEQ ID NO: 69, 70 y 71; las SEQ ID NO: 7, 8 y 72; las SEQ ID NO: 69, 75 y 71; las SEQ ID NO: 69, 75 y 76; o las SEQ ID NO: 69, 70 y 71.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* incluye (a) una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 1 o 4; (b) una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 2, 5, 73 o 77; y/o (c) una CDR3 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 4, 5 y 6; las SEQ ID NO: 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 1, 73 y 74; o las SEQ ID NO: 1, 77 y 74.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con: (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78; (d) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; (e) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 5, 73 o 77; o (f) una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 7, 8, 9, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 10, 11, 12, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 13, 14, 15, 4, 5 y 6; las SEQ ID NO: 7, 17, 18, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 7, 8, 16, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 65, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 66, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 67, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 7, 8, 67, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 78, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 65, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 70, 71, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 7, 8, 72, 1, 73 y 74; las SEQ ID NO: 69, 75, 71, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 75, 76, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 75, 76, 1, 77 y 74; o las SEQ ID NO: 69, 70, 71, 1, 77 y 74.

En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que (i) incluye un dominio de cadena VH que comprende tres CDR y un dominio de cadena VL que comprende tres CDR; y (ii) se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus*, donde las tres CDR del dominio de cadena VH incluyen (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; y (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78. En ejemplos particulares, la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH corresponden a las SEQ ID NO: 7, 8 y 9; las SEQ ID NO: 10, 11 y 12; las SEQ ID NO: 13, 14 y 15; las SEQ ID NO: 7, 17 y 18; las SEQ ID NO: 7, 8 y 16; las SEQ ID NO: 7, 8 y 65; las SEQ ID NO: 7, 8 y 66; las SEQ ID NO: 7, 8 y 67; las SEQ ID NO: 7, 8 y 78; las SEQ ID NO: 69, 70 y 71; las SEQ ID NO: 7, 8 y 72; las SEQ ID NO: 69, 75 y 71; las SEQ ID NO: 69, 75 y 76; o las SEQ ID NO: 69, 70 y 71.

En algunos ejemplos, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a una toxina secretada de *S. aureus* y comprende (a) una CDR1 de VH que comprende una secuencia idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos

en relación con la SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; y (c) una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácido en relación con la SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78; (d) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; (e) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, 5, 73 o 77; y (f) una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74 y tiene una o más de las siguientes características:

(a) constante de disociación (K_D) por la alfa toxina de aproximadamente 13 nM o menor;

(b) se une a monómeros de alfa toxina;

(c) inhibe la formación de oligómeros de alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio);

(d) reduce la actividad citolítica de la alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio) (por ejemplo, determinado mediante ensayos de lisis celular y hemólisis); o

(e) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, en un modelo animal de neumonía).

En algunos ejemplos, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une específicamente a un antígeno de superficie o a una toxina secretada de *S. aureus* y comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende al menos un 90 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61, 62, 80, 82, 84, 86 u 88 y comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende al menos un 90 % de identidad respecto de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 63, 81, 83, 85, 87 u 89. En realizaciones adicionales, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo reduce la capacidad de *S. aureus* para escapar la opsonofagocitosis en al menos un 50 %. En realizaciones adicionales, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo reduce la concentración de UFC de *S. aureus* en al menos un 50 %. En otras realizaciones, el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe la unión de uno o más monómeros de alfa toxina entre sí (por ejemplo, inhibe la oligomerización) y/o reduce la virulencia de *S. aureus*.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* e incluye (a) una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos respecto de las SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; y/o (c) una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácido en relación con la SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 7, 8 y 9; las SEQ ID NO: 10, 11 y 12; las SEQ ID NO: 13, 14 y 15; las SEQ ID NO: 7, 17 y 18; las SEQ ID NO: 7, 8 y 16; las SEQ ID NO: 7, 8 y 65; las SEQ ID NO: 7, 8 y 66; las SEQ ID NO: 7, 8 y 67; las SEQ ID NO: 7, 8 y 78; las SEQ ID NO: 69, 70 y 71; las SEQ ID NO: 7, 8 y 72; las SEQ ID NO: 69, 75 y 71; las SEQ ID NO: 69, 75 y 76; o las SEQ ID NO: 69, 70 y 71.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* incluye (a) una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 1 o 4; (b) una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 2, 5, 73 o 77; y/o (c) una CDR3 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en relación con la SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 4, 5 y 6; las SEQ ID NO: 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 1, 73 y 74; o las SEQ ID NO: 1, 77 y 74.

En algunos ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con: (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78; (d) una CDR1 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 o 4; (e) una CDR2 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

2, 5, 73 o 77; o (f) una CDR3 de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74.

En ejemplos particulares, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus* comprende una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de restos de aminoácidos en cada CDR en relación con las SEQ ID NO: 7, 8, 9, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 10, 11, 12, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 13, 14, 15, 4, 5 y 6; las SEQ ID NO: 7, 17, 18, 1, 2 y 3; las SEQ ID NO: 7, 8, 16, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 65, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 66, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 67, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 7, 8, 67, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 78, 1, 2 y 64; las SEQ ID NO: 7, 8, 65, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 70, 71, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 7, 8, 72, 1, 73 y 74; las SEQ ID NO: 69, 75, 71, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 75, 76, 1, 2 y 68; las SEQ ID NO: 69, 75, 76, 1, 77 y 74; o las SEQ ID NO: 69, 70, 71, 1, 77 y 74.

En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que (i) incluye un dominio de cadena VH que comprende tres CDR y un dominio de cadena VL que comprende tres CDR; y (ii) se une específicamente a un polipéptido de alfa toxina de *Staphylococcus aureus*, donde las tres CDR del dominio de cadena VH incluyen (a) una CDR1 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69; (b) una CDR2 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75; y (c) una CDR3 de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78. En realizaciones particulares, la CDR1 de VH, CDR2 de VH y CDR3 de VH corresponden a las SEQ ID NO: 7, 8 y 9; las SEQ ID NO: 10, 11 y 12; las SEQ ID NO: 13, 14 y 15; las SEQ ID NO: 7, 17 y 18; las SEQ ID NO: 7, 8 y 16; las SEQ ID NO: 7, 8 y 65; las SEQ ID NO: 7, 8 y 66; las SEQ ID NO: 7, 8 y 67; las SEQ ID NO: 7, 8 y 78; las SEQ ID NO: 69, 70 y 71; las SEQ ID NO: 7, 8 y 72; las SEQ ID NO: 69, 75 y 71; las SEQ ID NO: 69, 75 y 76; o las SEQ ID NO: 69, 70 y 71.

En algunos ejemplos, la combinación de secuencias CDR presentes para formar un anticuerpo anti-toxina secretada incluye una CDR1 de VH que comprende la SEQ ID NO: 7, 10, 13 o 69, una CDR2 de VH que comprende la SEQ ID NO: 8, 11, 14, 17, 70 o 75 y una CDR3 de VH que comprende la SEQ ID NO: 9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76 o 78, como se ilustra en la tabla 9. En algunos ejemplos, la CDR1 de VL comprende la SEQ ID NO: 1 o 4, la CDR2 de VL comprende la SEQ ID NO: 2, 5, 73 o 77 y la CDR3 de VL comprende la SEQ ID NO: 3, 6, 64, 68 o 74, como se ilustra en la tabla 9.

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, como se divulga en el presente documento, pueden comprender una o más secuencias de aminoácidos sustancialmente iguales a las secuencias de aminoácidos descritas en el presente documento. Las secuencias de aminoácidos que son sustancialmente iguales incluyen secuencias que comprenden sustituciones de aminoácidos conservativas, así como eliminaciones y/o inserciones de aminoácidos.

E. Regiones marco

Los dominios variables de las cadenas pesada y ligera comprenden al menos una región marco (FR1, FR2, FR3, FR4 o como alternativa FW1, FW2, FW3, FW4). Las regiones marco de la cadena pesada se denominan en el presente documento FR de VH, mientras que las regiones marco de la cadena ligera se denominan en el presente documento FR de VL. En ciertas realizaciones, las regiones marco pueden contener sustituciones, inserciones u otras alteraciones. En ciertas realizaciones, estas alteraciones dan como resultado una mejora u optimización en la afinidad de unión del anticuerpo. Los ejemplos no limitantes de restos de la región marco que pueden modificarse incluyen aquellos que se unen directamente de manera no covalente al antígeno, interactúan con/efectúan la conformación de una CDR y/o participan en la interfaz VL-VH.

En ciertas realizaciones, una región marco puede comprender uno o más cambios de aminoácidos con el fin de "convertir a la línea germinal". Por ejemplo, pueden compararse las secuencias de aminoácidos de cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo seleccionadas con secuencias de aminoácidos de cadena pesada y ligera de línea germinal y cuando ciertos restos marco de las cadenas VL y/o VH difieren respecto de la configuración de línea germinal (por ejemplo, como resultado de la mutación somática de los genes de inmunoglobulina usados para preparar la fagoteca), puede ser deseable "retromutar" los restos marco de los anticuerpos seleccionados a la configuración de línea germinal (es decir, cambiar las secuencias de aminoácidos del marco de los anticuerpos seleccionados, de tal forma que son iguales que las secuencias de aminoácidos marco de línea germinal). Dicha "retromutación" o ("conversión a la línea germinal") de los restos marco puede lograrse mediante métodos de biología molecular convencionales para introducir mutaciones específicas (por ejemplo, mutagénesis dirigida al sitio o mutagénesis mediada por la PCR). En algunas realizaciones, se retromutan los restos marco de cadena ligera y/o pesada variable. En ciertas realizaciones, se retromuta una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno divulgado en el presente documento. En ciertas realizaciones, una cadena pesada variable de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o más retromutaciones.

En ciertas realizaciones, la VH de un anticuerpo anti-alfa toxina o el fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 que tiene secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 %

- a aproximadamente un 100 % idénticas a las regiones marco de VH correspondientes en las SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio)
- 5 respecto de las regiones FR correspondientes de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de la
- 10 FR correspondiente de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62.
- En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede comprender una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la FR correspondiente de VH de SEQ ID NO: 20, 22,
- 15 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62. En particular, la FR1, FR2, FR3 o FR4 de la VH pueden cada una comprender una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con la correspondiente FR1, FR2, FR3 o FR4 de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62.
- En ciertas realizaciones, la VL de un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo proporcionado en el presente documento puede comprender una FR1, FR2, FR3 y/o FR4 que tiene secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las regiones marco correspondientes en la FR de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una
- 20 secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de la FR correspondiente de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de la FR correspondiente de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50,
- 25 52, 54, 56, 58, 60 o 63.
- En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2
- 30 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la FR correspondiente de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63. En particular, la FR1, FR2, FR3 o FR4 de la VL pueden cada una tener una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR1, FR2, FR3 o FR4 de VH de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63.
- 35 En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a una toxina secretada de *S. aureus* comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende secuencias de aminoácidos idénticas a o que comprenden 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la FR correspondiente de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62 y/o una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones
- 40 de aminoácidos en relación con, la FR correspondiente de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63.
- En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a una toxina secretada de *S. aureus* y comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una
- 45 secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la FR correspondiente de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61 o 62 y/o una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42,
- 50 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60 o 63 y donde el anticuerpo tiene una o más de las siguientes características:
- 55 (a) constante de afinidad (K_D) por la alfa toxina de aproximadamente 13 nM o menor;
- (b) se une a monómeros de alfa toxina;
- (c) inhibe la formación de oligómeros de alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio);
- 60 (d) reduce la actividad citolítica de la alfa toxina en al menos un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio) (por ejemplo, determinado mediante ensayos de lisis celular y hemólisis); o
- (e) reduce la infiltración de células inmunitarias, la carga bacteriana y la liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, en un modelo animal de neumonía).
- 65 En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al antígeno de superficie IspH de *S. aureus*, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de

VH que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VH en las SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IsdH, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VL que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VL en las SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IsdH y comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88 y/o comprende una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IsdH, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VH que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VH en las SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IsdH, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VL que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VL en las SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IsdH y comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VH de SEQ ID NO: 80, 82, 84, 86 u 88 y/o comprende una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VL de SEQ ID NO: 81, 83, 85, 87 u 89.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente al antígeno de superficie ClfA de *S. aureus*, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VH que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VH en las SEQ ID NO: 132 o 140. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140.

95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a ClfA, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VL que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VL en las SEQ ID NO: 136 o 144. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a ClfA y comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 136 y/o comprende una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a ClfA, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VH que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VH en las SEQ ID NO: 132 o 140. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140.

En ciertas realizaciones, se proporciona un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a IldH, que comprende las regiones FR1, FR2, FR3 y/o FR4 de VL que tienen secuencias de aminoácidos que son de aproximadamente un 65 % a aproximadamente un 100 % idénticas a las secuencias de aminoácidos correspondientes de las cuatro regiones marco de VL en las SEQ ID NO: 136 o 144. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144. En ciertas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende una secuencia de aminoácidos de FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) al menos un 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de las regiones FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a ClfA y comprende una FR de VH (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VH de SEQ ID NO: 132 o 140 y/o comprende una FR de VL (FR1, FR2, FR3 y/o FR4) que comprende una secuencia de aminoácidos idéntica a o que comprende 1, 2 o 3 mutaciones de aminoácidos en relación con, la correspondiente FR de VL de SEQ ID NO: 136 o 144.

F. Secuencias de nucleótidos que codifican anticuerpos anti-alfa toxina y fragmentos de unión a antígeno de los mismos

Además de las secuencias de aminoácidos descritas anteriormente, se divulgan además en el presente documento secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos divulgadas en el presente documento. En algunos ejemplos, una secuencia de nucleótidos codifica un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus*. Las secuencias de nucleótidos se divulgan en el ejemplo 7, tabla 8. Por lo tanto, en el presente documento también se divulgan secuencias de polinucleótidos que codifican regiones VH y VL, incluyendo regiones FR y CDR, para los anticuerpos o fragmentos descritos en el presente documento, así como vectores de expresión para su expresión eficiente en células (por ejemplo, células de mamífero).

Asimismo, en el presente documento se divulgan polinucleótidos sustancialmente idénticos a aquellos que codifican las secuencias de aminoácidos divulgadas en el presente documento. Las secuencias sustancialmente idénticas pueden ser secuencias polimórficas, es decir, secuencias alternativas o alelos en una población. Las secuencias sustancialmente idénticas también pueden comprender secuencias mutagenizadas, incluyendo secuencias que comprenden mutaciones silentes. Una mutación puede comprender uno o más cambios de restos, una eliminación de uno o más restos o una inserción de uno o más restos adicionales. Las secuencias sustancialmente idénticas también pueden comprender diversas secuencias de nucleótidos que codifican el mismo aminoácido en cualquier posición de aminoácidos dada en una secuencia de aminoácidos divulgada en el presente documento, debido a la degeneración del código de ácidos nucleicos.

En el presente documento también se divulgan polinucleótidos que hibridan en condiciones de hibridación altamente rigurosas y de menor rigurosidad con polinucleótidos que codifican un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno superficial o una toxina secretada de *S. aureus*. El término "rigurosidad", como se usa en el presente documento, se refiere a condiciones experimentales (por ejemplo, temperatura y concentración de sal) de un experimento de hibridación para indicar el grado de homología entre dos ácidos nucleicos; cuanto mayor sea la rigurosidad, mayor porcentaje de homología habrá entre los dos ácidos nucleicos. Como se usan en el presente documento, el término "hibridación" o las variantes gramaticales del mismo, se refiere a la unión de una primera molécula de ácido nucleico a una segunda molécula de ácido nucleico en condiciones de baja, media o alta rigurosidad o en condiciones de síntesis de ácido nucleico. La hibridación puede incluir casos donde una primera molécula de ácido nucleico se une a una segunda molécula de ácido nucleico, donde las moléculas de ácido nucleico primera y segunda son complementarias.

Las condiciones de hibridación rigurosas incluyen, pero sin limitación, hibridación a ADN unido a filtro en cloruro de sodio/citrato de sodio 6X (SSC) a aproximadamente 45 grados centígrados, seguido de uno o más lavados en 0,2X SSC/SDS al 0,1 % a aproximadamente 50-65 grados centígrados. Otras condiciones rigurosas incluyen hibridación a ADN unido a filtro en 6X SSC a aproximadamente 45 grados centígrados, seguido de uno o más lavados en 0,1 X SSC/SDS al 0,2 % a aproximadamente 65 grados centígrados. Serán familiares otras condiciones de hibridación para un experto en la materia y se incluyen en el presente documento.

En algunos ejemplos, un ácido nucleico divulgado en el presente documento puede codificar la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* o el ácido nucleico puede hibridarse en condiciones rigurosas a un ácido nucleico que incluye una secuencia de nucleótidos que codifica la secuencia de aminoácidos del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo.

En algunos ejemplos, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* y que es al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) a la secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61, 62, 80, 82, 84, 86 u 88. En algunos ejemplos, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tal como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, 22, 24, 26, 28, 41, 43, 45, 47, 49, 51, 53, 55, 57, 79, 59, 61, 62, 80, 82, 84, 86 u 88. En algunos ejemplos, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* y que es al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) a una secuencia de nucleótidos de VH de SEQ ID NO: 30, 32, 34, 36, 38, 120, 122, 124, 126 o 128.

En algunos ejemplos, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* y que es al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) a la secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 63, 81, 83, 85, 87 u 89. En algunos ejemplos, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos que tiene 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 mutaciones (incluyendo adiciones, eliminaciones y sustituciones, tal como sustituciones conservativas) en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, 21, 23, 25, 27, 42, 44, 46, 48, 50, 52, 54, 56, 58, 60, 63, 81, 83, 85, 87 u 89. En algunos ejemplos, la secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* y que es al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) a una secuencia de nucleótidos de VL de SEQ ID NO: 29, 31, 33, 35, 37, 121, 123, 125, 127 o 129.

En ejemplos particulares, una secuencia de polinucleótidos puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo capaz de

unirse a un antígeno de superficie o una toxina secretada de *S. aureus* y que es al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) respecto de una secuencia de aminoácidos de VH y al menos aproximadamente un 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica (o cualquier porcentaje intermedio) a una secuencia de aminoácidos de VL, donde las secuencias de VH y VL están representadas por las SEQ ID NO: 20 y 19; las SEQ ID NO: 22 y 21; las SEQ ID NO: 24 y 23; las SEQ ID NO: 26 y 25; las SEQ ID NO: 28 y 27; las SEQ ID NO: 41 y 42; las SEQ ID NO: 43 y 44; las SEQ ID NO: 45 y 46; las SEQ ID NO: 47 y 48; las SEQ ID NO: 47 y 48; las SEQ ID NO: 49 y 50; las SEQ ID NO: 51 y 52; las SEQ ID NO: 51 y 52; las SEQ ID NO: 53 y 54; las SEQ ID NO: 55 y 56; las SEQ ID NO: 57 y 58; las SEQ ID NO: 59 y 60; las SEQ ID NO: 61 y 58; las SEQ ID NO: 62 y 58; las SEQ ID NO: 62 y 63; las SEQ ID NO: 79 y 63; las SEQ ID NO: 80 y 81; las SEQ ID NO: 82 y 83; las SEQ ID NO: 84 y 85; las SEQ ID NO: 86 y 87; las SEQ ID NO: 88 y 89.

Pueden obtenerse los polinucleótidos divulgados y puede determinarse la secuencia de nucleótidos de los polinucleótidos, mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, en caso de que se conozca la secuencia de nucleótidos de un anticuerpo, puede ensamblarse un polinucleótido que codifica el anticuerpo a partir de oligonucleótidos químicamente sintetizados. Esto puede implicar, por ejemplo, la síntesis de oligonucleótidos solapantes que contienen porciones de la secuencia que codifica el anticuerpo, la hibridación y el ligamiento de los oligonucleótidos y después la amplificación de los oligonucleótidos ligados mediante la PCR. Los polinucleótidos divulgados también pueden generarse a partir de cualquier fuente adecuada de ácido nucleico, tal como una biblioteca de ADNc de anticuerpos o una biblioteca de ADNc aislada de cualquier tejido o células que expresan el anticuerpo (por ejemplo, a partir de células de hibridoma seleccionadas para expresar el anticuerpo).

G. Características funcionales de anticuerpos o fragmentos dirigidos contra antígenos de superficie o toxinas secretadas de *S. aureus*

En ciertas realizaciones, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno de la superficie de *S. aureus* altera las propiedades biológicas de las células de *S. aureus* que expresan el antígeno de superficie. En diversas realizaciones, el anticuerpo se une a un antígeno de superficie de *S. aureus*, potenciando de este modo la opsonofagocitosis por parte de células del hospedador. En realizaciones adicionales, la opsonofagocitosis aumenta en un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), según se mide mediante un ensayo de eliminación opsonofagocítica. En algunas realizaciones, la unión del anticuerpo al determinante antigénico superficial impide la interacción entre el antígeno superficial y una adhesina superficial, reduciendo de este modo la concentración de unidades formadoras de colonias (UFC) en un tejido hospedador, según se mide en un modelo de bacteriemia de ratón. En realizaciones adicionales, la concentración de UFC se reduce en un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), en comparación con la concentración de UFC en presencia de un anticuerpo de control negativo o en ausencia del anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IsdH puede reducir la concentración de UFC en un 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio). En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-antígeno superficial puede competir con la haptoglobina y/o la hemoglobina por la unión a *S. aureus*, inhibiendo de este modo la capacidad de *S. aureus* para ganar acceso a y utilizar el hierro en la hemoglobina. En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos dirigidos contra un antígeno superficial reducen la capacidad de *S. aureus* para unirse a haptoglobina y/o hemoglobina en un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio), en comparación con la unión a *S. aureus* en ausencia de anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo anti-IsdH puede reducir la capacidad de *S. aureus* de unirse a haptoglobina y/o hemoglobina en un 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 95 % (o cualquier porcentaje intermedio).

Como se usan en el presente documento, un "ensayo de eliminación opsonofagocítica" (OPK) se refiere a cualquier ensayo usado para medir el porcentaje de eliminación fagocítica inducida en un tejido hospedador *in vitro* después de la adición de un anticuerpo a una muestra de tejido que contiene *S. aureus* de concentración conocida. Esta reducción en las UFC se normaliza frente a un nivel de control de OPK observado en presencia de un anticuerpo de control. El ensayo mide la capacidad de un anticuerpo diana para inducir la actividad de complemento y la posterior fagocitosis. Por ejemplo, la OPK puede comprender combinar 10 μ l de anticuerpo y 10 μ l de *S. aureus* (10^6 células/ml), seguido de la adición de 10 μ l de células de leucemia promielocítica humana (HL-60) (10^7 células/ml) y 10 μ l de suero humano preabsorbido contra *S. aureus*. Después, pueden sembrarse 10 μ l de la mezcla (a tiempo T_0), seguido de la lisis celular usando saponina al 1 % (en tiempo T_{60}) y la determinación de la concentración de UFC de *S. aureus*. El porcentaje de eliminación puede calcularse del siguiente modo: $100 \times (1 - (T_{60}/T_0))$, donde T_{60} se refiere a la concentración de UFC al final del ensayo (es decir, a los 60 minutos) y T_0 se refiere a la concentración de UFC al comienzo del ensayo.

Como se usan en el presente documento, un "modelo de bacteriemia" se refiere a cualquier modelo *in vivo* de infección por *S. aureus* usado para evaluar el impacto de un anticuerpo en la carga bacteriana de *S. aureus*, expresada como porcentaje de reducción en las UFC. Por ejemplo, el modelo de bacteriemia puede comprender inyectar un anticuerpo en un ratón, posteriormente inyectar 10^8 UFC de *S. aureus* por vía intraperitoneal y después, recoger sangre y medir la concentración de UFC, en comparación con la concentración de UFC después de inyectar un anticuerpo de control.

En ciertas realizaciones, el anticuerpo anti-alfa toxina o el fragmento de unión a antígeno del mismo altera las propiedades biológicas de la alfa toxina y/o las células que expresan alfa toxina. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo neutraliza la actividad biológica de la alfa

toxina mediante unión al polipéptido e inhibiendo la unión a la membrana y el ensamblaje de los monómeros de alfa toxina en un poro transmembrana (por ejemplo, heptámero de alfa toxina). Pueden llevarse a cabo ensayos de neutralización usando métodos conocidos en la técnica usando, en algunas circunstancias, reactivos disponibles comercialmente. La neutralización de alfa toxina normalmente se mide con una CI50 de 1×10^{-6} M o menor, 1×10^{-7} M o menor, 1×10^{-8} M o menor, 1×10^{-9} M o menor, 1×10^{-10} M o menor y 1×10^{-11} M o menor. La expresión "concentración inhibidora al 50 %" (abreviada como "CI50") representa la concentración de un inhibidor (por ejemplo, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno proporcionado en el presente documento) que es necesaria para una inhibición del 50 % de una actividad dada de la molécula diana del inhibidor (por ejemplo, oligomerización de alfa toxina para formar un complejo de heptámero de poro transmembrana). Un menor valor de CI50 corresponde generalmente a un inhibidor más potente.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe una o más actividades biológicas de alfa toxina. El término "inhibición", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier reducción estadísticamente significativa en la actividad biológica, incluyendo el bloqueo completo de la actividad. Por ejemplo, "inhibición" puede referirse a una reducción de aproximadamente un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % en la actividad biológica o cualquier porcentaje intermedio. En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe una o más actividades biológicas de alfa toxina en al menos un 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % o cualquier porcentaje intermedio.

En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede eliminar la alfa toxina secretada por *S. aureus* patógena. En algunas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede lograr al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 100 % de eliminación de la alfa toxina secretada por *S. aureus* o cualquier porcentaje intermedio. En realizaciones particulares, se elimina prácticamente toda la alfa toxina secretada detectable de las células infectadas con *S. aureus*.

En ciertas realizaciones, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo puede inhibir la expresión de uno o más genes inducibles que responden directa o indirectamente al ambiente creado por una infección por *S. aureus* y/o la expresión y función de alfa toxina. En realizaciones específicas, un anticuerpo anti-alfa toxina o un fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe la expresión de uno o más genes inducibles que responden directa o indirectamente al ambiente creado por la expresión y función de alfa toxina de *S. aureus* en al menos un 20 %, en al menos un 30 %, en al menos un 40 %, en al menos un 50 %, en al menos un 60 %, en al menos un 70 %, en al menos un 80 % o en al menos un 90 % o cualquier porcentaje intermedio.

H. Métodos para producir anticuerpos contra antígenos de superficie y toxinas secretadas de *S. aureus*

A continuación se describen técnicas a modo de ejemplo para la producción de los anticuerpos divulgados en el presente documento. En algunos ejemplos, pueden usarse métodos recombinantes o de hibridoma para generar los anticuerpos o fragmentos divulgados en el presente documento. En otros ejemplos, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo pueden aislarse de fagotecas de anticuerpo generadas usando técnicas conocidas en la materia. También pueden usarse otras técnicas de preparación de anticuerpos conocidas en la técnica para preparar anticuerpos contra antígenos superficiales y toxinas secretadas de *S. aureus*.

En algunos ejemplos, pueden generarse anticuerpos anti-IsdH usando IsdH nativo de *S. aureus*, IsdH mutante, una variante o un fragmento antigénico de IsdH. Las células de *S. aureus* que expresan IsdH también pueden usarse para generar anticuerpos. También puede producirse IsdH, para su uso en la producción de anticuerpos anti-IsdH, de manera recombinante en una forma aislada a partir de células bacterianas o eucariotas usando metodología de ADN recombinante convencional.

Pueden producirse anticuerpos policlonales para una toxina secretada o un antígeno de superficie, tal como IsdH, mediante diversos procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede administrarse un polipéptido de IsdH o un fragmento inmunogénico del mismo a diversos animales hospedadores mediante inyecciones subcutáneas o intraperitoneales del antígeno relevante para inducir la producción de sueros que contienen anticuerpos policlonales específicos para el antígeno. Los animales hospedadores incluyen, pero sin limitación, conejos, ratones y ratas. En algunos ejemplos, pueden usarse diversos adyuvantes para aumentar la respuesta inmunológica, dependiendo de la especie hospedadora e incluyen, pero sin limitación, de Freund (completo e incompleto), geles minerales, tales como hidróxido de aluminio, sustancias tensioactivas, tales como lisolecitina, polioles plurónicos, polianiones, péptidos, emulsiones oleosas, hemocianinas de lapa californiana, dinitrofenol, y adyuvantes humanos potencialmente útiles tales como BCG (bacilo de Calmette-Guerin) y *Corynebacterium parvum*. También pueden usarse otros adyuvantes conocidos en la técnica.

Pueden prepararse anticuerpos monoclonales contra una toxina secretada o un antígeno de superficie, tal como IsdH, usando una gran variedad de técnicas conocidas en la especialidad, incluyendo el uso de hibridoma, tecnologías

recombinantes y de presentación en fagos o una combinación de las mismas. La expresión "anticuerpo monoclonal", como se usa en el presente documento, se refiere a un anticuerpo obtenido a partir de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea o aislada, por ejemplo, los anticuerpos individuales que comprenden la población son idénticos salvo por las posibles mutaciones que tienen lugar de manera natural que pueden estar presentes en
 5 pequeñas cantidades. No debe interpretarse que el modificador "monoclonal" requiera la producción del anticuerpo por cualquier método concreto. Los anticuerpos monoclonales incluyen anticuerpos monoclonales de mamífero, quiméricos, humanizados, humanos, de dominio, diacuerpos, vaccicuerpos, lineales y multiespecíficos.

Una vez que se ha producido un anticuerpo divulgado en el presente documento, puede purificarse mediante cualquier
 10 método conocido en la técnica para la purificación de una molécula de inmunoglobulina, por ejemplo, mediante cromatografía (por ejemplo, cromatografía de intercambio iónico, de afinidad y de separación por tamaños), centrifugación, solubilidad diferencial o mediante cualquier otra técnica para la purificación de proteínas. Además, los anticuerpos de la presente tecnología o los fragmentos de los mismos pueden fusionarse a secuencias de polipéptido heterólogas (incluyendo "marcadores" epitópicos y otras proteínas de fusión, tales como fusiones con GST) para
 15 facilitar la purificación del anticuerpo y su uso en ensayos posteriores.

En algunos ejemplos, los anticuerpos divulgados en el presente documento son anticuerpos quiméricos. Los anticuerpos quiméricos son anticuerpos en los que una porción de la cadena pesada y/o ligera es idéntica a u homóloga a las secuencias correspondientes en los anticuerpos obtenidos a partir de una especie particular o pertenecientes a una clase o subclase de anticuerpo particular, mientras que otra porción de la cadena o las cadenas es idéntica a u homóloga a las secuencias correspondientes en anticuerpos procedentes de otra especie o pertenecientes a otra clase o subclase de anticuerpo, así como fragmentos de dichos anticuerpos, siempre que muestren la actividad biológica deseada. Los anticuerpos quiméricos divulgados en el presente documento incluyen anticuerpos "primatizados" que comprenden secuencias de unión a antígeno de dominio variable procedentes de un
 20 primate no humano (por ejemplo, monos del viejo mundo, tales como babuinos, monos rhesus o cinomolgos) y secuencias de región constante humana. Los anticuerpos quiméricos divulgados en el presente documento también incluyen anticuerpos humanizados, que se generan usando métodos conocidos en la técnica.

En otras realizaciones, los anticuerpos divulgados en el presente documento son anticuerpos humanos y se generan usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden generarse anticuerpos completamente humanos mediante la introducción de ácidos nucleicos que codifican loci de anticuerpos humanos funcionales en un roedor u otro animal, de tal forma que el roedor u otro animal produce anticuerpos completamente humanos. En otro ejemplo, los anticuerpos humanos pueden obtenerse mediante métodos *in vitro*. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, presentación en fagos, presentación en ribosomas, presentación en levaduras y otros métodos conocidos
 30 en la técnica. Los ejemplos adicionales de métodos para producir anticuerpos humanos o fragmentos dirigidos contra antígenos de superficie o toxinas secretadas de *S. aureus* incluyen la tecnología de ratón VelocImmune® (Regeneron Pharmaceuticals). Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos n.º 6.596.541.

En ciertas realizaciones, puede ser deseable revertir una secuencia marco de un anticuerpo divulgado en el presente documento a la secuencia de línea germinal, revertir una CDR a la línea germinal y/o eliminar una carga estructural. Por lo tanto, en algunas realizaciones, cuando un anticuerpo particular divulgado en el presente documento difiere respecto de la respectiva secuencia de línea germinal a nivel de aminoácido, puede retromutarse la secuencia de anticuerpo a la secuencia de línea germinal. Dichas mutaciones correctoras pueden producirse en una, dos, tres o más posiciones o una combinación de cualquiera de las posiciones mutadas, usando técnicas de biología molecular
 40 convencionales.

En ciertas realizaciones, la presente divulgación abarca fragmentos de anticuerpo o anticuerpos que comprenden estos fragmentos. El fragmento de anticuerpo comprende una porción del anticuerpo de longitud completa, que generalmente es la región de unión a antígeno o variable del mismo. Los ejemplos de dichos fragmentos de anticuerpo incluyen fragmentos Fab, Fab', F(ab')₂, Fd y Fv; diacuerpos; anticuerpos lineales, moléculas de anticuerpo monocatenarias; y los anticuerpos multiespecíficos son anticuerpos formados a partir de estos fragmentos de anticuerpo.
 50

Además de los anticuerpos humanos, humanizados y/o quiméricos anteriormente descritos, los anticuerpos divulgados en el presente documento también pueden modificarse adicionalmente para comprender uno o más de los siguientes: al menos una sustitución de restos de aminoácido y/o polipéptido, la adición y/o eliminación en el dominio VL y/o el dominio VH y/o la región Fc y modificaciones postraduccionales. Puede prepararse cualquier combinación de eliminación, inserción y sustitución para obtener una construcción final, a condición de que la construcción final posea las características deseadas.
 60

En estas modificaciones se incluyen conjugados de anticuerpo, donde un anticuerpo se ha unido covalentemente a un resto. Los restos adecuados para la unión a los anticuerpos incluyen, pero sin limitación, proteínas, péptidos, fármacos, marcadores y citotoxinas. Estos cambios en los anticuerpos pueden efectuarse para alterar u optimizar características de los anticuerpos (por ejemplo, bioquímicas, de unión y/o funcionales) según sea adecuado para la
 65 detección, el diagnóstico y/o el tratamiento de la infección por *S. aureus* y enfermedades o trastornos relacionados. Los métodos para formar conjugados, efectuar cambios de aminoácidos y/o polipéptidos y modificaciones

postraduccionales se conocen en la técnica. También se incluyen en estas modificaciones proteínas de fusión, es decir, el anticuerpo o un fragmento del mismo, fusionado a una proteína, polipéptido o péptido heterólogo.

5 En ciertas realizaciones, los anticuerpos o fragmentos dirigidos contra antígenos de superficie o toxinas secretadas de *S. aureus* se producen para que comprendan una región Fc alterada (también citada en el presente documento como "región Fc variante") en la que se efectúan una o más alteraciones en la región Fc para cambiar propiedades funcionales y/o farmacocinéticas de los anticuerpos. Dichas alteraciones pueden dar como resultado función efectora alterada, inmunogenicidad reducida y/o semivida en suero aumentada. En ciertas realizaciones, puede modificarse la función efectora de un anticuerpo mediante cambios en la región Fc, incluyendo, pero sin limitación, sustituciones de aminoácidos, adiciones de aminoácidos, eliminaciones de aminoácidos y cambios en las modificaciones postraduccionales en los aminoácidos de Fc (por ejemplo, glucosilación).

15 En algunas realizaciones, se prepara un anticuerpo variante de Fc que tiene propiedades de unión alterada por un ligando de Fc (por ejemplo, un receptor de Fc, tal como C1q), en relación con un anticuerpo con Fc nativo. Los ejemplos de propiedades de unión incluyen, pero sin limitación, especificidad de unión, constante de disociación en el equilibrio (K_d), velocidades de disociación y asociación (k_{off} y k_{on} , respectivamente), afinidad y/o avidez de unión.

20 En ciertas realizaciones, los anticuerpos divulgados en el presente documento se glucosilan para alterar la función efectora de los anticuerpos o para alterar la afinidad del anticuerpo por un antígeno diana. En algunas realizaciones, se modifica el patrón de glucosilación en la región variable de los presentes anticuerpos. Por ejemplo, puede prepararse un anticuerpo aglucosilado (es decir, el anticuerpo carece de glucosilación). La glucosilación puede alterarse para, por ejemplo, aumentar la afinidad del anticuerpo por un antígeno diana. Dichas modificaciones de carbohidratos pueden lograrse, por ejemplo, alterando uno o más sitios de glucosilación en la secuencia de anticuerpo. Por ejemplo, pueden efectuarse una o más mutaciones de aminoácidos que dan como resultado la eliminación de uno o más sitios de glucosilación de la región marco par de este modo eliminar la glucosilación en este sitio.

30 En ciertas realizaciones, los anticuerpos divulgados en el presente documento se conjugan o se unen covalentemente a otra sustancia usando métodos conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, la sustancia unida es un marcador detectable (también citado en el presente documento como molécula indicadora) o un soporte sólido. Las sustancias adecuadas para la unión a anticuerpos incluyen, pero sin limitación, un aminoácido, un péptido, una proteína, un polisacárido, un nucleósido, un nucleótido, un oligonucleótido, un ácido nucleico, un hapteno, un fármaco, una hormona, un lípido, un conjunto lipídico, un polímero sintético, una micropartícula polimérica, una célula biológica, un virus, un fluoróforo, un cromóforo, un colorante, una toxina, un hapteno, una enzima, un anticuerpo, un fragmento de anticuerpo, un radioisótopo, matrices sólidas, matrices semisólidas y combinaciones de los mismos. Se conocen en la técnica métodos para conjugar o unir covalentemente otra sustancia a un anticuerpo.

I. Métodos de tratamiento usando anticuerpos o fragmentos dirigidos contra antígenos de superficie o toxinas secretadas de *S. aureus*

40 Los anticuerpos o fragmentos divulgados en el presente documento pueden administrarse individualmente, en combinación entre sí o en combinación con agentes farmacéuticos adicionales, tales como antibióticos, para la prevención de infecciones por *S. aureus* y síntomas y afecciones relacionadas (por ejemplo, para tratar la hiperinflamación inducida por alfa toxina). Los anticuerpos y combinaciones de anticuerpos o fragmentos pueden usarse para tratar o prevenir una gran variedad de afecciones/enfermedades, incluyendo afecciones tanto crónicas como agudas, tales como, pero sin limitación, bacteriemia, quemaduras, celulitis, dermonecrosis, infecciones en los párpados, intoxicación alimentaria, infecciones articulares, conjuntivitis neonatal, osteomielitis, neumonía, infecciones de la piel, infección de heridas quirúrgicas, síndrome de la piel escaldada, endocarditis, meningitis, formación de abscesos y síndrome de choque tóxico. Se proporcionan más adelante detalles adicionales relativos a las potenciales enfermedades/afecciones adecuadas para la terapia contra *S. aureus*.

50 En algunos ejemplos, puede administrarse al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento en combinación con al menos un agente terapéutico adicional (por ejemplo, un antibiótico). Los ejemplos de antibióticos que pueden administrarse en la combinación incluyen: penicilina, oxacilina, flucloxacilina, vancomicina y gentamicina. En algunos ejemplos, la terapia de combinación usando un antibiótico y al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo divulgado en el presente documento potencia la eficacia del tratamiento, por ejemplo, reduciendo la concentración de UFC de *S. aureus* en un tejido hospedador, reduciendo la capacidad de *S. aureus* para escapar de la opsonofagocitosis y/o reduciendo la virulencia de *S. aureus*, en comparación con solo tratamiento con anticuerpos.

60 Las terapias de combinación (por ejemplo, tratamiento o prevención con más de un anticuerpo) pueden proporcionar beneficios frente a las terapias individuales proporcionando múltiples dianas terapéuticas de *S. aureus* no solapantes. Por ejemplo, un anticuerpo que se dirige a una toxina secretada puede neutralizar los efectos dañinos de la toxina, tal como la hiperinflamación inducida por alfa toxina. Al mismo tiempo, un anticuerpo coadministrado dirigido contra un antígeno de superficie (por ejemplo, IsdH) puede inhibir el crecimiento de colonias de *S. aureus* y la evasión opsonofagocítica, que no se alteran por el anticuerpo que se dirige a la toxina secretada. La terapia de combinación también puede asegurar que la terapia será eficaz contra una mayor variedad de cepas o mutantes de *S. aureus*,

algunas de las cuales pueden carecer de una diana antigénica para un anticuerpo particular.

En particular, la terapia de combinación puede comprender uno o más anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a un determinante de superficie, tal como SdrC, SdrD, SdrE, ClfA, ClfB, 5 IsdA, IsdB, IsdC, IsdE, IsdH o PNAG y uno o más anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a una toxina secretada, tal como alfa toxina (AT). En ejemplos particulares, la terapia combinada puede comprender un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a At; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA y un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a AT; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a AT; un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA y un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH; o un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a IsdH, un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a ClfA y un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a AT. En ejemplos particulares, la terapia combinada puede comprender un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a At, donde el anticuerpo anti-IsdH o el fragmento del mismo comprende la VH y/o la VL o una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL del mAb 2F4 y 10 donde el anticuerpo anti-AT o el fragmento del mismo comprende la VH y/o la VL o una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL del mAb LC10 o comprende la SEQ ID NO: 130 y la SEQ ID NO: 131.

En ejemplos particulares, los anticuerpos anti-At o los fragmentos de unión a antígeno de los mismos pueden comprender una VH y/o VL o una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos listados en la tabla 7 o 10, el anti-IsdH o fragmentos de unión a antígeno del mismo puede comprender una VH y/o VL o una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos listados en la tabla 12 y los anticuerpos anti-ClfA o fragmentos de unión a antígeno de los mismos pueden comprender una VH y/o VL o una CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL y CDR3 de VL de cualquiera de los anticuerpos listados en la tabla 14. 25

En diversos ejemplos, los anticuerpos divulgados, las combinaciones de anticuerpos y/o las combinaciones de anticuerpos y antibióticos pueden administrarse terapéuticamente para tratar una infección por *S. aureus* o como profilaxis para prevenir la infección. Por ejemplo, la terapia combinada puede administrarse antes de la cirugía para prevenir complicaciones por *S. aureus* o después de una cirugía para tratar una infección por *S. aureus* adquirida durante una cirugía. 30

También se divulgan en el presente documento composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de infecciones por *S. aureus* o como profilaxis. En varios ejemplos, una composición farmacéutica comprende al menos un anticuerpo divulgado en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" significa uno o más materiales no tóxicos que no interfieren con la eficacia o la actividad biológica de los principios activos. Dichas preparaciones pueden contener sales, agentes tamponadores, conservantes, portadores compatibles y opcionalmente, otros agentes terapéuticos. Dichas preparaciones farmacéuticamente aceptables también pueden contener cargas sólidas o líquidas compatibles, diluyentes o 45 sustancias encapsulantes que son adecuadas para su administración a un ser humano. El término "portador" indica un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el principio activo para facilitar la administración farmacéutica.

Las composiciones terapéuticas de la presente tecnología pueden formularse para una dosis particular. Pueden ajustarse las pautas posológicas para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). Por ejemplo, se puede administrar un único bolo, se pueden administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o se puede reducir o aumentar proporcionalmente la dosis según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. En algunos ejemplos, la dosis seleccionada es adecuada para administración intravenosa, intramuscular, intranasal, oral, tópica o subcutánea. La cantidad de principio activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma farmacéutica variará dependiendo del sujeto que se esté tratando y del modo particular de administración. 50

En el presente documento también se divulga un kit farmacéutico para uso terapéutico en el tratamiento de una infección por *S. aureus* o como profilaxis contra dicha infección. En algunos ejemplos, el kit comprende uno o más recipientes rellenos con una formulación líquida terapéutica estéril o una formulación liofilizada que comprende al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo divulgado en el presente documento y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunos ejemplos, el recipiente relleno con la formulación líquida es una jeringuilla precargada. En otros ejemplos, el recipiente relleno con una formulación en polvo liofilizado estéril es adecuado para la reconstitución y posterior administración. En algunos ejemplos, las formulaciones comprenden anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos fusionados de manera recombinante o conjugados químicamente a al menos un resto diferente, incluyendo, pero sin limitación, un proteína heteróloga, un polipéptido heterólogo, un péptido 65

heterólogo, una molécula grande, una molécula pequeña, una secuencia marcadora, un agente de diagnóstico detectable, un resto terapéutico, un resto de fármaco, un ion metálico radiactivo, un segundo anticuerpo y un soporte. En algunos ejemplos, las formulaciones se formulan en viales monodosis en forma de líquidos estériles. En algunos ejemplos, la formulación se suministra en una jeringuilla precargada.

5

J. Enfermedades asociadas a la infección por *S. aureus*

Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos, como se divulga en el presente documento, pueden usarse para detectar, diagnosticar, prevenir y/o tratar una enfermedad asociada a una infección por *S. aureus*. Los anticuerpos también pueden usarse para aliviar y/o prevenir uno o más síntomas de una enfermedad asociada a una infección por *S. aureus*.

10

En el presente documento también se divulga un método para prevenir, tratar o controlar la neumonía en un sujeto, que incluye: administrar una composición que incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de la superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz para prevenir, tratar o controlar la neumonía.

15

Como se usan en el presente documento, los términos "tratar", "trata" o "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico y a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objetivo es prevenir o frenar (aminorar) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como la progresión de la enfermedad. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, el alivio de los síntomas, la reducción del alcance de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, retrasar o frenar la progresión de la enfermedad, mejorar o paliar la patología. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Aquellos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección o trastorno así como aquellos propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que se quiera prevenir la afección o trastorno.

20

25

En el presente documento se divulga un método para prevenir, tratar o controlar una afección infecciosa cutánea en un sujeto que incluye: administrar una composición que incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de la superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos de acuerdo con la presente invención a un sujeto que lo necesite en una cantidad eficaz para prevenir, tratar o controlar la afección cutánea. En algunos ejemplos, la afección infecciosa cutánea es dermonecrosis. En algunos ejemplos, la infección cutánea incluye una infección de la piel por *S. aureus*. En algunos ejemplos, el método impide la afección infecciosa de la piel.

30

35

En el presente documento se divulga un método para prevenir, tratar o controlar una infección por *S. aureus* asociada al tratamiento de diálisis, cirugía de alto riesgo, neumonía, neumonía asociada a ventilador (VAP) o reinfección después de un alta hospitalaria previa para un tratamiento o cirugía previo que incluye administrar una composición que incluye un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o un determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, a un sujeto que lo necesite.

40

En el presente documento también se divulga un método para prevenir, tratar o controlar una afección asociada a la infección por *S. aureus* que incluye administrar una composición que incluye un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* a un sujeto que lo necesite, en una cantidad eficaz para reducir la lisis celular. En algunos ejemplos, el método previene una afección asociada a la infección por *S. aureus*. En algunos ejemplos, la célula es un eritrocito de la sangre o el pulmón.

45

En el presente documento se divulgan métodos para prevenir o reducir la gravedad de la septicemia asociada a *S. aureus* en un sujeto mamífero que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos. También se divulgan en el presente documento métodos para reducir la carga bacteriana de *S. aureus* en el torrente sanguíneo de un sujeto mamífero que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos. También se divulgan métodos para reducir la aglutinación y/o formación de lesiones tromboembólicas por *S. aureus* en un sujeto mamífero que comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos.

50

55

60

Los métodos para prevenir la septicemia asociada por *S. aureus* en un sujeto mamífero comprenden de manera adecuada administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmunoespecíficamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos al sujeto antes de un evento infeccioso. Como se usan en el presente documento, "evento infeccioso" se refiere a un evento durante el cual el sujeto está o puede estar, expuesto a una infección por *S. aureus*. Los eventos

65

infecciosos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, cirugía en cualquier parte del organismo, incluyendo la cabeza, la boca, las manos, los brazos, las piernas, el tronco, los órganos internos (por ejemplo, el corazón, el cerebro, los intestinos, los riñones, el estómago, los pulmones, el hígado, el bazo, el páncreas, etc.), los huesos, la piel. La cirugía provoca afecciones, tales como heridas quirúrgicas abiertas y órganos expuestos, que pueden infectarse fácilmente por *S. aureus*. Los eventos de infección adicionales incluyen traumatismos en cualquier parte del organismo que causan heridas abiertas o de otro modo facilitan el acceso al torrente sanguíneo, mediante lo que la infección por *S. aureus* puede entrar en el organismo. Los eventos de infección adicionales incluyen transfusiones sanguíneas, inyecciones de medicamentos o de fármacos legales o ilegales, punciones por aguja, agujas para tatuar, inserción y mantenimiento de vías intravenosas (IV), inserción y mantenimiento de drenajes quirúrgicos y sitios de laceración de la piel, por ejemplo, escaras (úlceras de decúbito).

En los ejemplos, donde los métodos describen la prevención de la septicemia asociada a *S. aureus*, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, se administra adecuadamente al menos 1 hora antes de un evento de infección. Por ejemplo, al menos 1 hora antes de la cirugía (el evento de infección). De manera adecuada, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, se administra al menos 6 horas, al menos 12 horas, al menos 18 horas, al menos 24 horas, al menos 30 horas, al menos 36 horas, al menos 42 horas, al menos 48 horas o más, antes del evento de infección. En los ejemplos, el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, se administra adecuadamente de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas, de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 36 horas, de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 30 horas, de aproximadamente 20 horas a aproximadamente 28 horas, de aproximadamente 22 horas a aproximadamente 26 horas o aproximadamente 12 horas, aproximadamente 13 horas, aproximadamente 14 horas, aproximadamente 15 horas, aproximadamente 16 horas, aproximadamente 17 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 19 horas, aproximadamente 20 horas, aproximadamente 21 horas, aproximadamente 22 horas, aproximadamente 23 horas, aproximadamente 24 horas, aproximadamente 25 horas, aproximadamente 26 horas, aproximadamente 27 horas, aproximadamente 28 horas, aproximadamente 29 horas o aproximadamente 30 horas o aproximadamente 31 horas o aproximadamente 32 horas o aproximadamente 33 horas o aproximadamente 34 horas o aproximadamente 35 horas o aproximadamente 36 horas, antes del evento de infección.

Como se usa en el presente documento, la "prevención" de la septicemia asociada a *S. aureus* se refiere a reducir el riesgo de que un sujeto contraiga septicemia asociada a *S. aureus* en el momento del evento de infección. De manera adecuada, se reduce el riesgo de que un sujeto adquiera septicemia asociada a *S. aureus* en al menos un 30 % en comparación con un sujeto al que no se ha administrado un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o un determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, antes del evento de infección. Más adecuadamente, el riesgo se reduce en al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o el riesgo se elimina por completo en comparación con un sujeto al que no se ha administrado un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, antes del evento de infección.

En los métodos para reducir la gravedad de la septicemia asociada a *S. aureus* en un sujeto mamífero, dichos métodos comprenden de manera adecuada administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos, a un sujeto que muestra síntomas de septicemia asociada a *S. aureus*. Dichos síntomas pueden incluir, por ejemplo, escalofríos, confusión o delirio, fiebre o baja temperatura corporal (hipotermia), sensación de mareo leve causada por una bajada de tensión, pulso sanguíneo rápido, temblores, erupción cutánea y piel caliente.

Como se usa en el presente documento, "reducir la gravedad", como se usa en referencia a la septicemia, se refiere a reducir los síntomas que muestra un sujeto de que ha contraído septicemia asociada a *S. aureus*. De manera adecuada, los síntomas se reducen en al menos un 30 % en comparación con los síntomas que muestra un sujeto que también ha contraído septicemia asociada a *S. aureus*, pero no se ha administrado al sujeto un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos. Más adecuadamente, los síntomas se reducen en al menos un 40 %, al menos un 50 %, al menos un 60 %, al menos un 70 %, al menos un 80 %, al menos un 90 % o los síntomas se eliminan por completo (es decir, el sujeto se cura de la infección y la septicemia) en comparación con un sujeto al que no se le ha administrado un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une inmuno-específicamente a una toxina o un determinante de superficie de *S. aureus* o una combinación de los mismos antes del evento infeccioso.

Los ejemplos no limitantes de algunas afecciones comunes provocadas por la infección por *S. aureus* incluyen quemaduras, celulitis, dermonecrosis, infecciones en los párpados, intoxicación alimentaria, infecciones articulares, neumonía, infecciones de la piel, infección de heridas quirúrgicas, síndrome de la piel escaldada y síndrome de choque

tóxico. Además, es un patógeno frecuente en las infecciones por cuerpos extraños, tales como vías intravasculares, marcapasos, válvulas coronarias artificiales e implantes de articulaciones. Algunas de las afecciones o enfermedades provocadas por *S. aureus* se describen con más detalle a continuación. Algunas o todas las afecciones y enfermedades descritas a continuación pueden implicar la acción directa de toxinas secretadas como componente de la infección o como mediador de la afección o patología, mientras que algunas o todas las afecciones pueden implicar la acción indirecta o secundaria de las toxinas secretadas (por ejemplo, como factores de virulencia primarios que provocan el síntoma principal o la mayoría de los síntomas asociados a la afección o como agentes que actúan para avanzar adicionalmente la enfermedad mediante la interrupción de la función celular o la lisis celular).

10 a) Quemaduras

Las heridas por quemaduras normalmente son estériles al principio. Sin embargo, las quemaduras moderadas y graves normalmente comprometen las barreras físicas e inmunitarias contra infecciones (por ejemplo, formación de ampollas, agrietamiento o desprendimiento de la piel), provocando una pérdida de fluido y electrolitos y dan como resultado la disfunción fisiológica local o general. La puesta en contacto de la piel comprometida con bacterias viables puede dar como resultado la colonización mixta en el sitio de lesión. La infección puede restringirse a los restos no viables en la superficie quemada ("escara") o la colonización puede progresar hasta una infección de toda la piel e invadir el tejido viable por debajo de la escara. Las infecciones más graves pueden llegar a debajo de la piel, entrar en el sistema linfático y/o la circulación sanguínea y desarrollar septicemia. Normalmente se encuentra *S. aureus* entre los patógenos que colonizan las infecciones de heridas por quemaduras. *S. aureus* puede destruir el tejido granular y producir septicemia grave.

b) Celulitis

25 La celulitis es una infección aguda de la piel que normalmente comienza como una infección superficial que puede dispersarse por debajo de la capa cutánea. La celulitis está causada comúnmente por una infección mixta de *S. aureus* en conjunción con *S. pyogenes*. La celulitis puede provocar una infección sistémica.

30 c) Dermonecrosis

La dermonecrosis es una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, que se disemina fácilmente a lo largo del plano fascial en el tejido subcutáneo. La afección provoca que las capas superiores y/o inferiores de la piel se vuelvan necróticas y puede dispersarse a los tejidos subyacentes y aledaños.

35 d) Fascitis necrotizante

La fascitis necrotizante se cita como "enfermedad comedora de la carne" o "síndrome de bacterias comedoras de carne". La fascitis necrotizante puede estar causada por una infección polimicrobiana (por ejemplo, tipo I, provocada por una infección bacteriana mixta) o por una infección monomicrobiana (por ejemplo, tipo II, provocada por una sola cepa patógena de bacteria). La fascitis necrotizante puede estar causada por muchos tipos de bacterias, incluyendo los ejemplos no limitantes de estas: estreptococos de grupo A (por ejemplo, *Streptococcus pyogenes*), *Staphylococcus aureus*, *Vibrio vulnificus*, *Clostridium perfringens*, y *Bacteroides fragilis*. Los individuos con sistemas inmunitarios deprimidos o comprometidos tienen mayores probabilidades de padecer dermonecrosis (por ejemplo, fascitis necrotizante).

45 Históricamente, se diagnosticaba como causa de la mayoría de casos de infecciones dermonecróticas de tipo II los estreptococos del grupo A. Sin embargo, desde el año 2001, se ha observado cada vez con más frecuencia el *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) como la causa de fascitis necrotizante monomicrobiana. La infección comienza localmente, en ocasiones en un sitio de traumatismo, que puede ser grave (tal como el resultado de una cirugía), menor o incluso no evidente. Los pacientes normalmente se quejan de un dolor intenso que puede parecer excesivo dada la apariencia externa de la piel. Con el avance de la enfermedad, el tejido se inflama, normalmente en pocas horas. También son síntomas comunes la diarrea y los vómitos.

55 Los signos de inflamación pueden no ser evidentes en las primeras etapas de la infección, en caso de que las bacterias se encuentren en el tejido profundo. Si las bacterias no están profundas, se muestran rápidamente los signos de inflamación, tales como enrojecimiento y piel inflamada o caliente. El color de la piel puede cambiar a violeta y pueden formarse ampollas, con la posterior necrosis (por ejemplo, muerte) de los tejidos subcutáneos. Los pacientes con fascitis necrotizante normalmente tienen fiebre y parecen muy enfermos. Las tasas de mortalidad alcanzan hasta un 73 por ciento si se deja sin tratar.

60 e) Neumonía

65 También se ha identificado *S. aureus* como una causa de neumonía estafilocócica. La neumonía estafilocócica provoca inflamación e hinchazón del pulmón, lo que a su vez provoca que se acumule fluido en el pulmón. La acumulación de fluido en el pulmón puede impedir que el oxígeno entre en el torrente sanguíneo. Los pacientes con gripe se encuentran en riesgo de desarrollar neumonía bacteriana. *Staphylococcus aureus* es la causa más común de

neumonía bacteriana en aquellos pacientes que ya padecen gripe. Los síntomas comunes de neumonía estafilocócica incluyen tos, dificultad para respirar y fiebre. Los síntomas adicionales incluyen fatiga, moco amarillo o sanguinolento y dolor torácico que empeora al respirar. Cada vez con más frecuencia se diagnostica *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) como la cepa identificada en la neumonía estafilocócica.

5

f) Infecciones de heridas quirúrgicas

Las heridas quirúrgicas normalmente penetran profundamente en el organismo. La infección de dichas heridas representa por tanto un grave riesgo para el paciente, en caso de que se infecte la herida. Con frecuencia, *S. aureus* es el agente causante de infecciones en las heridas quirúrgicas. *S. aureus* es inusualmente propenso a invadir las heridas quirúrgicas, pudiendo infectarse las heridas suturadas por muchas menos células de *S. aureus* de las que se necesitarían para provocar infección en la piel normal. La invasión de heridas quirúrgicas puede provocar septicemia grave por *S. aureus*. La invasión del torrente sanguíneo por *S. aureus* puede provocar la siembra e infección de los órganos internos, en particular las válvulas cardíacas y los huesos, provocando enfermedades sistémicas, tales como endocarditis y osteomielitis.

10

15

g) Síndrome de la piel escaldada

S. aureus es probablemente uno de los principales agentes causantes del "síndrome de la piel escaldada", también denominado "síndrome de la piel escaldada estafilocócica", "necrosis epidérmica tóxica", "impétigo ampolloso localizado", "enfermedad de Ritter" y "enfermedad de Lyell". El síndrome de la piel escaldada se produce en niños, normalmente en brotes provocados por el afloramiento de cepas de *S. aureus* que producen exotoxinas epidermolíticas (por ejemplo, exfoliatina A y B, en ocasiones citada como toxina del síndrome de la piel escaldada), que provoca desprendimiento en la capa epidérmica. Una de las exotoxinas está codificada por el cromosoma bacteriano y la otra está codificada por un plásmido. Las exotoxinas son proteasas que escinden la desmogleína-1, que normalmente mantiene juntas las capas granulosa y espinosa de la piel.

20

25

Las bacterias pueden infectar inicialmente únicamente una lesión menor, sin embargo, la toxina destruye conexiones intercelulares, se disemina a las capas epidérmicas y permite que la infección penetre hasta la capa externa de la piel, produciendo la descamación típica de la enfermedad. El desprendimiento de la capa externa de la piel deja normalmente al descubierto la piel normal subyacente, pero el fluido perdido en el proceso puede provocar una lesión grave en los niños pequeños en caso de que no se trate adecuadamente.

30

h) Síndrome del choque tóxico

El síndrome del choque tóxico (TSS) está causado por cepas de *S. aureus* que producen la denominada "toxina del síndrome del choque tóxico". La enfermedad puede estar causada por una infección por *S. aureus* en cualquier sitio, pero en ocasiones se considera erróneamente como una enfermedad que afecta exclusivamente a mujeres que usan tampones. La enfermedad implica toxemia y septicemia y puede ser letal.

35

40

Los síntomas del síndrome del choque tóxico varían dependiendo de la causa subyacente. El TSS como resultado de la infección por la bacteria *Staphylococcus aureus* se manifiesta normalmente en individuos por lo demás sanos con fiebre elevada, acompañada de baja presión arterial, malestar y confusión, que puede progresar rápidamente a estupor, coma y fallo multiorgánico. La erupción cutánea característica, observada normalmente en las primeras etapas de la enfermedad, se asemeja al eritema solar y puede afectar a cualquier región del organismo, incluyendo los labios, la boca, los ojos, las palmas de las manos y las plantas de los pies. En los pacientes que sobreviven al primer embate de la infección, la erupción cutánea se descama o desprende, después de 10-14 días.

45

Como se ha indicado anteriormente, debido al aumento de cepas de *S. aureus* multirresistentes, un número cada vez mayor de antibióticos empleados comúnmente para tratar las infecciones por *S. aureus* ha dejado de ser capaz de controlar o eliminar infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y multirresistente. Los anticuerpos contra determinantes de la superficie y toxinas secretadas de *S. aureus*, como se describen en el presente documento, pueden ayudar a reducir la gravedad de la infección y también pueden ayudar a eliminar, prevenir (profilácticamente) o reducir *S. aureus* patogénico de un hospedador infectado. Los anticuerpos también pueden usarse para detectar *S. aureus* y, cuando se hace en una muestra del paciente, diagnosticar infecciones por *S. aureus*.

50

55

K. Métodos para detectar *S. aureus* usando anticuerpos o fragmentos dirigidos contra antígenos de la superficie o toxinas secretadas de *S. aureus*

En diversos ejemplos, los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden usarse de manera individual o en combinación para detectar la presencia de *S. aureus* en una muestra.

60

En algunos ejemplos, el método comprende poner en contacto una muestra de ensayo con uno de los anticuerpos o fragmentos aislados divulgados en el presente documento. El anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une posteriormente a un antígeno de la superficie o una toxina secretada de *S. aureus* para formar un complejo de antígeno-anticuerpo. En ejemplos adicionales, el método comprende poner en contacto el complejo de antígeno-

65

anticuerpo con un marcador detectable, en donde la señal producida por el marcador detectable está correlacionada directamente con la presencia de *S. aureus* en la muestra. Por ejemplo, el marcador detectable puede comprender uno o más marcadores fluorescentes que se unen al anticuerpo o al antígeno en el complejo de anticuerpo-antígeno, de tal forma que un aumento en la fluorescencia se correlaciona con una concentración aumentada de *S. aureus* o de toxina secretada en una muestra.

En otros ejemplos, el marcador detectable compite con el antígeno de la superficie o la toxina secretada de *S. aureus* por la unión al anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo, en donde la señal producida por el marcador detectable está correlacionada indirectamente con la concentración de *S. aureus* o toxina secretada en la muestra. Por ejemplo, el marcador detectable puede comprender uno o más fragmentos fluorescentes que compiten con el antígeno de la superficie o la toxina secretada por la unión al anticuerpo, de tal forma que una reducción en la fluorescencia se correlaciona con una concentración aumentada de *S. aureus* o de toxina secretada en una muestra.

En algunos ejemplos, la señal detectable producida por el marcador detectable en la muestra de ensayo se compara con la señal de al menos una muestra de control que tiene una concentración de antígeno y anticuerpo conocida. En los ejemplos, usando muestras de control, se detecta el complejo de anticuerpo-antígeno en las muestras de control y de ensayo usando el marcador detectable y cualquier diferencia estadísticamente significativa en la señal detectable entre las muestras es indicativa de la concentración, la presencia o la ausencia de *S. aureus* y/o toxina secretada en la muestra de ensayo.

En otros ejemplos, se usa una combinación de anticuerpos para detectar *S. aureus* en una muestra. En diversos ejemplos, el método comprende poner en contacto una muestra de ensayo con un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra un antígeno de la superficie de *S. aureus* y un antígeno aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo dirigido contra una toxina secretada de *S. aureus*. La combinación de anticuerpos o fragmentos se une posteriormente a un antígeno de la superficie y a una toxina secretada de *S. aureus* para formar dos complejos de antígeno-anticuerpo. En ejemplos adicionales, el método comprende poner en contacto la muestra de ensayo que contiene los complejos de antígeno-anticuerpo con al menos un marcador detectable, en donde la señal producida por los marcadores detectables está correlacionada directamente con la presencia de *S. aureus* en la muestra. Por ejemplo, el o los marcadores detectables pueden comprender uno o más marcadores fluorescentes que se unen al anticuerpo o al antígeno en al menos uno de los complejos de anticuerpo-antígeno, de tal forma que un aumento en la fluorescencia se correlaciona con una concentración aumentada de *S. aureus* y/o de toxina secretada en una muestra.

En otros ejemplos, el al menos un marcador detectable compite con el antígeno de la superficie y/o la toxina secretada de *S. aureus* por la unión a la combinación de anticuerpos o fragmentos. La señal producida por el marcador o los marcadores detectables está indirectamente correlacionada con la concentración de *S. aureus* en la muestra. Por ejemplo, el o los marcadores detectables pueden comprender uno o más marcadores fluorescentes que compiten con el antígeno de superficie y/o la toxina secretada por la unión al anticuerpo, de tal forma que una reducción en la fluorescencia se correlaciona con una concentración aumentada de *S. aureus* y/o de toxina secretada en una muestra.

En algunos ejemplos, las señales detectables producidas por los marcadores detectables en la muestra de ensayo se comparan con la señal de al menos una muestra de control que tiene concentraciones conocidas de antígenos y anticuerpos. En ejemplos usando muestras de control, se detectan complejos de anticuerpo-antígeno en las muestras de control y de ensayo usando los marcadores detectables y cualquier diferencia estadísticamente significativa en las señales detectables entre las muestras es indicativa de la concentración, la presencia o la ausencia de *S. aureus* y/o toxina secretada en la muestra de ensayo.

En algunos ejemplos, el método de detección se usa para detectar la presencia de *S. aureus* en una muestra de paciente y el método comprende además diagnosticar a un paciente con una infección por *S. aureus*. En algunos ejemplos, el método se adapta para su uso en un sistema automatizado o semiautomatizado.

En algunos ejemplos, también se divulgan kits que comprenden al menos un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que son útiles para varios fines de investigación y diagnóstico. Por ejemplo, los kits pueden usarse para detectar *S. aureus* en una muestra o para inmunoprecipitar una toxina secretada de *S. aureus*. Para fines de aislamiento y purificación, el kit puede contener un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo acoplado a una perla (por ejemplo, perlas de sefarosa).

En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente otra cosa. Asimismo en la presente solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique otra cosa. Además, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluye" e "incluido", no es limitante. Se entenderá que cualquier intervalo descrito en el presente documento incluye los extremos y todos los valores entre los extremos.

Los encabezados de sección usados en el presente documento tienen fines organizativos solamente, y no deben considerarse como limitantes de la materia objeto descrita. Todos los documentos o partes de documentos, citados en la presente solicitud, incluyendo, pero sin limitación, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros y tratados. En la medida que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente citadas en la presente solicitud contradigan la

invención contenida en la memoria descriptiva, la memoria descriptiva prevalecerá frente a cualquier material contradictorio.

Ejemplos

5 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar y no en modo alguno limitar, la presente divulgación.

Ejemplo 1 - Materiales y métodos

10 Los materiales y métodos usados del ejemplo 2 al ejemplo 9 se proporcionan a continuación. **Neutralización de la actividad hemolítica**

15 Se mezclaron cincuenta microlitros de cada sobrenadante de cultivo de hibridoma de linfocitos B con alfa toxina recombinante-His (rAt-his, concentración final de 0,1 µg/ml) en placas de 96 pocillos, seguido de la adición de 50 µl de glóbulos rojos de ratón (RBC) al 5 % en PBS. Los pocillos de control contenían RBC y medio de cultivo solo con o sin AT. Las placas se incubaron durante 1 h a 37 °C y se sedimentaron las células intactas por centrifugación. Se transfirieron 50 µl de los sobrenadantes a una nueva placa de 96 pocillos y se midió la A_{490} en un espectrofotómetro. La actividad neutralizante se calculó en relación con la lisis con RBC y rAT-his solo y se calculó: % de inhibición = $100 \times [100 - (A_{490} \text{ nAT} + \text{Ab}) / (A_{490} \text{ nAT sin Ab})]$.

20 También se evaluó la inhibición con los mAb purificados. Se añadieron mAb anti-AT a una placa de 96 pocillos a aproximadamente 80 µg/ml en PBS y las muestras se diluyeron en serie (factor dos) en PBS hasta un volumen final de 50 µl. Se incluyó una IgG1 no específica (R347) como control de isotipo. Se mezclaron veinticinco microlitros de diluciones de mAb con 25 µl de nAT (alfa toxina nativa) a aproximadamente 0,1 µg/ml en placas de fondo redondo de 25 96 pocillos, seguido de la adición de 50 µl de RBC al 5 %. Se calculó la inhibición de la actividad hemolítica como en el caso anterior.

Neutralización de la lisis de A549

30 Se mantuvieron células A549 en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C en RPMI suplementado con aminoácidos no esenciales, glutamina y suero fetal bovino al 10 %. Las células se lavaron una vez con medio equilibrado de Hank y se emplacaron a razón de 10⁴/pocillo en 50 µl en RPMI, FBS al 5 % y se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 20 h. Se añadieron mAb anti-AT a una placa de 96 pocillos a 80 µg/ml en RPMI y las muestras se diluyeron en serie (factor dos) en RPMI. Se incluyó una IgG1 irrelevante (R347) como control de isotipo. En una placa de 96 pocillos 35 separada, se mezclaron 30 µl de los anticuerpos diluidos con 30 µl de nAT (concentración final, 5 µg/ml). Se transfirieron cincuenta microlitros de cada pocillo a la placa que contenía células A549 adherentes. Se incluyeron pocillos de control de células A549 con o sin nAT. Las placas se incubaron a 37 °C con un 5 % de CO₂ durante 3 h, se centrifugaron y se transfirieron 50 µl de sobrenadante a una nueva placa de 96 pocillos. La lisis celular se midió como la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) usando un kit de ensayo no radiactivo Cytotox 96 (Promega) 40 siguiendo el protocolo del fabricante. Se restó de cada pocillo la LDH de fondo y se calculó la inhibición de liberación de LDH: % de inhibición = $100 \times [100 - (A_{590} \text{ nAT} + \text{Ab}) / (A_{590} \text{ nAT sin Ab})]$.

Neutralización de la lisis de THP-1

45 Se mantuvieron células THP-1 en una incubadora con CO₂ al 5 % a 37 °C en medio RPMI (Invitrogen) suplementado con aminoácidos no esenciales (Invitrogen), glutamina 2 mM (Invitrogen) y suero fetal bovino al 10 % (Invitrogen). Se añadieron mAb anti-AT a una placa de 96 pocillos a 80 µg/ml en RPMI y las muestras se diluyeron en serie (factor dos) en RPMI hasta un volumen final de 50 µl. Se incluyó una IgG1 irrelevante (R347) como control de isotipo. Se 50 mezclaron veinticinco microlitros de las diluciones de mAb con 25 µl de alfa toxina nativa (nAT) a una concentración final de 1,5 µg/ml, seguido de la adición de 50 µl de células THP-1 lavadas en RPMI (10⁶ células/ml en RPMI con FBS al 10 %) en una placa de 96 pocillos. Los pocillos de control consistieron en células THP-1 solas o con nAT. Las placas se incubaron en una incubadora con un 5 % de CO₂ a 37 °C durante 3 h, se centrifugaron y se transfirieron 50 µl del sobrenadante a una nueva placa de 96 pocillos. La lisis celular se midió como la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) usando el kit de ensayo no radiactivo Cytotox 96 (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante. La 55 inhibición de la liberación de LDH se calculó como se ha descrito anteriormente.

Modelo murino de neumonía

60 Veinticuatro horas antes de la infección, los grupos de diez ratones C57BU6J de 7-9 semanas de edad (Harlan) recibieron 0,5 ml de mAb a las concentraciones indicadas mediante inyección i.p. Posteriormente se anestesió a los animales con isoflurano, se les sujetó en posición vertical y se inocularon 0,05 ml de suspensión bacteriana de *S. aureus* (de 1x10⁸ UFC a 3x10⁸ UFC) en PBS estéril en las narinas izquierda y derecha. Se colocó a los animales en una jaula en una posición supina para su recuperación y se les observó dos veces al día durante el transcurso del estudio. La supervivencia de los animales se monitorizó durante un máximo de 6 días.

65 Como alternativa, se sacrificó a los animales mediante inhalación de CO₂ 48h después de la infección bacteriana. Se

extrajeron un pulmón y un riñón en PBS estéril, se homogeneizaron, se diluyeron y se sembraron para el recuento bacteriano. La significación estadística de los estudios de mortalidad se calculó la prueba de rangos logarítmicos. La significación de la recuperación de bacteriana de los órganos se calculó usando análisis de la varianza y prueba posterior de Dunnett.

5

Modelo murino de dermonecrosis

Se rasuró el lomo a grupos de cinco ratones BALB/c hembra de 6-8 semanas de edad (Harlam) y se les administró mediante inyección intraperitoneal 0,5 ml de IgG a la concentración indicada en la gráfica. Veinticuatro horas después, se infectó a los ratones mediante inyección subcutánea de 50 μ l de una suspensión bacteriana (1×10^8 *S. aureus*). Se monitorizó a los ratones dos veces al día en busca de signos de infección y se midió a diario a la vez el tamaño de los abscesos. Se calculó el área de las lesiones usando la fórmula $A=L \times W$. La significación estadística se determinó usando análisis de la varianza y prueba posterior de Dunnett.

10

15 Modelo murino de septicemia

Preparación de la dosis de exposición de bacterias: El *S. aureus* SF8300 (USA300) fue proporcionado por Binh Diep (Universidad de California, San Francisco). Las bacterias se cultivaron durante una noche a 37 °C en 50 ml de caldo de soja triptica (TBS) con agitación a 250 rpm. Se añadieron diez ml de cultivo de una noche a 1 l de TBS fresco y se cultivaron las bacterias a 37 °C con agitación hasta una densidad óptica de 600 nm (DO600) de 0,8. Las bacterias se recuperaron mediante centrifugación a 8000 rpm durante 15 min a 4 °C y se lavaron en suero salino tamponado con fosfato (PBS). Las bacterias se recogieron mediante centrifugación y se resuspendieron en PBS con glicerol al 10 % hasta una concentración madre bacteriana de $\sim 2 \times 10^{10}$ ufc/ml.

20

Exposición de los ratones y supervivencia: Se inyectó por vía intraperitoneal (IP) a grupos de diez ratones BALB/c hembra de 8-9 semanas de edad los mAb LC10 a las concentraciones indicadas o R347 (45 mg/kg) en 500 μ l de PBS. Después, se expuso a los ratones por vía intravenosa (IV) en la vena caudal 24 h después con 200 μ l de una suspensión bacteriana (5×10^7 ufc diluidas en PBS, pH 7,2, a partir de solución madre congelada). Se monitorizó la supervivencia de los ratones durante 14 días después de la exposición. El análisis estadístico se evaluó con una prueba de rangos logarítmicos: animales inmunizados con R347 (control) frente a LC10 (Ab anti-AT).

25

30

Carga bacteriana en el corazón: Se sacrificó a los ratones infectados con CO₂ 14 h después de la infección. Se extrajo el corazón, se homogeneizó en tubos de matriz de lisado A en 1 ml de PBS frío y se sembraron en placas de TSA para la enumeración de bacterias. Se analizó la carga bacteriana en el tejido cardíaco en una comparación emparejada entre los mAb R347 y LC10 con una prueba de la t de Student de dos colas no emparejada. Los datos se consideraron significativos en caso de que $p < 0,05$.

35

Carga bacteriana en la sangre: Se sacrificó a los animales con CO₂ a las 8, 24, 48, 72 y 144 h después de la infección. La sangre se recogió mediante punción cardíaca y se sembraron 100 μ l inmediatamente en una placa de TBS para enumerar las ufc. Los datos se analizaron con una prueba de la t de Student no emparejada. Los valores se consideraron estadísticamente significativos entre los mAb LC10 y R347 en caso de que $p < 0,05$.

40

Ensayo de unión a receptor

Se prepararon acromatocitos incubando 5 ml de glóbulos rojos de conejo lavados y empaquetados (RBC) en 500 ml de tampón de lisis (fosfato 5 mM, EDTA 1 mM, pH 7,4) durante una noche a 4 °C con agitación constante. Después, se retiraron los acromatocitos mediante centrifugación a 15.000 x g y se lavaron 3x con tampón de lisis. Después, se lavaron en PBS y se resuspendieron en un volumen final de 3 ml.

45

Para evaluar la unión de nAT a las membranas de RBC, se diluyeron los acromatocitos hasta una DO₆₀₀ de aproximadamente 0,2 en PBS y se recubrieron 50 μ l en placas de 96 pocillos de 1/2-pocillo (Costar) y se incubaron durante una noche a 4 °C. Después, se retiró el líquido de las placas y se bloquearon los pocillos con 100 μ l de BSA al 1 % en PBS, pH7,4 durante 2 h a 4 °C y se lavaron 3x con PBS. Se mezcló un exceso 20 molar de IgG con nAT a 3 μ g/ml y se añadieron 50 μ l a las placas bloqueadas. Las placas se incubaron a 4 °C durante 2 h y se lavaron 3x con PBS. Se añadió IgG de conejo anti-AT marcada con biotina a los pocillos a 1 mg/ml y se incubó a 4 °C durante 1 h, se lavó 3x y se incubó con conjugado de estreptavidina-peroxidasa (1:30.000, Jackson ImmunoResearch). Los pocillos se lavaron 3x y se revelaron con Sure Blue Reserve (KPL, Inc.). Se leyó la A₄₅₀ usando un lector de placas (Molecular Devices) y se calculó el % de AT unida. % de AT unida = $100 \times (A_{450} - AT + IgG / A_{450} - AT \text{ sola})$.

50

55

60 Medición de la velocidad cinética y las constantes de unión (K_D)

Las constantes de velocidad cinética (k_{on} , k_{off}) para la unión de los anticuerpos IgG anti-AT a nAT purificada se midieron empleando un formato de ensayo de captura de IgG en un instrumento BIAcore 3000 (BIAcore, Inc.). Brevemente, se inmovilizó un anticuerpo anti-IgG de ratón en una microplaca sensora CM5 de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La densidad de superficie final del reactivo de captura sobre la microplaca sensora fue de aproximadamente 2500 unidades de respuesta (UR), como se describe en el presente documento. También se preparó una superficie

65

de celda de flujo de referencia sobre esta microplaca sensora usando exactamente el mismo protocolo de inmovilización y omitiendo nAT. Se prepararon anticuerpos IgG anti-AT a 20 nM en tampón del instrumento (tampón de HBS-EP que contenía HEPES 0,01 M, pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM y P-20 al 0,005 %) junto con diluciones seriadas de factor dos de la nAT. Se prepararon diluciones seriadas de nAT en el intervalo de aproximadamente 0,78 nM a aproximadamente 50 nM, en tampón del instrumento.

Se utilizó una estrategia secuencial para las mediciones cinéticas. En primer lugar, se inyectó cada IgG anti-AT sobre las superficies de captura y referencia a un caudal de 50 μ l/min. Una vez se había estabilizado la unión de la IgG capturada, se inyectó una única concentración de la proteína nAT sobre ambas superficies, a un caudal de 50 μ l/min. Se usaron las curvas de respuesta de unión para determinar los datos de la fase de asociación. Después de la inyección de la nAT, se cambió de nuevo el caudal al tampón del instrumento durante 10 minutos para permitir la recogida de los datos de la fase de disociación, seguido de un pulso de 1 minuto de glicina 10 mM, pH 1,5 para regenerar la superficie de captura de IgG sobre la microplaca. Las respuestas de unión a partir de inyecciones duplicadas de cada concentración de nAT se registraron frente a todas las IgG anti-AT.

Además, se intercalaron varias inyecciones de tampón a lo largo de las series de inyecciones. Se usaron inyecciones de tampón seleccionadas junto con las respuestas de la celda de referencia para corregir los conjuntos de datos en bruto respecto de artefactos de la inyección y/o las interacciones de unión no específicas, lo que normalmente se denomina "doble referenciación" (D.G. Myszkza, Improving biosensor analysis. J. Mol. Recognit. 12 (1999), págs. 279-284). Posteriormente, se ajustaron globalmente los datos de unión totalmente corregidos a un modelo de unión de 1:1 (programa informático BIAevaluation 4.1, BIAcore, Inc, Uppsala, Suecia) que incluyó un término para corregir respecto de la unión limitada por transporte de masa, en caso de que se detectase. Estos análisis determinaron las constantes de velocidad cinética (asociación (on), disociación (off)), a partir de las cuales se calculó posteriormente la K_D como K_{off}/K_{on} .

Medición de niveles de citocinas en pulmones infectados por *S. aureus*

Se trató a de ratones C57BL/6J de siete a nueve semanas de edad con 2A3.1hu (2A3.1 completamente humano) o R347 (45 mg/kg) mediante inyección intraperitoneal 24 h antes de la infección intranasal con $1,5 \times 10^8$ ufc de USA300 (BAA-1556, ATCC). Se sacrificó a los ratones cuatro y veinticuatro horas después de la infección y se enjuagaron los pulmones 3x con 1 ml de PBS. El fluido de lavado broncoalveolar (BAL) se almacenó a -70 °C. Las citocinas proinflamatorias se cuantificaron usando el kit para citocinas de ratón 7 pro-inflammatory II (Mesoscale, Gaithersburg, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los niveles de citocinas se expresaron como pg/ml.

Ensayos de transferencia por puntos

Se sintetizaron químicamente péptidos solapantes que abarcaban los aminoácidos 40 a 293 (New England Peptide). Se intentó la síntesis de AT₁₋₅₀ pero no fue exitosa. La alfa toxina (AT), los péptidos de AT y los fragmentos de AT (1 μ g) se puntuaron sobre nitrocelulosa y se bloquearon durante 10 min con bloqueador de caseína en PBS. Después, se sondaron los puntos con 2 μ g/ml de la IgG individual durante 3 h a temperatura ambiente. Se lavaron los puntos y se incubaron con una IgG de cabra anti-ratón o de cabra anti-conejo conjugada con fosfatasa alcalina (1:1000, Caltag Laboratories) durante 1 h y se reveló usando el sistema de sustrato de fosfatasa de membrana de BCIP/NBT (KPL, Inc).

Ejemplo 2 - Selección y validación de dianas

Se seleccionaron trece antígenos de superficie y cuatro toxinas secretadas para la validación como dianas de los anticuerpos, basándose en su conservación entre aislados clínicos y/o potencial publicado como vacuna. En este grupo se incluyeron alfa toxina y tres modulinas solubles (PSM). También se incluyeron 8 antígenos/adhesinas anclados a la pared celular estafilocócica. Cinco de las dianas seleccionadas tenían homólogos en *S. aureus* y *S. epidermidis*. Estas dianas están implicadas en la adquisición de nutrientes, la formación de películas biológicas y la división celular. Los anticuerpos contra alfa toxina se dirigieron como un método hipotético para reducir o neutralizar las actividades de las toxinas, tales como el daño tisular y la desregulación inmunitaria. También se usaron como diana determinantes superficiales de *S. aureus* (IsdH, SdrC, ClfB, ClfA e IsdB), que son importantes para la colonización por *S. aureus*, la evasión inmunitaria y la aptitud. Una estrategia potencial tomada en consideración para potenciar el tratamiento con anticuerpos que combina anticuerpos monoclonales opsónicos y neutralizantes de toxinas.

Los anticuerpos generados contra las dianas identificadas se evaluaron en ensayos tanto *in vitro* como *in vivo* respecto de la reducción de la virulencia y/o reducción de la colonización y la evasión inmunitaria. También se validó la aptitud de la diana mediante inmunización activa/pasiva en modelos murinos de infección.

Ejemplo 3 - Identificación de anticuerpos anti-IsdH

Una diana primaria identificada fue el determinante de superficie regulado por hierro H (IsdH) de *S. aureus*. IsdH contiene un bucle de 7 aminoácidos entre las β -láminas B1b y B2 y este bucle de 7 aminoácidos está conservado entre varios miembros de la familia de determinantes de superficie regulados por hierro, incluyendo en IsdA e IsdB.

Las mutaciones en este bucle de 7 aminoácidos reducen la capacidad de *S. aureus* para unirse a la hemoglobina en más de 100 veces y también bloquean la capacidad de *S. aureus* para escapar de la eliminación fagocítica. Visai et al., J. Microbiology, 155(3): 667-679 (2008).

- 5 Se identificaron anticuerpos monoclonales (mAb) anti-IsdH usando ratones VelocImmune® (Regeneron Pharmaceuticals) y paneo de fagos (bibliotecas Dyax o CAT). Se purificaron 59 anticuerpos IgG (29 de las bibliotecas Dyax, 16 de las bibliotecas CAT y 14 de los ratones VelocImmune).

10 Ejemplo 4 - Cascada de exploración de mAb anti-IsdH

10 Los mAb anti-IsdH identificados se evaluaron mediante ELISA respecto de su unión a células de *S. aureus* completas *in vitro*. Los anticuerpos también se exploraron mediante ELISA respecto de la unión a haptoglobina de *S. aureus*. Después, se evaluaron los anticuerpos en un ensayo de eliminación opsonofagocítica (OPK) (descrito más adelante). Se identificaron once anticuerpos IgG anti-IsdH que eran opsónicos para 4 aislados de *S. aureus*. Cinco anticuerpos
15 anti-IsdH se unieron eficazmente a *S. aureus* después de su pase *in vivo* en un modelo de infección de ratón (descrito más adelante). Estos cinco mAb anti-IsdH principales (3 de las bibliotecas Dyax y 2 de las bibliotecas CAT) se seleccionaron para el aumento de la escala de producción de anticuerpo, la prueba de afinidad y las posteriores pruebas *in vivo*. Las pruebas *in vivo* incluyeron estudios en un modelo de bacteriemia (descrito más adelante). El anticuerpo 2F4 redujo significativamente las UFC en el modelo de bacteriemia. Después, se caracterizaron y evaluaron
20 los cinco anticuerpos para su uso en terapia combinada.

El ensayo de eliminación opsonofagocítica (OPK) implicó combinar 10 µl de *S. aureus* (10⁶ células/ml), 10 µl de anticuerpo monoclonal y 60 µl de DMEM más gelatina al 0,1 %. La solución se incubó durante 30 minutos a 4 °C. Después de 30 minutos, se añadieron 10 µl de células de leucemia promielocítica humanas (HL-60) a 10⁷ células/ml,
25 junto con 10 µl de suero humano preabsorbido contra *S. aureus*. A tiempo T₀, se sembraron 10 µl de solución y después se incubaron a 37 °C con agitación a 1500 rpm durante 60 minutos. A tiempo T₆₀, se lisaron las células HL-60 con saponina al 1 %, se volvieron a emplacar y se determinó la concentración de UFC. Se calculó el porcentaje de OPK y se calculó como se expone a continuación: $100 \times (1 - (T_{60}/T_0))$, donde T₆₀ se refiere a la concentración de UFC al final del ensayo (es decir, a los 60 minutos) y T₀ se refiere a la concentración de UFC al comienzo del ensayo.

30 Se identificaron 11 anticuerpos monoclonales anti-IsdH que eran suficientemente opsónicos contra 4 aislados de *S. aureus* que merecían más investigación. La figura 19 ilustra que los anticuerpos B11, 2F4 y A7 tuvieron un porcentaje aumentado de OPK, en comparación con el anticuerpo de control R347, cuando se ensaya en las cepas de *S. aureus* Newman y USA300.

35 Para determinar si los antígenos a los que se dirigían los anticuerpos se expresaban por *S. aureus in vivo*, se evaluó la unión del anticuerpo después del pase *in vivo* en ratón. Se expuso a los ratones por vía intraperitoneal con aproximadamente 5x10⁸ UFC de *S. aureus*. Después de 1 a 6 horas, se exsanguinó a los ratones y se agrupó la sangre en citrato enfriado en hielo. Las células eucariotas se lisaron con NP-40 al 1 %. Las células lisadas se lavaron
40 tres veces con suero salino tamponado con fosfato (PBS) y se sonicaron, seguido de resuspensión de las bacterias de *S. aureus* en tampón (se recuperaron aproximadamente 0,5-10 x 10⁶ UFC después de la lisis y la resuspensión). Se administraron anticuerpos anti-IsdH a los lisados celulares y se evaluó la unión del anticuerpo mediante tinción y clasificación por FACS.

45 Cinco de los once mAb anti-IsdH (denominados 1C1, 2F4, A7, IsdH003 e IsdH0016) se unieron a *S. aureus* después de su pase *in vivo*. La figura 2 ilustra la unión de los anticuerpos B11, 2F4, A7 y 1C1, en comparación con el anticuerpo de control R347, en las cepas de *S. aureus* ARC2081 y USA300. La figura muestra que los anticuerpos 2F4, A7 y 1C1 se unen a *S. aureus ex vivo*.

50 Dos de los cinco mAb anti-IsdH (1C1 y 2F4) también compitieron con haptoglobina (Hp) por la unión a IsdH, mientras que los otros tres no lo hicieron. La figura 3 muestra que el anticuerpo 1C1 compite con Hp por la unión a la subunidad Neat-1 en IsdH. Las concentraciones crecientes de 1C1 (en µg/ml) se correlacionan con una reducción en la unión de Hp a IsdH, en comparación con la unión de Hp en presencia del anticuerpo de control R347. Asimismo, la figura 3 muestra que el anticuerpo 2F4 compite con Hp por la unión a la subunidad Neat-2 en IsdH. Las concentraciones
55 crecientes de 2F4 (en µg/ml) se correlacionan con una reducción en la unión de Hp a IsdH, en comparación con la unión de Hp en presencia del anticuerpo de control R347.

60 Para evaluar si los anticuerpos 1C1, 2F4, A7, IsdH003 e IsdH0016 eran eficaces cuando se administraron *in vivo*, se empleó un modelo de ratón de bacteriemia. Se inyectó un anticuerpo monoclonal a los ratones por vía intraperitoneal a 45, 15 o 5 mg/kg, y después se les dejó recuperar durante una noche. Al día siguiente, se infectó a los ratones por vía intraperitoneal con aproximadamente 10⁸ UFC de *S. aureus* (cepa Newman). Aproximadamente 4 horas después, se recogió sangre y se evaluó la concentración de UFC, medida como log[CFU/ml]. La figura 4 muestra que los anticuerpos 1C1, A7, IsdH003 e IsdH0016 no redujeron la concentración de UFC en el modelo de bacteriemia. Sin embargo, la figura 5 muestra que el anticuerpo 2F4 no reduce la concentración de UFC en el modelo murino de
65 bacteriemia.

Se evaluó adicionalmente el anticuerpo 2F4 respecto de su unión *ex vivo* a varias cepas de *S. aureus*. El anticuerpo se unió a 23 de 25 aislados de *S. aureus* después de su pase *in vivo* y extracción en ratones. La figura 6 ilustra la unión de 2F4 en las cepas ARC2379 (USA100), ARC2081 (USA200) y BAA-1556 (USA 300). La tabla a continuación ilustra los resultados de los experimentos de unión después del pase *in vivo* de 25 cepas de *S. aureus* en ratón.

5

Unión del anticuerpo 2F4 después del pase in vivo de cepas de S. aureus

	NRS 22 USA 600	NRS 123 USA 400	NRS 383 USA 200	NRS 384 USA 300	NRS 484 USA 1100	ARC 797 USA 500	ARC 1206 USA 700	ARC2558 USA 400
T ₀	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	+/-	+/-	+/-
1h	+	+	+	+	+	+/-	+	+
4h	+	+	+	+	+	+/-	+	+

	UAMS-1 USA 200	NEWMAN	BAA1556 USA 300	NRS 261 MSSA	NRS 382 USA 100	ARC2379 USA 100	ARC 517 USA 600	NRS385 USA 500
T ₀	n/d	neg	neg.	neg.	+/-	+/-	neg.	+/-
1h	neg	+	+	+	+	+	+	neg.
4h	neg	+	+	+	neg	+	+	+

	NRS655 USA300	1056 USA300	ARC2464 USA300	ARC 516 USA 800	NRS 234 MSSA	NRS 249 MRSA	ARC633 MSSA	ARC634 MRSA	ARC635 MRSA
T ₀	+/-	+/-	neg.	+	neg.	neg.	neg.	+	neg.
1h	+	+/-	+	+	+/-	+	+	+	+
4h	+	+	+	+	+	+	N/D.	+	N/D

10

También se evaluó el anticuerpo 2F4 en ensayos de OPK que implicaron los aislados clínicos de *S. aureus* Newman, ARC634 (USA100), ARC2081 (USA200) y BAA-1556 (USA300). La figura 7 muestra que 2F4 era opsónico para los principales aislados clínicos de *S. aureus*.

15

Posteriormente, se evaluó 2F4 respecto de su afinidad por IsdH y por la subunidad Neat-2 en un ensayo de captura de hulGFc. La afinidad media, promediada a lo largo de tres experimentos, reveló una K_D por IsdH de 3,66 nM y una K_D por Neat-2 de 2,57 nM. Figura 8.

20

Ejemplo 5 - Terapia de combinación con anticuerpo anti-IsdH y anti-AT

La alfa toxina e IsdH desempeñan papeles diferentes durante la patogénesis después de una infección por *S. aureus*. Esta última es una toxina secretada, mientras que la primera es una proteína de superficie importante para la colonización, la evasión inmunitaria y la aptitud bacteriana. Ambos pueden expresarse diferencialmente por *S. aureus* durante la infección. La combinación de anticuerpos monoclonales con diferentes métodos de acción podría producir potencialmente efectos aditivos o sinérgicos, mientras que se reduce el riesgo de que una cepa escape a la terapia.

25

2A3, un anticuerpo anti-alfa toxina se evaluó para su uso en combinación con 2F4, un anticuerpo anti-IsdH. Cuando se administran en combinación, los anticuerpos 2A3 y 2F4 mostraron efectos sinérgicos en el modelo de carga en órganos. La figura 9 muestra que la distribución en riñón de la cepa USA300 de *S. aureus* se redujo en presencia de ambos anticuerpos, en comparación con cualquiera de los dos anticuerpos solo o con el anticuerpo de control R347.

30

Los resultados de estos experimentos de terapia de combinación sugieren que puede ser eficaz una estrategia combinada para la profilaxis o el tratamiento de *S. aureus*.

35

Ejemplo 6 - Los mAb anti-ClfA inhiben la unión a ClfA

Los mAb anti-ClfA inhiben la unión de ClfA a fibrinógeno inmovilizado *in vitro*. Como factor de virulencia, se ha comunicado que ClfA promueve la unión de *S. aureus* al fibrinógeno presente en plasma. Esto da como resultado la aglutinación de las bacterias en la sangre.

40

Se evaluó la capacidad de los tres mAb anti-ClfA generados mediante la tecnología de hibridoma de linfocitos B para inhibir la unión de ClfA a fibrinógeno inmovilizado. Como control negativo, se usó el anticuerpo R347. La actividad de cada mAb anti-ClfA en este ensayo se calculó como una CI50, la concentración necesaria para promover una inhibición de la unión del 50 %. Como se muestra en la figura 10, junto con la CI50 de cada anticuerpo, los anticuerpos anti-ClfA inhiben la unión de ClfA a fibrinógeno inmovilizado.

45

Ejemplo 7 - El mAb anti-ClfA 11H10 inhibe la aglutinación de S. aureus en plasma humano con tres aislados

clínicos diferentes.

Para evaluar la aglutinación de *S. aureus* en plasma humano, se incubaron las bacterias con cada mAb anti-ClfA y se examinó la formación de cúmulos de bacterias visualmente después de 3 min de incubación a 37 °C. Para una comparación más precisa, se compararon las actividades de los mAb en este ensayo a la concentración mínima necesaria para inhibir la aglutinación. 11H10 fue más eficaz que 27H4 o 23D6 (figura 11). Además, se llevaron a cabo experimentos de aglutinación con tres aislados clínicos diferentes y 11H10 mostró inhibición contra estos tres aislados, en comparación con los otros dos mAb anti-ClfA que abarcaban una o dos cepas.

10 Ejemplo 8 - Unión a epítipo para 11H10

Dadas las diferentes características de 11H10 en comparación con 23D6 y 27H4 como se ha analizado anteriormente, se exploraron adicionalmente sus características de unión. La unión competitiva al epítipo se llevó a cabo mediante Octet para evaluar si 11H10 se une a un epítipo diferente al de 23D6 y 27H4. Como se observa en la figura 12, 23D6 y 27H4 compitieron por la unión a ClfA, lo que sugiere que pueden compartir una región común para unirse a ClfA. Sin embargo, no hubo competición entre 11H10 y 23D6 o 11H10 y 27H4, lo que demuestra que el epítipo de 11H10 en ClfA es diferente al de 23D6 y 27H4.

20 Ejemplo 9 - La inmunización pasiva con el mAb anti-ClfA 11H10 demuestra eficacia en un modelo de exposición IV letal**Carga bacteriana en el corazón**

Para evaluar si se produjo aglutinación estafilocócica *in vivo*, en primer lugar se expuso a los ratones en la vena caudal a un aislado de USA300 y se enumeró el número de bacterias en el corazón después de 14 h de infección. Como se muestra en la figura 13, la administración profiláctica del mAb anti-ClfA 11H10 por vía intraperitoneal (IP) a 45 mg/kg dio como resultado una reducción significativa de las ufc de bacteria en el corazón ($p=0,031$). Esto fue dependiente de la dosis, ya que 11H10 a 15 mg/kg redujo tan solo ligeramente la carga bacteriana en el corazón, en comparación con el control negativo R347.

Supervivencia

Se determinó la dosis de exposición a USA300 para la exposición IV para inducir una supervivencia del 20 % después de 2 semanas. Se investigó la capacidad del mAb anti-ClfA 11H10 para aumentar la supervivencia animal en este modelo. La figura 14 muestra que la inyección de 11H10 dio como resultado un aumento significativo de la supervivencia ($p=0,0114$ a 45 mg/kg y $p=0,0239$ a 15 mg/kg) a lo largo de las 2 semanas posteriores a la infección.

40 Ejemplo 10 - Eficacia de la combinación del mAb anti-ClfA 11H10 y el Ab anti-AT LC10 en el modelo de exposición IV letal

Se inmunizó pasivamente a ratones BALB/c hembra de seis semanas de edad por vía intraperitoneal (IP) con los mAb a las concentraciones indicadas (diluidos en 500ul de PBS) y se les expuso por vía intravenosa (IV) con una dosis DL20 de bacterias en la vena caudal (en 200ul de PBS) 24h después. La supervivencia se monitorizó hasta 14 días después de la infección.

Los datos se analizaron con una prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox) y el valor de p se consideró estadísticamente significativo si $\leq 0,05$. Para evaluar si se produjo aglutinación estafilocócica *in vivo*, en primer lugar se expuso a los ratones en la vena caudal con un aislado de CA-MRSA USA300, HA-MRSA-100 o HA-MSSA USA200 y se contó el número de bacterias en el corazón y el riñón después de 14 h de infección.

Se evaluó la eficacia de la combinación del mAb anti-ClfA 11H10 y el Ab anti-AT LC10 en un modelo de exposición IV letal. Como se muestra en la figura 15, la administración profiláctica del mAb anti-ClfA 11H10, el mAb anti-AT LC10 y la combinación tanto del mAb anti-ClfA y el mAb anti-AT LC10 dio como resultado una reducción significativa de las ufc de bacterias en el corazón (Fig. 15b) y el riñón (15c).

La figura 15 también demuestra la capacidad del mAb anti-ClfA 11H10, el mAb anti-AT LC10 y la combinación del mAb anti-ClfA 11H10 y el mAb anti-AT LC10 para aumentar la supervivencia de los animales, según se investigó en el modelo de exposición IV usando una dosis de exposición a USA300. La figura 15a muestra que la combinación de ambos dio como resultado un aumento significativo en la respuesta con respecto a la supervivencia a lo largo de 2 semanas después de la infección en comparación con el control y en comparación con el mAb anti-ClfA y el mAb anti-AT solos.

Las figuras 16 y 17 demuestran además la capacidad de la combinación del mAb anti-ClfA 11H10 y el mAb anti-AT LC10 para aumentar la supervivencia animal, según se investigó en el modelo de exposición IV usando una dosis de exposición a HA-MRSA USA100 (figura 16) y una dosis de exposición a HA-MSSA USA200 (figura 17).

Ejemplo 11 - Eficacia de la combinación del mAb anti-IsdH 2F4 y el Ab anti-AT LC10 en el modelo de exposición IV letal

Los experimentos se llevaron a cabo como se ha descrito anteriormente en el ejemplo 10.

Se evaluó la eficacia de la combinación del mAb anti-IsdH 2F4 y el Ab anti-AT LC10 en un modelo de exposición IV letal. Como se muestra en la figura 18, la combinación del mAb anti-IsdH 2F4 y el mAb anti-AT LC10 aumentó la supervivencia animal, como se investigó en el modelo de exposición IV usando una dosis de exposición de HA-MRSA USA100. La figura 18 muestra que la combinación dio como resultado un aumento significativo en la respuesta con respecto a la supervivencia a lo largo de 6 días después de la infección, en comparación con el control de R347.

Tablas de secuencias

Tabla 1: Secuencias de CDR de VL para los mAb 2A3.1, 10A7.5, 12B8.19 y 25E9.1

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 1	CDR1 de VL	RASQSISSWLA
SEQ ID NO: 2	CDR2 de VL	KASSLES
SEQ ID NO: 3	CDR3 de VL	QQYNSYWT

Tabla 2: Secuencias de CDR de VL para el mAb 28F6.1

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 4	CDR1 de VL del mAb 28F6.1	RASQGIRNDLG
SEQ ID NO: 5	CDR2 de VL del mAb 28F6.1	DASSLQS
SEQ ID NO: 6	CDR3 de VL del mAb 28F6.1	LQDYNYPWWT

Tabla 3: Secuencias de CDR de VH para el mAb 2A3.1

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 7	CDR1 de VH	SYDMH
SEQ ID NO: 8	CDR2 de VH	GIGTAGDTYYPGSVKG
SEQ ID NO: 9	CDR3 de VH	DNYSSTGGYYGMDV

Tabla 4: Secuencias de CDR de VH para los mAb 10A7.5 y 12B8.19

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 10	CDR1 de VH	RYDMH
SEQ ID NO: 11	CDR2 de VH	VIGTDGDTYYPGSVKG
SEQ ID NO: 12	CDR3 de VH	DRYSSSNHYNGMDV

Tabla 5: Secuencias de CDR de VH para el mAb 28F6.1

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 13	CDR1 de VH del mAb 28F6.1	SYAMT
SEQ ID NO: 14	CDR2 de VH del mAb 28F6.1	VISGSGGSTYYADSVKG
SEQ ID NO: 15	CDR3 de VH del mAb 28F6.1	DGRQVEDYYYYYGMVDV

Tabla 6: Secuencias de CDR de VH para el mAb 25E9.1

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 7	CDR1 de VH del mAb 25E9.1	SYDMH
SEQ ID NO: 17	CDR2 de VH del mAb 25E9.1	VIDTAGDTYYPGSVKG
SEQ ID NO: 18	CDR3 de VH del mAb 25E9.1	DRYSGNFHYNGMDV

Tabla 7: Secuencias de aminoácidos de VL y VH para los mAb anti-alfa toxina

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VL del mAb 2A3.1	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDFATY Y CQQYNSY WTFGGTKVEIK (SEQ ID NO: 19)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYNSYW T (SEQ ID NO: 3)
VH del mAb 2A3.1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDMH WVRQAT GKGLEWV SGIGTAGD TYYPGS VKGRFTISRENAKNSLYLQ LNS LRAGDTAVYFCARD NYSS TGG YYGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 20)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DNYSSSTG GYYGMDV (SEQ ID NO: 9)
VL del mAb 10A7.5	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDFATY Y CQQYNSY WTFGGTKVEIK (SEQ ID NO: 21)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYNSYW T (SEQ ID NO: 3)
VH del mAb 10A7.5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS RYDMH WVRQAT GKGLEWV SVIGTDGD TYYPGS VKGRFTISRENAKNSLYLEM NS LRAGDTAVYFCARD RYSS SNH YNGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 22)	RYDMH (SEQ ID NO: 10)	VIGTDGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 11)	DRYSSSNH YNGMDV (SEQ ID NO: 12)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VL del mAb 12B8.19	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKVLII KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPEDFATY Y CQQYNSY WTFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 23)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYNSYW T (SEQ ID NO: 3)
VH del mAb 12B8.19	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS RYDMH HWVRQAT GKGLEWV SVIGTDGDT YYPG S VKGR FIISRENAKNSLYLEMNS LRAGDTAVYYC ARDRYSSSNH YNGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 24)	RYDMH (SEQ ID NO: 10)	VIGTDGDT YYPG SVK G (SEQ ID NO: 11)	DRYSSSNH YNGMDV (SEQ ID NO: 12)
VL del mAb 28F6.1	AIQMTQSPSSLSASVGDRTIT CRASQGI RNDLGWYQQKPGK APKLLIY DASSLQ SGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQPEDFATY Y CLQDYNYP WTFGGQTKVEIK (SEQ ID NO: 25)	RASQGI DLG (SEQ ID NO: 4)	DASSLQ (SEQ ID NO: 5)	LQDYNYP WT (SEQ ID NO: 6)
VH del mAb 28F6.1	EVQLLESVGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAMT WVRQAP GKGLEWV SVISGGG STYYAD SVKGR FTVSRDNSKNTLYLQM NSLRAEDTAVYY CAKDKGRQVE DYYYYGMDV WGQGTITVTVS S (SEQ ID NO: 26)	SYAMT (SEQ ID NO: 13)	VISGGGS TY YADSVK G (SEQ ID NO: 14)	DGRQVED YYYYYGM DV (SEQ ID NO: 15)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VL del mAb 25E9.1	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY Y CQQYNSY WTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 27)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYNSYW T (SEQ ID NO: 3)
VH del mAb 25E9.1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CTASGFTFSS SYDMH WVRQAT GKGLEWV SVIDTAGD TYYPGS VKGRFT ISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYCVR DRYSGNF HYNGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 28)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	SVIDTAGD TYYPGSVK G (SEQ ID NO: 17)	DRYSGNF HYNGMDV (SEQ ID NO: 18)
VH del mAb QD20	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS YDMH WVRQAT GKGLEWV SIGTAGD TYYPGS VKGRFT ISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARDRY SPTG HYNGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 41)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DRYSPGTGH YMGMDV (SEQ ID NO: 16)
VL del mAb QD20	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY Y CQQYD TYWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 42)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYDITYW T (SEQ ID NO: 64)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb QD33	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS YD MHWVRGAT GKGLEWVSG IGTAGD TYYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARD RY SRTG HYMG MDVWGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 43)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DRYSRTG HYMGMDV (SEQ ID NO: 65)
VL del mAb QD33	DIQMTQSPSTLSASVGD RV TIT CRASQ ISS WLA WYQQK PGK APKLLI YKAS LES GVPS RFSG SGSGTEFTLTISS LQ PD FATY YCQQYD TYWTFGG QTK VEIK (SEQ ID NO: 44)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYD TYW T (SEQ ID NO: 64)
VH del mAb QD37	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS YD MHWVRGAT GKGLEWVSG IGTAGD TYYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARD RY SRTG HYMG MSLWGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 45)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DRYSRTG HYMGMSL (SEQ ID NO: 66)
VL del mAb QD37	DIQMTQSPSTLSASVGD RV TIT CRASQ ISS WLA WYQQK PGK APKLLI YKAS LES GVPS RFSG SGSGTEFTLTISS LQ PD FATY YCQQYD TYWTFGG QTK VEIK (SEQ ID NO: 46)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYD TYW T (SEQ ID NO: 64)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb QD3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDM HWVRQAT GKGLEWVSG GIGTAGD TYYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARDNYSRTG HYMGMDV WGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 47)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DNYSRTG HYMGMDV (SEQ ID NO: 67)
VL del mAb QD3	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPD DFATY Y CKQYADY WTFGGQ TKVEIK (SEQ ID NO: 48)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	KQYADYW T (SEQ ID NO: 68)
VH del mAb QD4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDM HWVRQAT GKGLEWVSG GIGTAGD TYYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARDNYSRTG HYMGMDV WGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 49)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DNYSRTG HYMGMDV (SEQ ID NO: 67)
VL del mAb QD4	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQSISSWLA WYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPD DFATY Y CQQYD TYWTFGGQ TKVEIK (SEQ ID NO: 50)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYD TYW T (SEQ ID NO: 64)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1 SYDMH (SEQ ID NO: 7)	CDR2 GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	CDR3 DRYSPTGH YMGMSL (SEQ ID NO: 78)
VH del mAb QD23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDM HWVRQAT GKLEWVSG GIGTAGDT YYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARDRYSPTG HYMGMSL WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 51)			
VL del mAb QD23	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQSISSW LAWYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY Y CCQYD TYWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 52)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYDTYW T (SEQ ID NO: 64)
VH del mAb QD32	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDM HWVRQAT GKLEWVSG GIGTAGDT YYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC ARDRYSRTG HYMGMDV WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 53)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DRYSRTG HYMGMDV NO: 65)
VL del mAb QD32	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQSISSW LAWYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY Y CKQYAD YWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 54)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	KQYADYW T (SEQ ID NO: 68)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb 2A3GL	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYDM HWRQAT GKGLEWVSG IGTAGD TYYPGS VKGR FTISRENAKNSLYLQMIN SLRAGDTAVYYCARD NY SS STG GYGMDV WGQGT TV VSS (SEQ ID NO: 55)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DNYSSTG GYYGMDV (SEQ ID NO: 9)
VL del mAb 2A3GL	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQ SI SWLAWY QQKPGK APKLLI YKAS LES GVPS RFSG SGSGTEFTLTISS LQ PD DF FATY Y C QQY NS Y WTF GQ GT K VEIK (SEQ ID NO: 56)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	QQYNSYW T (SEQ ID NO: 3)
VH del mAb LC10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SHDM HWRQAT GKGLEWVSG IGTAGD TYYPDS VKGR FTISRENAKNSLYLQMIN SLRAGDTAVYYCARD RY SPTG HYGMDV WGQGT TV VSS (SEQ ID NO: 57)	SHDMH (SEQ ID NO: 69)	GIGTAGDT YYPDSVKG (SEQ ID NO: 70)	DRYSP TGH YYGMDV (SEQ ID NO: 71)
VL del mAb LC10	DIQMTQSPSTLSASVGDRTVIT CRASQ SI SWLAWY QQKPGK APKLLI YKAS LES GVPS RFSG SGSGTEFTLTISS LQ PD DF FATY Y C KQY AD Y WTF GQ GT K VEIK (SEQ ID NO: 58)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	KQYAD YW T (SEQ ID NO: 68)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb TVES	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS YD MHWVRQAT GKGLEWVSG I G T AGD T Y P GS V KGRFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC A R D N Y S P T G G Y G M D V W G Q G T T V V S S (SEQ ID NO: 59)	SYDMH (SEQ ID NO: 7)	GIGTAGDT YYPGSVKG (SEQ ID NO: 8)	DNYSPTG GYYGMDV (SEQ ID NO: 72)
VL del mAb TVES	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT C R A S Q S I S S W L A W Y Q Q K P G K APKLLIY K A S S L K S G V P S R F S G SGSGTEFTLTIS S L O P D D F A T Y Y C Q Q Y E S Y W T F G Q G T K V E I K (SEQ ID NO: 60)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLKS (SEQ ID NO: 73)	QQYESYW T (SEQ ID NO: 74)
VH del mAb 3H7KAD	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS H D M H W V R Q A T GKGLEWVSG I G T R G D T Y P D S V KGRFTISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYYC A R D R Y S P T G H Y G M D V W G Q G T T V V S S (SEQ ID NO: 61)	SHDMH (SEQ ID NO: 69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (SEQ ID NO: 75)	DRYSPTGH YYGMDV (SEQ ID NO: 71)
VL del mAb 3H7KAD	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT C R A S Q S I S S W L A W Y Q Q K P G K APKLLIY K A S S L E S G V P S R F S G SGSGTEFTLTIS S L O P D D F A T Y Y C K Q Y A D Y W T F G Q G T K V E I K (SEQ ID NO: 58)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	KQYADYW T (SEQ ID NO: 68)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb LC9	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTF SHDMH WVRQAT GKGLEWVSG GIGTRGDT YYPDS VKGRFT ISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYVCARD KYSPTG HYGMDV WGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 62)	SHDMH (SEQ ID NO: 69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (SEQ ID NO: 75)	DKYSPTGH YYGMDV (SEQ ID NO: 76)
VL del mAb LC9	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQISSW LAWYQQKPGK APKLLIY KASSLES GVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY Y CKQYADY WTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 58)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLES (SEQ ID NO: 2)	KQYADYW T (SEQ ID NO: 68)
VH del mAb LC4	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTF SHDMH WVRQAT GKGLEWVSG GIGTRGDT YYPDS VKGRFT ISRENAKNSLYLQMN SLRAGDTAVYVCARD KYSPTG HYGMDV WGQGT TVT VSS (SEQ ID NO: 62)	SHDMH (SEQ ID NO: 69)	GIGTRGDT YYPDSVKG (SEQ ID NO: 75)	DKYSPTGH YYGMDV (SEQ ID NO: 76)
VL del mAb LC4	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQISSW LAWYQQKPGK APKLLIY KASSL VKGVPSRFSG SGSGTEFTLTISSLQPDDFATY Y QQYESY WTFGQGT KVEIK (SEQ ID NO: 63)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLVK (SEQ ID NO: 77)	QQYESYW T (SEQ ID NO: 74)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb LC5	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSS HD MHWVRRQAT GKLEWVSG GIGTAGD TYYPDS VKGR FTISRENAKNSLYLOMN SLRAGDTAVYYC ARDRYSPTG HYGMDV WGQGTITVTVSS (SEQ ID NO: 79)	SHDMH (SEQ ID NO: 69)	GIGTAGDT YYPDSVKG (SEQ ID NO: 70)	DRYSPTGH YYGMDV (SEQ ID NO: 71)
VL del mAb LC5	DIQMTQSPSTLSASVGDRTIT CRASQSISSW LAWYQQKPGK APKLLIY KASSL VKGVPSRFSG SGSGTEFTLTISLQPDFFATY Y CQQYESY WTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 63)	RASQSISS WLA (SEQ ID NO: 1)	KASSLVK (SEQ ID NO: 77)	QQYESYW T (SEQ ID NO: 74)

Tabla 8: Secuencias de nucleótidos de VL y VH para los mAb anti-alfa toxina

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 29	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 2A3.1	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 30	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 2A3.1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGGTATTGGCACTGCTGGTG ACACATATTATCCAGGCTCCGTGAAGGG CCGATTCACCATCTCCAGAGAAAATGCC AAGAACTCCTTGTATCTTCAATTGAACAG CCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTA CTTCTGTGCAAGAGACAATTATAGCAGCA CCGGGGGGTACTACGGTATGGACGTCTG GGGCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTC CTCA
SEQ ID NO: 31	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 10A7.5	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAACTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTGAGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 32	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 10A7.5	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGGTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGTTATTGGTACTGATGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTCATCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTGAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCAAGAGATCGGTATAGCAGCTCG AACCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A
SEQ ID NO: 33	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 12B8.19	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGGTCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTACGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAAA
SEQ ID NO: 34	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 12B8.19	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTCAGTAGGTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAG TGGGTCTCAGTTATTGGTACTGATGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTCATCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTGAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGCAAGAGATCGGTATAGCAGCTCG AACCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 35	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 28F6.1	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCT CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGC ATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCA GAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTG ATCTATGATGCATCCAGTTTACAAAGTGG GGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGG TCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAG CAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCTACAAGATTACAATTACCCG TGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTG GAAATCAA
SEQ ID NO: 36	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 28F6.1	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCTTTAGCAGCTATGCCATGACCTGGGT CCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGA ATGGGTCTCAGTTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGA AGGGCCGGTTCACCGTCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCG TATATTACTGTGCGAAAGATGGGAGGCA GGTCGAGGATTACTACTACTACTACGGTA TGGACGTCTGGGGCCAAGGGACACGG TCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 37	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 25E9.1	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCA CCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGT CACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAGT ATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCT GATCTATAAGGCGTCTAGTTTAGAAAGTG GGGTCCCATCAAGGTTTACGCGGCAGTGG ATCTGGGACAGAATTCCTCTCACCATCA GCAGCCTGCAGCCTGATGATTTTGCAAC TTATTACTGCCAACAGTATAATAGTTATTG GACGTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGA AATCAA

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 38	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 25E9.1	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGA GGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTG AGACTCTCCTGTACAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGTTACGACATGCACTGGGTC CGCCAAGCTACAGGAAAAGGTCTGGAGT GGGTCTCAGTTATTGATACTGCTGGTGA CACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGC CGATTACCATCTCCAGAGAAAATGCCAA GAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCC TGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTA CTGTGTAAGAGATAGGTATAGTGGGAAC TTCCACTACAACGGTATGGACGTCTGGG GCCAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTC A

Tabla 9: Tabla resumen de CDR de VL y VH para alfa toxina

Descripción	SEQ ID NO
CDR 1 de VL	1, 4
CDR 2 de VL	2, 5, 73, 77
CDR 3 de VL	3, 6, 64, 68, 74
CDR 1 de VH	7, 10, 13, 69
CDR 2 de VH	8, 11, 14, 17, 70, 75
CDR 3 de VH	9, 12, 15, 18, 16, 65, 66, 67, 71, 72, 76, 78

Tabla 10: Secuencias de aminoácidos de VL y VH para los mAb anti-alfa toxina que tienen región Fc variante

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 130	LC 10-VH-IgG1-YTE:	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSSHDMHWVRQATGKGLEWVSGIG TAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLY LQMNSLRAGDTAVYYCARDRYSPGH YYGMDVWGQGTTVTVSS- ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLYI TREPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK SLSLSPGK

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 131	VL-Kappa de LC10	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQ SISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYKASSLE SGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPD FATYYCKQYADYWTFGQGTKVEIK- RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE SVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE

Tabla 11: Secuencias de aminoácidos de alfa toxina

Alfa toxina de <i>Staphylococcus aureus</i>	<p>adsciniktgttdigsnttvktgdvlydkengmhhkvvfysfiddknhhknkllvirkgtiagqyrvyseeega nksglawpsafkvqljpdinevaqisdyyprnsidikeymstitygfngnvtgddtgkiggliganvsigh tlkyvqpdfktilespdkkvgwkvifnmvqnwgydrdswnpvygnqlfmrktmngsmkaadnflid pnkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtndiyervrddyqlhwstnwkgtntkdktwtdrsseryki dwekeemtn (SEQ ID NO: 39)</p>
Mutante H35L de alfa toxina de <i>S. aureus</i>	<p>adsciniktgttdigsnttvktgdvlydkengmhhkvvfysfiddknhhknkllvirkgtiagqyrvyseeagan ksglawpsafkvqljpdinevaqisdyyprnsidikeymstitygfngnvtgddtgkiggliganvsightl kyvqpdfktilespdkkvgwkvifnmvqnwgydrdswnpvygnqlfmrktmngsmkaadnflidp nkassllssgfspdfatvitmdrkaskqqtndiyervrddyqlhwstnwkgtntkdktwtdrsserykid wekeemtn (SEQ ID NO:40)</p>

Tabla 12 - Secuencias de aminoácidos representativas para anticuerpos que se unen específicamente al antígeno de la superficie IsdH de *S. aureus*

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb 2F4	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS PYMMQ WVRQAP GKGLEWV SIWPSGGKTYA DSVKGR FTISRDN SKNTLY LQMN SLRAEDTAVYYCARVRR GGATDY WGQGTLLV TVSS (SEQ ID NO: 80)	PYMMQ(SEQ ID NO: 90)	SIWPSGGK TYYADSVK G(SEQ ID NO: 91)	VRRGGAT DY (SEQ ID NO: 92)
VL del mAb 2F4	DIQMTQSPATLSVSPGERATL SCRASQSVSSNLGWYQQKPG QAPRLLIY GASTRAT GIPTRFS GSGSGTEFTLT ISSLSQ EDFATY CCQYQNWPL LLTFG GGTK VEIK (SEQ ID NO: 81)	RASQSVSS NLG (SEQ ID NO: 93)	GASTRAT (SEQ ID NO: 94)	QQYQNW LLT (SEQ ID NO: 95)
VH del mAb A7	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS NYMMW VRQAP GKGLEWV SVIGPSGGPTQYA DSVKGR FTISRDN SKNTLY LQMN SLRAEDTAVYYCARWG GRYSVFET WGQGT MTVSS (SEQ ID NO: 82)	NYMMW (SEQ ID NO: 96)	VIGPSGGP TQYADSVK G(SEQ ID NO: 97)	WGGRYSV FET (SEQ ID NO: 98)
VL del mAb A7	DIQMTQSPATLSVSPGGRATL SCRASQSVRKNVAWYQQKPG QPPRLLIY GASTRAT GVPARF SGSGSGTEFTLT ISRMQP EDFV VYHCQQYSSWPA FGGG TM VEIN (SEQ ID NO: 83)	RASQSVR KNVA (SEQ ID NO: 99)	GASTRAT (SEQ ID NO: 100)	QQYSSWP AF (SEQ ID NO: 101)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb 1C1	EVQLLESGGGLVQP G SLRLS CAASGFTFSR Y FM G WVRQAP GKGLEWVSS I YSS G GYTSYAD SVKGR FTISRDN S KNTLY LQMN S LR A EDTAV Y YCAR R W RDGTFDY WGQGT L TVSS (SEQ ID NO: 84)	R YFM G (SEQ ID NO: 102)	SIYSSGGY TSYADSVK G (SEQ ID NO: 103)	RWRDGT F DY (SEQ ID NO: 104)
VL del mAb 1C1	DIQMTQSPSSLSASIG DRVTIS CRASQSVREYLNWYQQKPGK APKLLIFAASSLQSGVPSRFSG SGSGTDFTLTISSLQP EDFATYYCQQSYSTRFTFGPG TKVDIK (SEQ ID NO: 85)	RASQSVR EYLN (SEQ ID NO: 105)	AASSLQ S (SEQ ID NO: 106)	QQSYSTR F T (SEQ ID NO: 107)
IsdH0003 VH	QVQLQSGAEV K K P GSS V KV SCKASGGTF S Y P IS W V R QAP GQGLEW M G K I I P I F G T T N Y AQ KFQGR V T I A D E S T S T A Y M E L S S L R S E D T A I Y C A S P N R P Y N I G W H Y Y F D Y W G K G T L V T V S S (SEQ ID NO: 86)	SYPIS (SEQ ID NO: 108)	KIIPFGTTN YAQKFQG (SEQ ID NO: 109)	PNRPY NIG W H Y Y F D Y (SEQ ID NO: 110)
IsdH0003 VL	QSVLTQ P A S V S G S P G Q S I T I S C TGTSSDV G G Y N Y V S W Y Q Q H P GKAP K L M I Y E G S K R P S G V S N R F S G R S G N T A S L T I S G L Q A E D E A D Y Y C SSY T R I S T R V F G G G T K L T V L (SEQ ID NO: 87)	TGTSSDVG GYNVVS (SEQ ID NO: 111)	EGSKRPS (SEQ ID NO: 112)	SSY T R I S T R R V (SEQ ID NO: 113)

(continuación)

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
IsdH0016 VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFS SYAM SWVRQAP GKGLEWYS AI SGSGG STYYAD SVKGRFTISRD NSKNTLY LQMSLRAEDTAVYY CARDQ DEGRAN W WIP PGGRWGQG TMVTYSS (SEQ ID NO: 88)	SYAMS (SEQ ID NO: 114)	AISGSGGS TYYADSVK G (SEQ ID NO: 115)	DQDEGRA NNWWIPP GGR (SEQ ID NO: 116)
IsdH0016 VL	SSELTQDPTLSVALGQTVRITC QGDSLRR SFAS WYQKKPGQA PVLIIY GQNKRP AGIPDRFSGS RSGNSASLTITGAG AEDEADYY CNSRDARLN NPYIL FGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 89)	QGDSLRR SFAS (SEQ ID NO: 117)	GQNKRPA (SEQ ID NO: 118)	NSRDARL NPYIL (SEQ ID NO: 119)

Tabla 13: secuencias de nucleótidos que codifican secuencias de aminoácidos de VH y VL para los mAb dirigidos contra los antígenos de la superficie IsdH y ClfA de *S. aureus*

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 120	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 2F4	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTT CAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCAC TTTCTCTCCTTACATGATGCAG TGGGTT CGCCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTTCTATCTGGC CTTCTGGTGGCAAGACTTATTATGCT GACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTAT CTCTAGAGACA ACTCTAAGAATACTCT CTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGG CTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTGCGGAGGGGGGGAGCT ACTGACTACTGGGGCCAGGGAACCC TGGTCACCGTCTCAAGC
SEQ ID NO: 121	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 2F4	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGC CACCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGGCT GGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGGC TCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCAT CCACCAGGGCCACTGGTATCCCAAC CAGGTT CAGTGGCAGTGGGTCTGGG ACAGAGTTC ACTCTCACCATCAGCAG CCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAACTT ATTACTGTCAGCAGTATCAGAACTGG CCCTTGCTCACTTT CGGCGGAGGGA CCAAGGTGGAAATCAA
SEQ ID NO: 122	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb A7	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTT CAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCAC TTTCTCTAATTACTATATGTGG TGGGTT CGCCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTGTTATCGGTC CTTCTGGTGGCCCTACTCAGTATGCT GACTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTAT CTCTAGAGACA ACTCTAAGAATACTCT CTACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGG CTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGATGGGGTGGGAGGTA CTCTG TATTTGAAACCTGGGGCCAAGGGACA ATGGTCACCGTCTCAAGC

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 123	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb A7	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCAGC CACTCTGTCTGTGTCTCCAGGGGGAA GAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAG TCAGAGTGTTAGAAAAACGTAGCCT GGTATCAGCAGAAACCTGGCCAGCCT CCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATC CACCAGGGCCACTGGTGTCCCAGCC AGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGGA CAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGG ATGCAGCCTGAAGATTTTGTAGTTTAT CACTGTCAGCAGTATAGTAGCTGGCC GCGTTTCGGCCAGGGGACCATGGTG GAAATCAAC
SEQ ID NO: 124	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb 1C1	GAAGTTCAATTGTTAGAGTCTGGTGG CGGTCTTGTTGAGCCTGGTGGTTCTT TACGTCTTTCTTGCGCTGCTTCCGGA TTCACTTTCTCTCGTTACTTTATGGGT TGGGTTCCGCAAGCTCCTGGTAAAGG TTTGGAGTGGGTTTCTTCTATCTATTC TTCTGGTGGCTATACTTCTTATGCTGA CTCCGTTAAAGGTCGCTTCACTATCT CTAGAGACAACCTAAGAATACTCTCT ACTTGCAGATGAACAGCTTAAGGGCT GAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGC GAGACGGTGGCGAGATGGCACCTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCTGG TCACCGTCTCAAGC
SEQ ID NO: 125	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb 1C1	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATC CTCCTGTCTGCATCTATTGGAGACA GAGTCACCATCTCTTGCCGGGCAAGT CAGAGCGTTAGAGAGTATCTAAATTG GTATCAACAAAAACCAGGGAAAGCCC CTAAACTCCTGATCTTTGCTGCATCCA GTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGA TTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGA TTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGC AACCTGAAGATTTTGCACCTTATTACT GTCAACAGAGTTACAGTACCCGATTC ACTTTCGGCCCTGGGACCAAAGTGGA CATCAA

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 126	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb IsdH0003	CAGGTACAGCTGCAGCAGTCAGGGG CTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTC GGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTG GAGG CACCTTCAGCAGCTATCCTATCAGCT GGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGG GCTTGAGTGGATGGGAAAGATCATCC CTA TCTTTGGTACAACAACTACGCGCAG AAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTAC CGCGGACGAATCCACGAGCACTGCC TAC ATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGATCTGA GGACACGGCCATATATTACTGTGCGA GCCCAATCGACCCTATAACATTGGC TG GCACTACTACTTTGACTACTGGGGCA AAGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
SEQ ID NO: 127	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb IsdH0003	CAGTCTGTGCTGACTCAGCCTGCCTC CGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGA TCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGC AGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGT CTCCTGGTACCAACAACACCCAGGCA AAGCCCCCAAACATGATTTATGAG GGCAGTAAGCGGCCCTCAGGGGTTT CTAATCGCTTCTCTGGCTCCAGGTCT GGCAACACGGCCTCCCTGACAATCTC TGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCT GATTATTACTGCAGCTCATATAAACC AGGAGCACTCGAGTCTTCGGCGGAG GGACCAAGCTGACCGTCCTA
SEQ ID NO: 128	Secuencia de nucleótidos de VH del mAb IsdH0016	GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGG GAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTC CCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTG GATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATG AGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGA AGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTAT TAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACT ACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTT CACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGA ACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGC CTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTGT ATTACTGTGCAAGAGATCAGGACGAA GGTAGAGCGAACAACACTGGTGGATCC CCCCCGGGGGTTCGCTGGGGCCAGG GGACAATGGTCACCGTCTCGAGT

(continuación)

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
SEQ ID NO: 129	Secuencia de nucleótidos de VL del mAb IsdH0016	TCTTCTGAGCTGACTCAGGACCCTAC TCTGTCTGTGGCCCTGGGACAGACA GTCAGAATCACATGCCAAGGAGACAG CCTCCGAAGATCTTTTGCAAGTTGGT ACCAGAAGAAGCCAGGACAGGCCCC TGTAATTCTCATCTATGGTCAAATAA GCGGCCCGCAGGGATCCCAGACCGA TTCTCTGGCTCCAGGTCAGGAACTC AGCTTCGTTGACCATCACAGGGGCTC AGGCGGAAGATGAGGCTGACTATTAC TGTAATTCCCGCGACGCCAGACTTAA CCCTTATACTCTTCGGCGGTGGGA CCAAGCTGACCGTCCTA

Tabla 14 - Secuencias de aminoácidos representativas para anticuerpos que se unen específicamente al antígeno de la superficie CifA de *S. aureus*

Descripción	Secuencias de VH o VL (con las CDR en negrita)	CDR1	CDR2	CDR3
VH del mAb 23D6	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASVFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWALWFDGSGNEYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDRGGGYYGMDVWVGQTTTVSS (SEQ ID NO:132)	SYGMH (SEQ ID NO:133)	LIWFDGSNEY YADSVKKG (SEQ ID NO:134)	RGGGYYYYG MDV (SEQ ID NO:135)
VL del mAb 23D6	DIQMTGSPSSLSASVGDRTVITTCRASQGIKIRNDLGMVYQQKPKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGGTEFTLTISLQPEDFATYYCLGHNSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:136)	RASQGI RNDLG (SEQ ID NO:137)	AASSLQSG (SEQ ID NO:138)	LQHNSYPY T (SEQ ID NO:139)
VH del mAb 27H4	GVQLVGSAGAEVKKPGASVKVSCKTSGYFTFSYGISWVRQAPGGGHEWMMGWISSYNGNTNYAQKLGRRVTMTSDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARIARGY YYGMDVWVGQTTTVSS (SEQ ID NO:140)	SYGIS (SEQ ID NO:141)	WISSYNGNTN YAQKL QG (SEQ ID NO:142)	AARGYYGMD (SEQ ID NO:143)
VL del mAb 27H4	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASGSGSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCCQYGSPPWTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO:144)	RASQGIS G SYLA (SEQ ID NO:145)	GASSRAT (SEQ ID NO:146)	QQYSSWPAF ((SEQ ID NO:147)

Los ejemplos y las tablas anteriores pretenden ilustrar y de ningún modo limitar la presente divulgación. Resultarán evidentes otras realizaciones de los dispositivos y métodos divulgados para los expertos en la materia tras tomar en consideración la memoria descriptiva y poner en práctica los dispositivos y métodos divulgados en el presente documento.

5

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> MEDIMMUNE, LLC

10 <120> ANTICUERPOS DETERMINANTES DE LA SUPERFICIE DE S. AUREUS

<130> ATOX-150EP1

15 <140> PCT/US2013/068624

<141> 06/11/2013

<150> 61/782.405

<151> 14/03/2013

20 <150> 61/723.137

<151> 06/11/2012

<160> 148

25 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

35 <400> 1

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

40 <210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

45 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 2

Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser
 1 5

50 <210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

55 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 3

60

ES 2 776 179 T3

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
1 5

5 <210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 4

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

15 <210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 5

Asp Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

25 <210> 6
<211> 9
<212> PRT
30 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
35 <400> 6

Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

40 <210> 7
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 7

Ser Tyr Asp Met His
1 5

50 <210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 8

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

10 <210> 9
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 9

Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

20 <210> 10
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

30 <400> 10

Arg Tyr Asp Met His
1 5

35 <210> 11
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 11

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

45 <210> 12
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

50 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 12

ES 2 776 179 T3

Asp Arg Tyr Ser Ser Ser Asn His Tyr Asn Gly Met Asp Val
 1 5 10

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

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 13

Ser Tyr Ala Met Thr
 1 5

15 <210> 14
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 14

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

25 Gly
 <210> 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 15

Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10 15

40 <210> 16
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

45 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 16

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
 1 5 10

50 <210> 17

ES 2 776 179 T3

<211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 17

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

<210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 18

Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val
 1 5 10

25 <210> 19
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

35

ES 2 776 179 T3

<210> 20
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 20

10

```

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35           40           45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
          50           55           60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65           70           75           80

Gln Leu Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
          85           90           95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
          100          105          110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

<210> 21
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20

<400> 21

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

- 5 <210> 22
- <211> 122
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 10 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 22

ES 2 776 179 T3

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

<210> 23

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 23

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 24

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 24

ES 2 776 179 T3

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

<210> 25
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 25

5

10

ES 2 776 179 T3

Ala 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 Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly 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 Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 26

<211> 125

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 26

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

ES 2 776 179 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Val 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 Lys Asp Gly Arg Gln Val Glu Asp Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 27

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

ES 2 776 179 T3

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

5 <210> 28
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 28

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Asp Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Gly Asn Phe His Tyr Asn Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 29
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 29

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60

atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120

25 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180

ES 2 776 179 T3

	aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
	gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggacggt cggccaaggg	300
	accaaggtgg aaatcaaa	318
5	<210> 30 <211> 366 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
10	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético <400> 30	
	gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctacgaca tgcactgggt cggccaagct	120
	acaggaaaag gtctggagtg ggtctcaggt attggcactg ctggtgacac atattatcca	180
	ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt	240
	caattgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtact tctgtgcaag agacaattat	300
	agcagcaccg gggggacta cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc	360
	tcctca	366
15	<210> 31 <211> 318 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
20	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético <400> 31	
	gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
	atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttg cctggtatca gcagaaacca	120
	gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca	180
	aggttcagcg gcagtgatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
	gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggacggt cggccaaggg	300
25	accaaggtgg aaatcaaa	318
30	<210> 32 <211> 366 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
35	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético <400> 32	

ES 2 776 179 T3

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagtt attggtactg atggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt catcatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 gaaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agatcggtat 300
 agcagctcga accactacaa cggtatggac gtctggggcc aaggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

5 <210> 33
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 33

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaggtcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300
 accaaggtgg aaatcaaa 318

15 <210> 34
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 34

25 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt aggtacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagtt attggtactg atggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt catcatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 gaaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agatcggtat 300
 agcagctcga accactacaa cggtatggac gtctggggcc aaggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

ES 2 776 179 T3

5	<210> 35 <211> 321 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
10	<400> 35	
	gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc	60
	atcaottgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca	120
	gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccagtt tacaagtgg ggtcccatca	180
	aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct	240
	gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa	300
	gggaccaagg tggaaatcaa a	321
15	<210> 36 <211> 375 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
20	<400> 36	
	gagggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
	tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgcc a tgacctgggt ccgccaggct	120
	ccaggaagg ggctggaatg ggtctcagtt attagtggt a gtggtggtag cacatactac	180
	gcagactccg tgaagggccg gttcacctgc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
	ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagatggg	300
	aggcaggtcg aggattacta ctactactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	360
	gtcacctct cctca	375
25	<210> 37 <211> 318 <212> ADN <213> Secuencia artificial	
30	<220> <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético	
35	<400> 37	

ES 2 776 179 T3

gacatccaga tgacccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctgggatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggacgtt cggccaaggg 300
 accaaggtgg aatcaaa 318

5 <210> 38
 <211> 366
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 38

gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtacag cctctggatt caccttcagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
 acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagtt attgatactg ctggtgacac atactatcca 180
 ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
 caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agataggtat 300
 agtgggaact tccactacaa cggtatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 360
 tcctca 366

15 <210> 39
 <211> 293
 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

20 <400> 39

ES 2 776 179 T3

Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser
 1 5 10 15

Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn
 20 25 30

Gly Met His Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His
 35 40 45

Asn Lys Lys Leu Leu Val Ile Arg Thr Lys Gly Thr Ile Ala Gly Gln
 50 55 60

Tyr Arg Val Tyr Ser Glu Glu Gly Ala Asn Lys Ser Gly Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Pro Ser Ala Phe Lys Val Gln Leu Gln Leu Pro Asp Asn Glu Val Ala
 85 90 95

ES 2 776 179 T3

Gln Ile Ser Asp Tyr Tyr Pro Arg Asn Ser Ile Asp Thr Lys Glu Tyr
 100 105 110

Met Ser Thr Leu Thr Tyr Gly Phe Asn Gly Asn Val Thr Gly Asp Asp
 115 120 125

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

Thr Leu Lys Tyr Val Gln Pro Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro
 145 150 155 160

Thr Asp Lys Lys Val Gly Trp Lys Val Ile Phe Asn Asn Met Val Asn
 165 170 175

Gln Asn Trp Gly Pro Tyr Asp Arg Asp Ser Trp Asn Pro Val Tyr Gly
 180 185 190

Asn Gln Leu Phe Met Lys Thr Arg Asn Gly Ser Met Lys Ala Ala Asp
 195 200 205

Asn Phe Leu Asp Pro Asn Lys Ala Ser Ser Leu Leu Ser Ser Gly Phe
 210 215 220

Ser Pro Asp Phe Ala Thr Val Ile Thr Met Asp Arg Lys Ala Ser Lys
 225 230 235 240

Gln Gln Thr Asn Ile Asp Val Ile Tyr Glu Arg Val Arg Asp Asp Tyr
 245 250 255

Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp
 260 265 270

Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys
 275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn
 290

<210> 40
 <211> 293
 5 <212> PRT
 <213> *Staphylococcus aureus*

<400> 40

Ala Asp Ser Asp Ile Asn Ile Lys Thr Gly Thr Thr Asp Ile Gly Ser
 1 5 10 15

10

ES 2 776 179 T3

Asn Thr Thr Val Lys Thr Gly Asp Leu Val Thr Tyr Asp Lys Glu Asn
 20 25 30

Gly Met Leu Lys Lys Val Phe Tyr Ser Phe Ile Asp Asp Lys Asn His
 35 40 45

Asn Lys Lys Leu Leu Val Ile Arg Thr Lys Gly Thr Ile Ala Gly Gln
 50 55 60

Tyr Arg Val Tyr Ser Glu Glu Gly Ala Asn Lys Ser Gly Leu Ala Trp
 65 70 75 80

Pro Ser Ala Phe Lys Val Gln Leu Gln Leu Pro Asp Asn Glu Val Ala
 85 90 95

Gln Ile Ser Asp Tyr Tyr Pro Arg Asn Ser Ile Asp Thr Lys Glu Tyr
 100 105 110

Met Ser Thr Leu Thr Tyr Gly Phe Asn Gly Asn Val Thr Gly Asp Asp
 115 120 125

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

Thr Leu Lys Tyr Val Gln Pro Asp Phe Lys Thr Ile Leu Glu Ser Pro
 145 150 155 160

Thr Asp Lys Lys Val Gly Trp Lys Val Ile Phe Asn Asn Met Val Asn
 165 170 175

Gln Asn Trp Gly Pro Tyr Asp Arg Asp Ser Trp Asn Pro Val Tyr Gly
 180 185 190

Asn Gln Leu Phe Met Lys Thr Arg Asn Gly Ser Met Lys Ala Ala Asp
 195 200 205

Asn Phe Leu Asp Pro Asn Lys Ala Ser Ser Leu Leu Ser Ser Gly Phe
 210 215 220

Ser Pro Asp Phe Ala Thr Val Ile Thr Met Asp Arg Lys Ala Ser Lys
 225 230 235 240

Gln Gln Thr Asn Ile Asp Val Ile Tyr Glu Arg Val Arg Asp Asp Tyr
 245 250 255

Gln Leu His Trp Thr Ser Thr Asn Trp Lys Gly Thr Asn Thr Lys Asp
 260 265 270

ES 2 776 179 T3

Lys Trp Thr Asp Arg Ser Ser Glu Arg Tyr Lys Ile Asp Trp Glu Lys
 275 280 285

Glu Glu Met Thr Asn
 290

5 <210> 41
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 41

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

15 <210> 42
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 42

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 45

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 45

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

ES 2 776 179 T3

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

<210> 46
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 46

Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Thr	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	Trp
			20					25					30		
Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile
		35					40					45			
Tyr	Lys	Ala	Ser	Ser	Leu	Glu	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	
Asp	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asp	Thr	Tyr	Trp	Thr
				85					90					95	
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
			100					105							

<210> 47
 <211> 122

ES 2 776 179 T3

<212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 5 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

10 <210> 48
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20 <400> 48

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

- <210> 49
- <211> 122
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 49

ES 2 776 179 T3

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

<210> 50

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 50

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 51

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 51

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

ES 2 776 179 T3

85

90

95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 52

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 52

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

15 <210> 53

<211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 53

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

25

ES 2 776 179 T3

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 54

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 54

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100

105

<210> 55
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 55

5

10

ES 2 776 179 T3

Glu Val Gln Leu Val 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

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Asn Tyr Ser Ser Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 56

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 56

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

ES 2 776 179 T3

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 57
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 57

Glu Val Gln Leu Val 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 His
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

ES 2 776 179 T3

<210> 58
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 58

10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 59
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20

<400> 59

ES 2 776 179 T3

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

<210> 60

<211> 106

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 60

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Lys 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 61

<211> 122

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 61

ES 2 776 179 T3

Glu Val Gln Leu Val 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 His
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
 100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 62
 <211> 122
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 62

Glu Val Gln Leu Val 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 His
 20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80

ES 2 776 179 T3

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

- <210> 63
- <211> 106
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Val Lys 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

- 15 <210> 64
- <211> 8
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
- <400> 64

ES 2 776 179 T3

Gln Gln Tyr Asp Thr Tyr Trp Thr
1 5

5 <210> 65
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 65

Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
1 5 10

15 <210> 66
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 66

Asp Arg Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu
1 5 10

25 <210> 67
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

30 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 67

Asp Asn Tyr Ser Arg Thr Gly His Tyr Met Gly Met Asp Val
1 5 10

35 <210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 68

Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
1 5

45 <210> 69
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 69

Ser His Asp Met His
 1 5

10 <210> 70
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 70

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

20 <210> 71
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 71

30

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

35 <210> 72
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 72

Asp Asn Tyr Ser Pro Thr Gly Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

45 <210> 73
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

50 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 73

ES 2 776 179 T3

Lys Ala Ser Ser Leu Lys Ser
1 5

5 <210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 74

Gln Gln Tyr Glu Ser Tyr Trp Thr
1 5

15 <210> 75
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 75

25 Gly Ile Gly Thr Arg Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
1 5 10 15

30 <210> 76
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 76

Asp Lys Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

40 <210> 77
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
<400> 77

Lys Ala Ser Ser Leu Val Lys
1 5

50 <210> 78
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 78

Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Met Gly Met Ser Leu
1 5 10

<210> 79

10 <211> 122

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 79

Glu Val Gln Leu Val 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 His
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Thr Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Arg Tyr Ser Pro Thr Gly His Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

20

<210> 80

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 80

30

ES 2 776 179 T3

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 Pro Tyr
 20 25 30

Met Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Trp Pro Ser Gly Gly Lys 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 Val Arg Arg Gly Gly Ala Thr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 81

<211> 108

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 81

ES 2 776 179 T3

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

<210> 82

<211> 119

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 82

ES 2 776 179 T3

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 Asn Tyr
 20 25 30

Tyr Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Gln 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 Trp Gly Gly Arg Tyr Ser Val Phe Glu Thr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115

- <210> 83
- <211> 106
- 5 <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 83

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Gly Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Lys Asn
 20 25 30

- 15 <210> 84
- <211> 118
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- 20 <220>
- <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
- <400> 84

ES 2 776 179 T3

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 Arg Tyr
 20 25 30

Phe Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Tyr Ser Ser Gly Gly Tyr Thr Ser 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 Arg Trp Arg Asp Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 85

<211> 107

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 85

ES 2 776 179 T3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ile Gly
 1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Glu Tyr
 20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe 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 Ser Tyr Ser Thr Arg Phe
 85 90 95

Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

<210> 86

<211> 124

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 86

Gln Val Gln Leu Gln 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

Pro Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Lys Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

ES 2 776 179 T3

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 Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Asn Arg Pro Tyr Asn Ile Gly Trp His Tyr Tyr Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 87

<211> 110

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 87

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
35 40 45

Met Ile Tyr Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Arg Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Thr Arg
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

15 <210> 88

<211> 126

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

ES 2 776 179 T3

<400> 88

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 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 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
 Ala Arg Asp Gln Asp Glu Gly Arg Ala Asn Asn Trp Trp Ile Pro Pro
 100 105 110
 Gly Gly Arg Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

5 <210> 89
 <211> 109
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 89

ES 2 776 179 T3

Ser Ser Glu Leu Thr Gln Asp Pro Thr Leu Ser Val Ala Leu Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Val Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Ser Phe Ala
 20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Leu Ile Tyr
 35 40 45

Gly Gln Asn Lys Arg Pro Ala Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Arg Ser Gly Asn Ser Ala Ser Leu Thr Ile Thr Gly Ala Gln Ala Glu
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Arg Asp Ala Arg Leu Asn Pro
 85 90 95

Tyr Ile Leu Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

5 <210> 90
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 90

Pro Tyr Met Met Gln
 1 5

15 <210> 91
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 91

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

25 Gly

30 <210> 92
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 92

5

Val Arg Arg Gly Gly Ala Thr Asp Tyr
1 5

<210> 93
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 93

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn Leu Gly
1 5 10

<210> 94
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

20

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25

<400> 94

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

30

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

40

<400> 95

Gln Gln Tyr Gln Asn Trp Pro Leu Leu Thr
1 5 10

<210> 96
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

45

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

50

<400> 96

Asn Tyr Tyr Met Trp
1 5

55

ES 2 776 179 T3

<210> 97
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 97
 10
 Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Gln Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly
 <210> 98
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 20
 <400> 98
 Trp Gly Gly Arg Tyr Ser Val Phe Glu Thr
 1 5 10
 25
 <210> 99
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 99
 Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Lys Asn Val Ala
 1 5 10
 35
 <210> 100
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 40
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45
 <400> 100
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr
 1 5
 50
 <210> 101
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 101

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Ala Phe
1 5

<210> 102

10 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 102

Arg Tyr Phe Met Gly
1 5

20

<210> 103

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 103

30

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

Gly

<210> 104

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

40 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 104

Arg Trp Arg Asp Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5

45

<210> 105

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

50

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

ES 2 776 179 T3

<400> 105

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Glu Tyr Leu Asn
1 5 10

5 <210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

10 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 106

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

15 <210> 107
<211> 9
<212> PRT
20 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

25 <400> 107

Gln Gln Ser Tyr Ser Thr Arg Phe Thr
1 5

30 <210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

35 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 108

Ser Tyr Pro Ile Ser
1 5

40 <210> 109
<211> 17
<212> PRT
45 <213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 109

50

ES 2 776 179 T3

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

Gly

5 <210> 110
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 110

Pro Asn Arg Pro Tyr Asn Ile Gly Trp His Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10 15

15 <210> 111
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 111

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
 1 5 10

25 <210> 112
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 112

Glu Gly Ser Lys Arg Pro Ser
 1 5

40 <210> 113
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 45 <400> 113

Ser Ser Tyr Thr Thr Arg Ser Thr Arg Val
 1 5 10

50 <210> 114

ES 2 776 179 T3

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 114

Ser Tyr Ala Met Ser
 1 5

10 <210> 115
 <211> 17
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

20 <400> 115

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

Gly

25 <210> 116
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 116

Asp Gln Asp Glu Gly Arg Ala Asn Asn Trp Trp Ile Pro Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Arg

35 <210> 117
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

40 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 117

45 Gln Gly Asp Ser Leu Arg Arg Ser Phe Ala Ser
 1 5 10

50 <210> 118
 <211> 7
 <212> PRT

ES 2 776 179 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5

<400> 118

Gly Gln Asn Lys Arg Pro Ala
1 5

10

<210> 119

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 119

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

20

<210> 120

<211> 354

<212> ADN

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

30

<400> 120

gaagttcaat tgtagagtc tggtagcggg cttgttcagc ctggtgggtc tttacgtcct 60

tcttgcgctg cttccggatt cactttctct ccttacatga tgcagtgggt tcgccaagct 120

cctggtaaag gtttgagtg ggtttcttct atctggcctt ctggtggcaa gacttattat 180

gctgactccg ttaaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240

ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtgcgg 300

agggggggag ctactgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc aagc 354

35

<210> 121

<211> 324

<212> ADN

<213> Secuencia artificial

40

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 121

ES 2 776 179 T3

gacatccaga tgaccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttagc agcaacttag gctggtacca gcagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccaacc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtcagcag tatcagaact ggccttgct cactttcggc 300
 ggagggacca aggtggaaat caaa 324

5 <210> 122
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 122

gaagttcaat tgtagagtc tgggtggcggc cttgttcagc ctgggtgggtc tttacgtctt 60
 tcttgcgctg cttccggatt cactttctct aattactata tgtggtgggt tcgccaagct 120
 cctggtaaag gtttggagtg ggtttctggt atcggtcctt ctgggtggccc tactcagtat 180
 gctgactccg ttaaaggtcg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac 240
 ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatgggggt 300
 gggaggtact ctgtatttga aacctggggc caagggacaa tggtcaccgt ctcaagc 357

15 <210> 123
 <211> 318
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 123

gacatccaga tgaccagtc tccagccact ctgtctgtgt ctccaggggg aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagggttaga aaaaacgtag cctggtatca gcagaaacct 120
 ggccagcctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tgtcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag gatgcagcct 240
 gaagattttg tagtttatca ctgtcagcag tatagtagct ggccggcggt cggccagggg 300
 accatggtgg aaatcaac 318

25 <210> 124
 <211> 354
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

5 <400> 124

```

gaagttcaat tgtagagtc tggtagcggg cttgttcagc ctggtgggtc tttacgtctt      60
tcttgcgctg cttccggatt cactttctct cgttacttta tgggttgggt tcgccaagct      120
cctggtaaag gtttggagtg ggtttcttct atctattctt ctggtggcta tacttcttat      180
gctgactccg ttaaaggctg cttcactatc tctagagaca actctaagaa tactctctac      240
ttgcagatga acagcttaag ggctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagacggtgg      300
cgagatggca ctttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc aagc              354
    
```

10 <210> 125
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

15 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 125

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctattggaga cagagtcacc      60
atctcttgcc gggcaagtca gaggcgttaga gagtatctaa attggtatca acaaaaacca      120
gggaaagccc ctaaactcct gatctttgct gcatccagtt tgcagagtgg ggtcccatca      180
agattcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct      240
gaagatthtg caacttatta ctgtcaacag agttacagta cccgattcac tttcggccct      300
gggaccaaag tggacatcaa a                                                    321
    
```

20 <210> 126
 <211> 372
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

25 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

<400> 126

30

ES 2 776 179 T3

caggtacagc tgcagcagtc aggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
 tcctgcaagg cttctggagg caccttcagc agctatccta tcagctgggt gcgacaggcc 120
 cctggacaag ggcttgagtg gatgggaaag atcatcccta tctttggtac aacaaactac 180
 gcgcagaagt tccagggcag agtcacgatt accgcggacg aatccacgag cactgcctac 240
 atggaactga gcagcctgag atctgaggac acggccatat attactgtgc gagccccaat 300
 cgaccctata acattggctg gcactactac tttgactact ggggcaaagg aaccctggtc 360
 accgtctcct ca 372

5 <210> 127
 <211> 330
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 127

cagtctgtgc tgactcagcc tgcctccgtg tctgggtctc ctggacagtc gatcaccatc 60
 tcctgcactg gaaccagcag tgacgttggg ggttataact atgtctcctg gtaccaacaa 120
 caccaggca aagcccccaa actcatgatt tatgagggca gtaagcggcc ctgaggggtt 180
 tctaactgct tctctggctc caggtctggc aacacggcct ccctgacaat ctctgggctc 240
 caggctgagg acgaggctga ttattactgc agctcatata caaccaggag cactcgagtc 300
 ttcggcggag ggaccaagct gaccgtccta 330

15 <210> 128
 <211> 378
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético
 <400> 128

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtgtag cacatactac 180
 gcagactcog tgaagggcog gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc aagagatcag 300
 gacgaaggta gagcgaacaa ctggtggatc cccccgggg gtcgctgggg ccaggggaca 360
 atggtcaccg tctcgagt 378

25

ES 2 776 179 T3

5 <210> 129
 <211> 327
 <212> ADN
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polinucleótido sintético

10 <400> 129

tcttctgagc tgactcagga ccctactctg tctgtggccc tgggacagac agtcagaatc	60
acatgccaaag gagacagcct ccgaagatct tttgcaagtt ggtaccagaa gaagccagga	120
caggcccctg tacttctcat ctatgggtcaa aataagcggc ccgcagggat cccagaccga	180
ttctctggct ccaggtcagg aaactcagct tcgttgacca tcacaggggc tcaggcggaa	240
gatgaggctg actattactg taattcccgc gacgccagac ttaaccctta tataactcttc	300
ggcgggtggga ccaagctgac cgtccta	327

15 <210> 130
 <211> 452
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20 <400> 130

ES 2 776 179 T3

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

ES 2 776 179 T3

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
 245 250 255

Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
 260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
 275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr
 290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
 305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro
 325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
 355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
 370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
 385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
 405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
 435 440 445

Ser Pro Gly Lys
 450

<210> 131
 <211> 212
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

5

10

ES 2 776 179 T3

<400> 131

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr 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 Trp
 20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu 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

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Lys Gln Tyr Ala Asp Tyr Trp Thr
 85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro
 100 105 110

Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr
 115 120 125

Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys
 130 135 140

Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu
 145 150 155 160

Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser
 165 170 175

Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala
 180 185 190

Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe
 195 200 205

Asn Arg Gly Glu
 210

- 5 <210> 132
- <211> 122
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 132

5

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Val Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Glu 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 Arg Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 133

<211> 5

10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

15

<400> 133

Ser Tyr Gly Met His
1 5

20

<210> 134

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 134

ES 2 776 179 T3

Leu Ile Trp Phe Asp Gly Ser Asn Glu Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

5 <210> 135
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 10 <400> 135

Arg Gly Gly Gly Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

15 <210> 136
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético
 <400> 136

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 Gly Ile Arg Asn Asp
 20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg 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 Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr
 85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 137
 <211> 11
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia artificial

ES 2 776 179 T3

<220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

5 <400> 137

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

10 <210> 138
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

15 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 138

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

20 <210> 139
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

25 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 139

30

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

35 <210> 140
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

40 <220>
<223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

<400> 140

ES 2 776 179 T3

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
 20 25 30

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly His Glu Trp Met
 35 40 45

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Ile Ala Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
 100 105 110

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 141
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 141

Ser Tyr Gly Ile Ser
 1 5

15 <210> 142
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 142

Trp Ile Ser Ser Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
 1 5 10 15

25 Gly
 <210> 143

ES 2 776 179 T3

<211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 143

Ala Ala Arg Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10

10 <210> 144
 <211> 108
 <212> PRT
 15 <213> Secuencia artificial

<220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Polipéptido sintético

20 <400> 144

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ser
 20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
 35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
 50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
 65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
 85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

25 <210> 145
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 145

ES 2 776 179 T3

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ser Tyr Leu Ala
 1 5 10

5 <210> 146
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

10 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 146

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
 1 5

15 <210> 147
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

20 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 <400> 147

Gln Gln Tyr Ser Ser Trp Pro Ala Phe
 1 5

25 <210> 148
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

30 <220>
 <223> Descripción de la secuencia artificial: Péptido sintético
 35 <400> 148

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

Gly

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende (i) un anticuerpo monoclonal humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a una alfa toxina (AT) de *S. aureus* y (ii) un anticuerpo monoclonal humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente al determinante antigénico IsdH de la superficie de *S. aureus*, en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a AT comprenden:
- una CDR1 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69;
 - una CDR2 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70;
 - una CDR3 de VH que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71;
 - una CDR1 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
 - una CDR2 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; y
 - una CDR3 de VL que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;
- en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a IsdH comprenden
- una CDR1 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90;
 - una CDR2 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91;
 - una CDR3 de VH que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92;
 - una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93;
 - una CDR2 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; y
 - una CDR3 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a AT comprenden una secuencia de aminoácidos de VH que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57 y una secuencia de aminoácidos de VL que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58.
3. La composición de la reivindicación 2, en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a AT comprenden la secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 57 y la secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 58.
4. La composición de una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a IsdH comprenden una secuencia de aminoácidos de VH que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 y una secuencia de aminoácidos de VL que es al menos un 95 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81.
5. La composición de la reivindicación 4, en donde el anticuerpo aislado o el fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a IsdH comprenden la secuencia de aminoácidos de VH de SEQ ID NO: 80 y la secuencia de aminoácidos de VL de SEQ ID NO: 81.
6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que además comprende un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se unen específicamente a ClfA.
7. La composición de cualquier reivindicación anterior que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

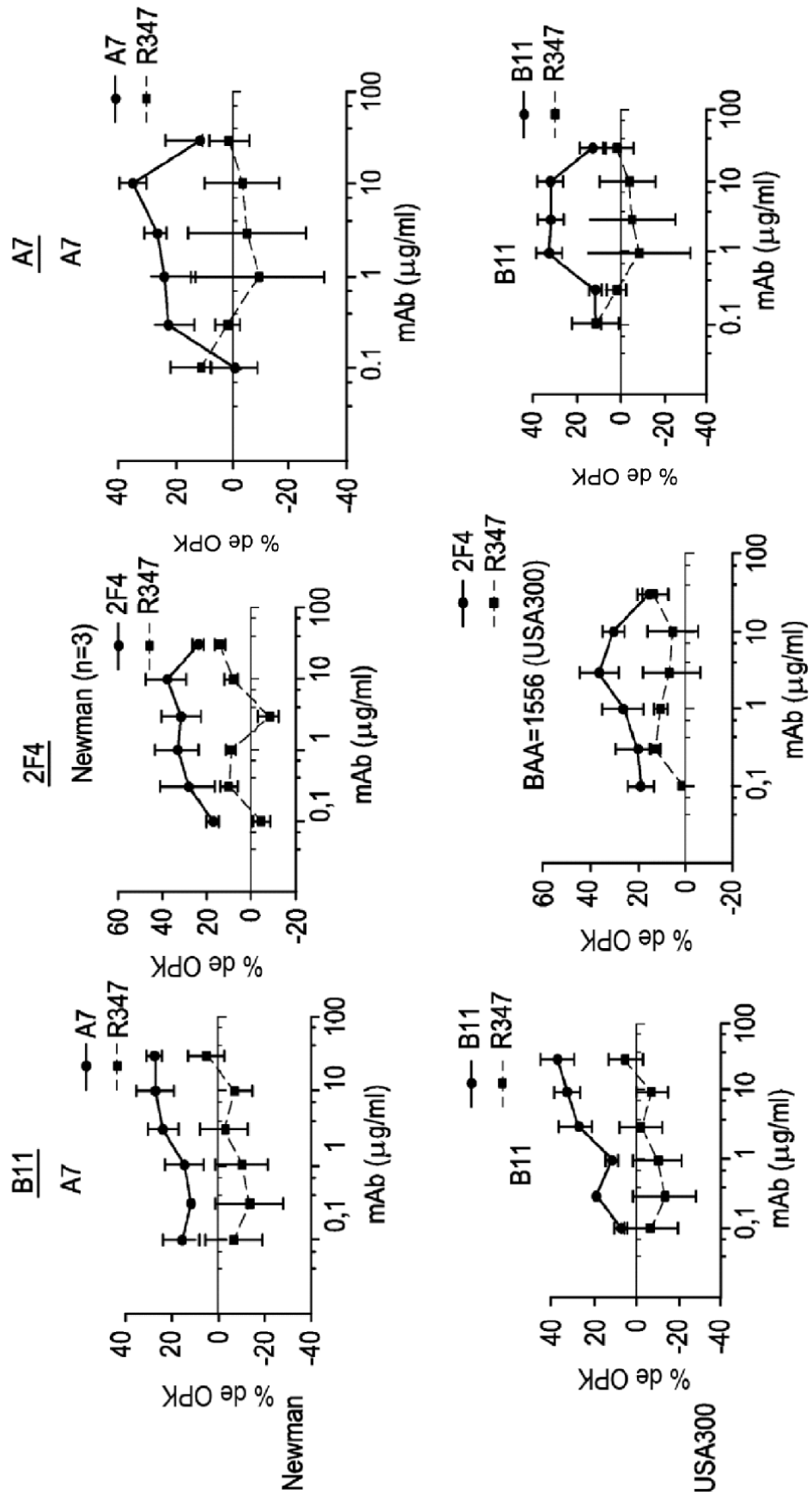


FIG. 2

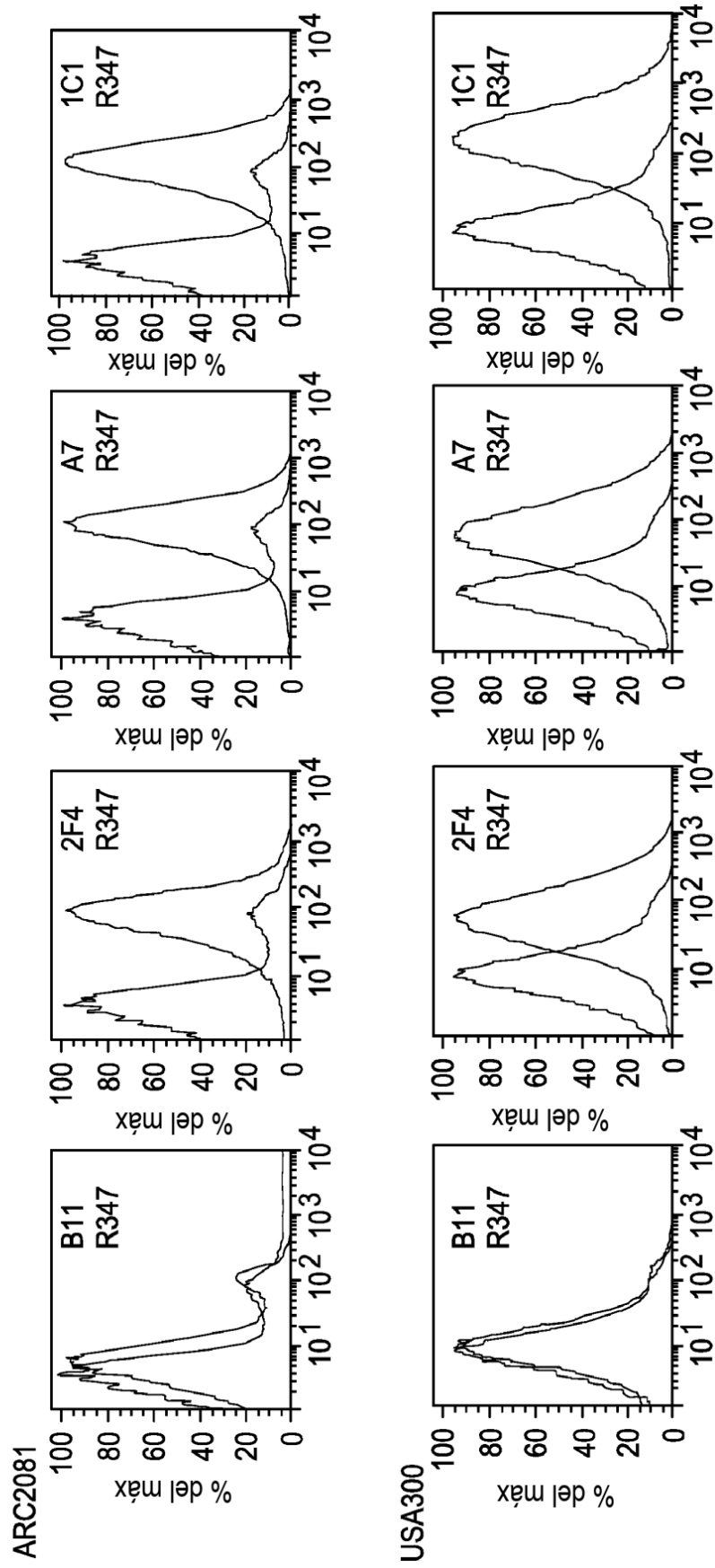


FIG. 3A

1C1 compite por la unión de Hp a Neat-1

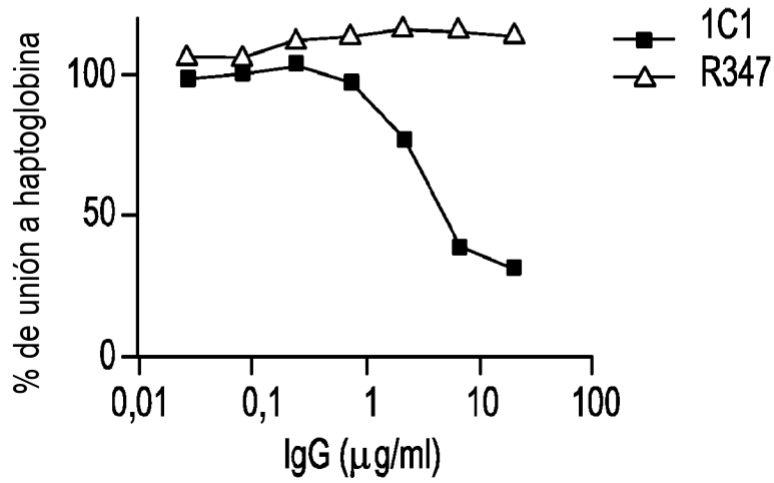
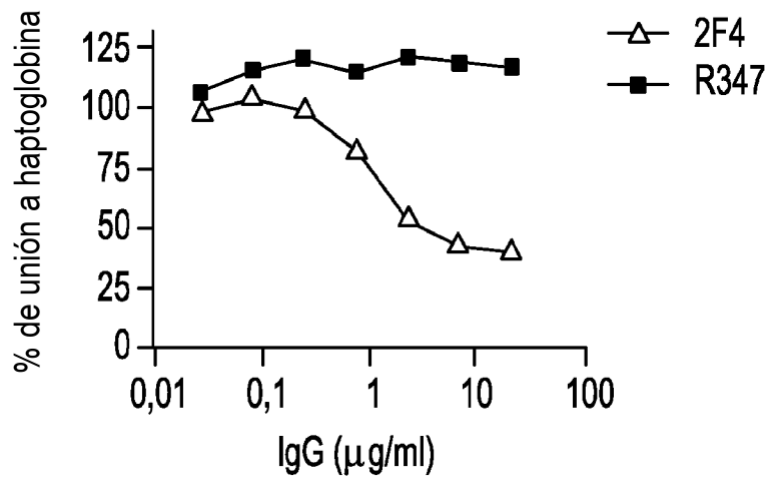


FIG. 3B

2F4 compite por Hp con Neat-2



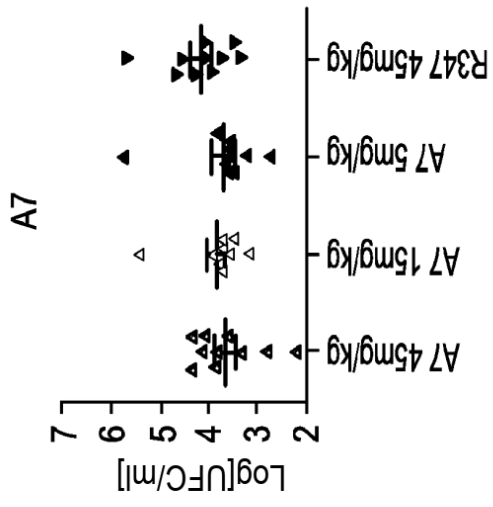


FIG. 4B

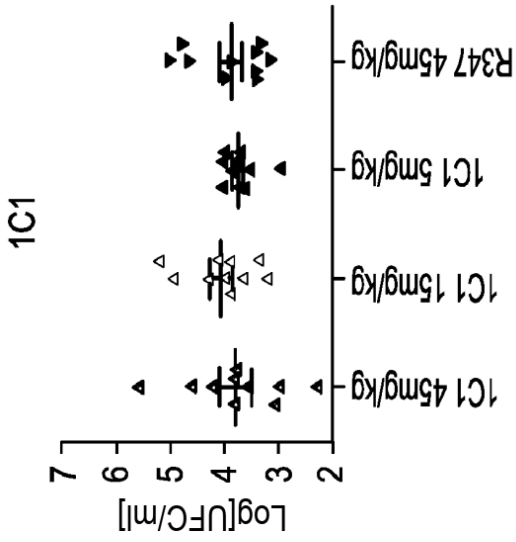


FIG. 4A

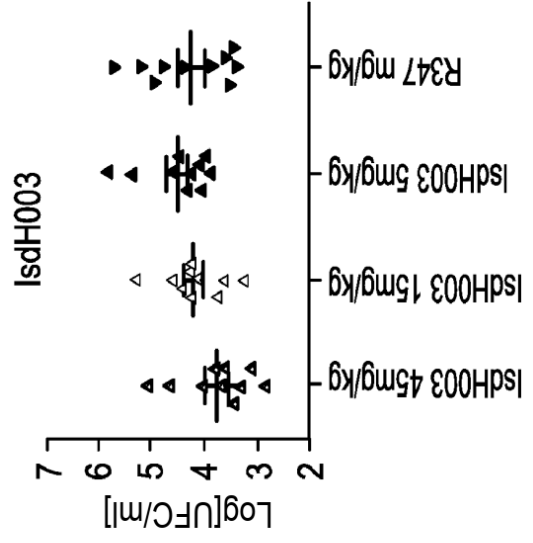


FIG. 4D

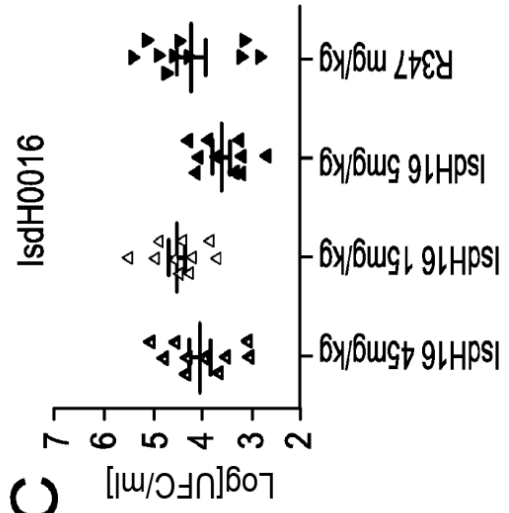


FIG. 4C

FIG. 5

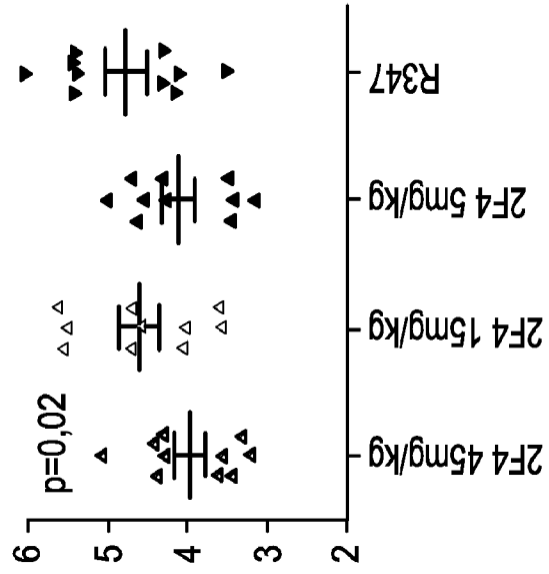
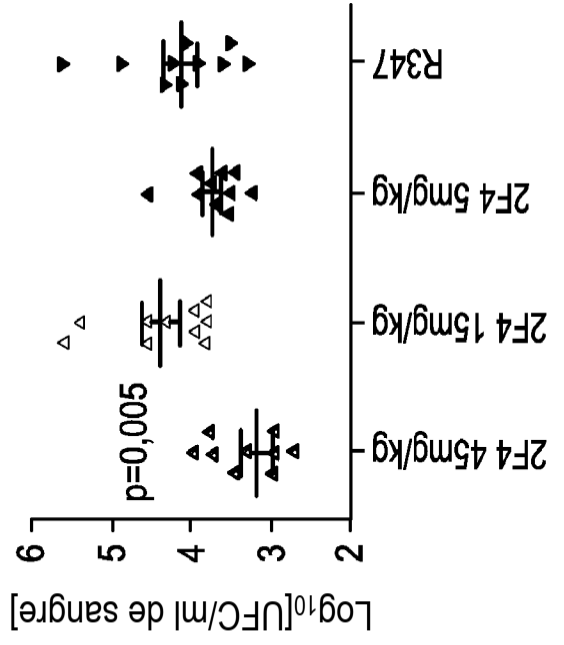
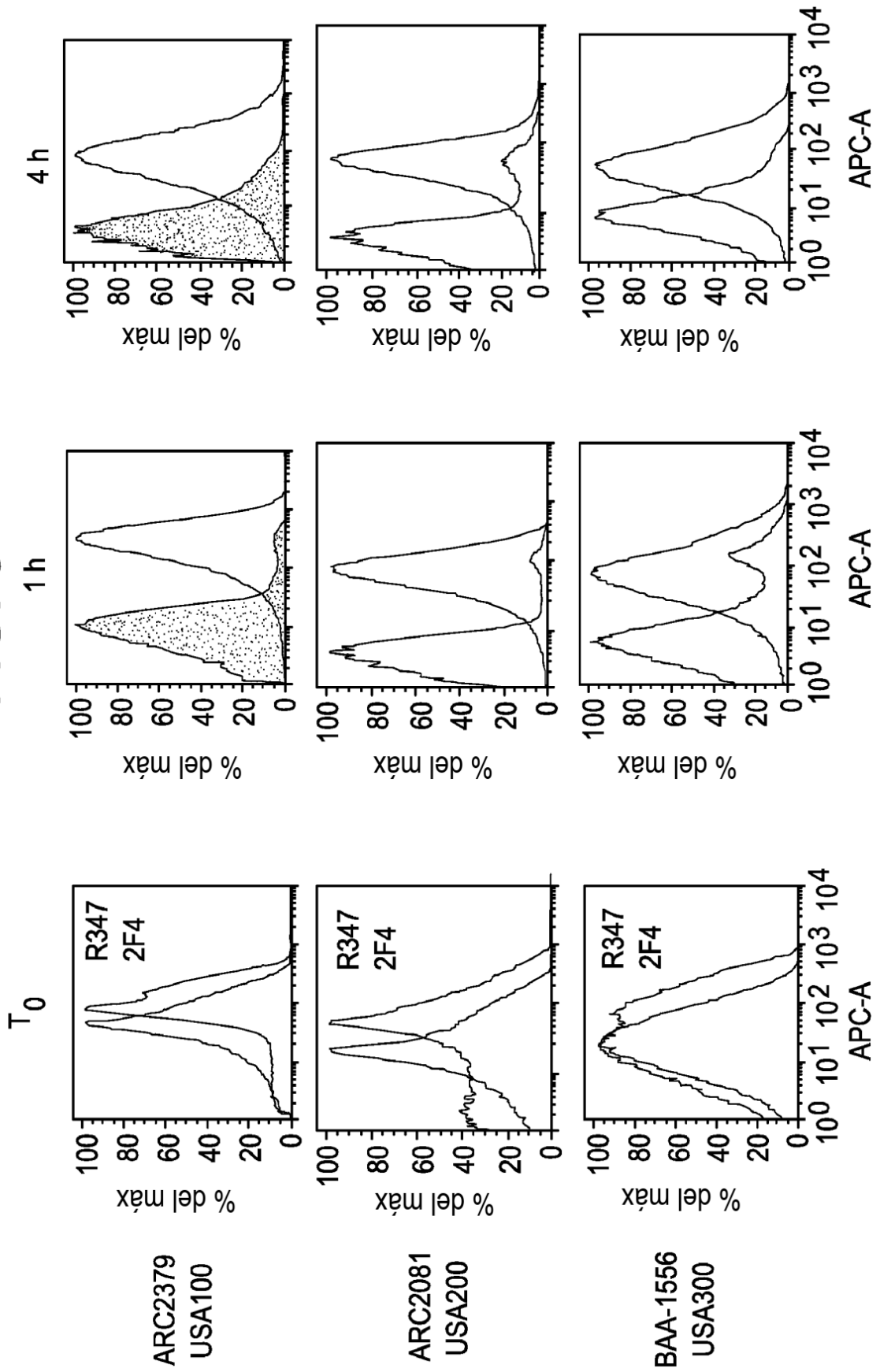


FIG. 6



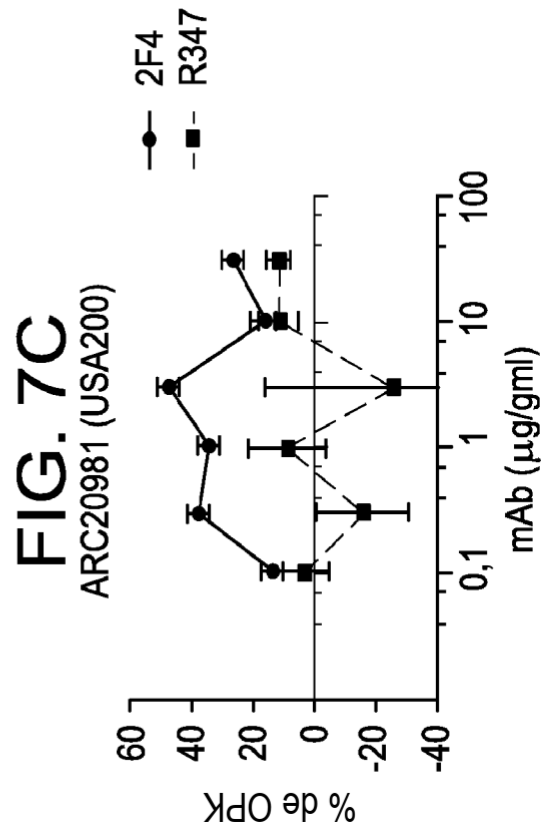
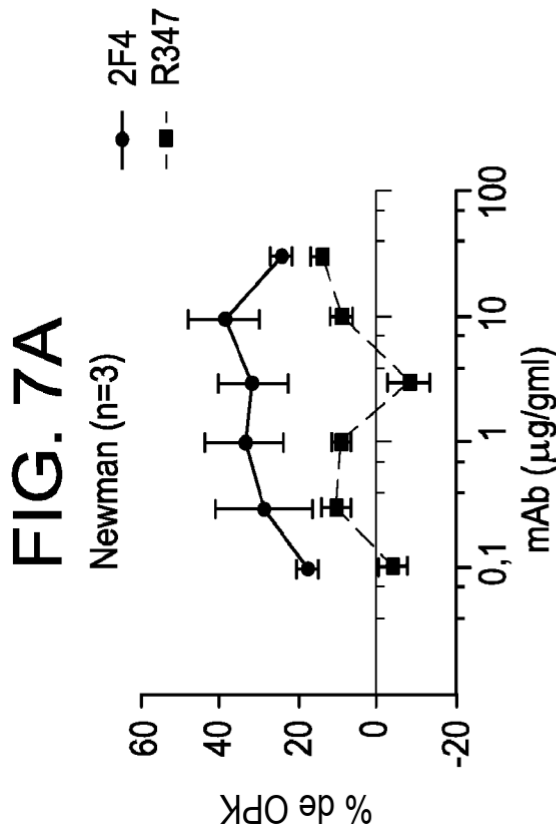
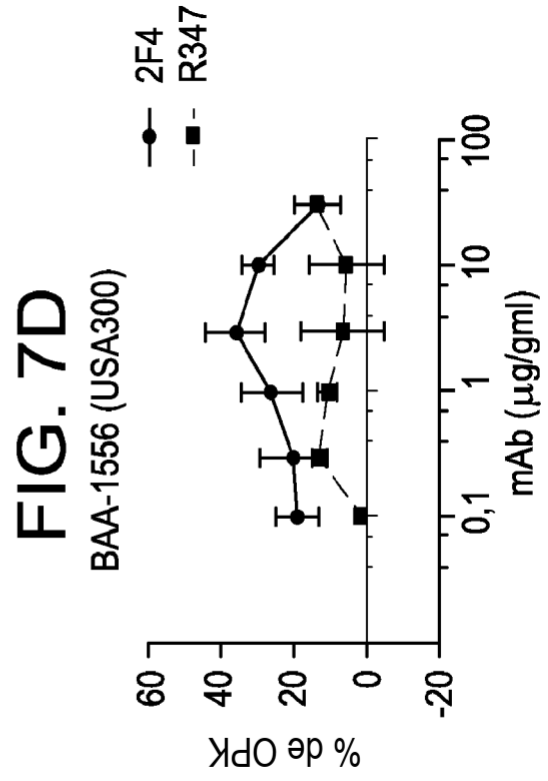
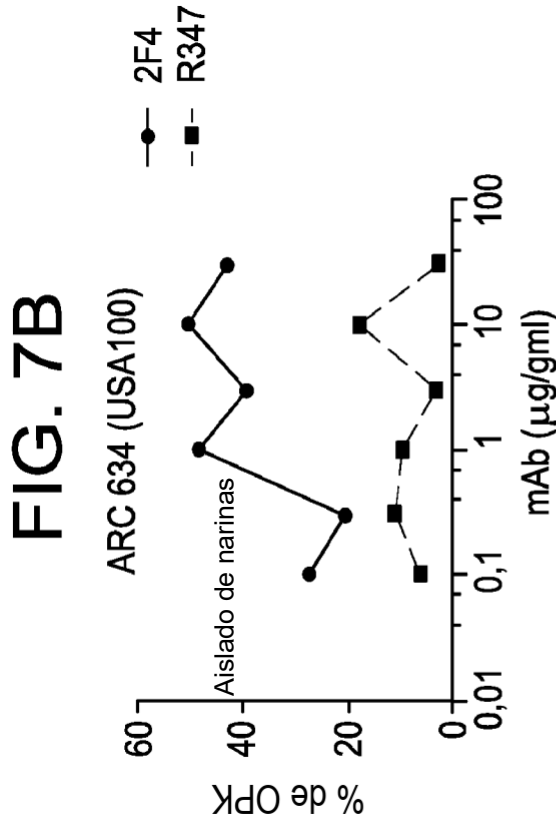


FIG. 8

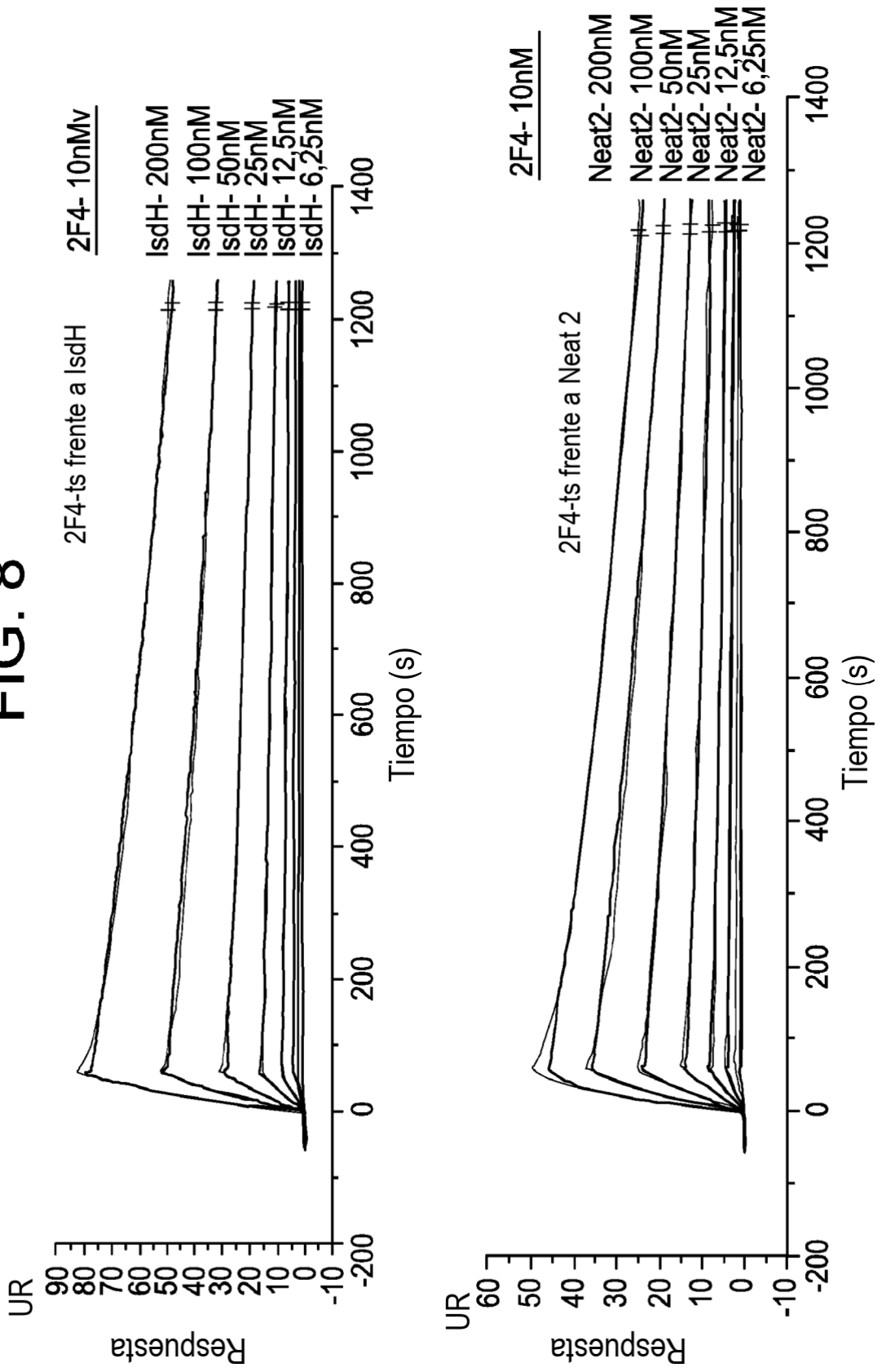
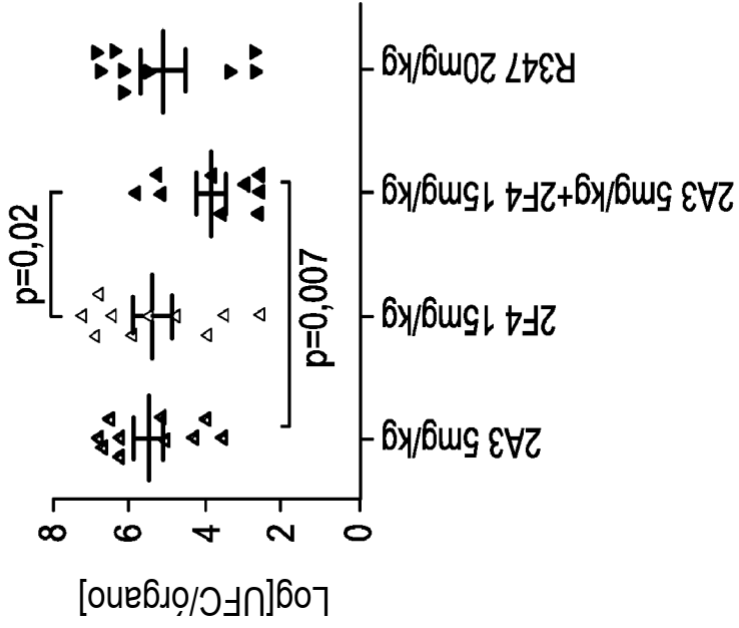


FIG. 9A

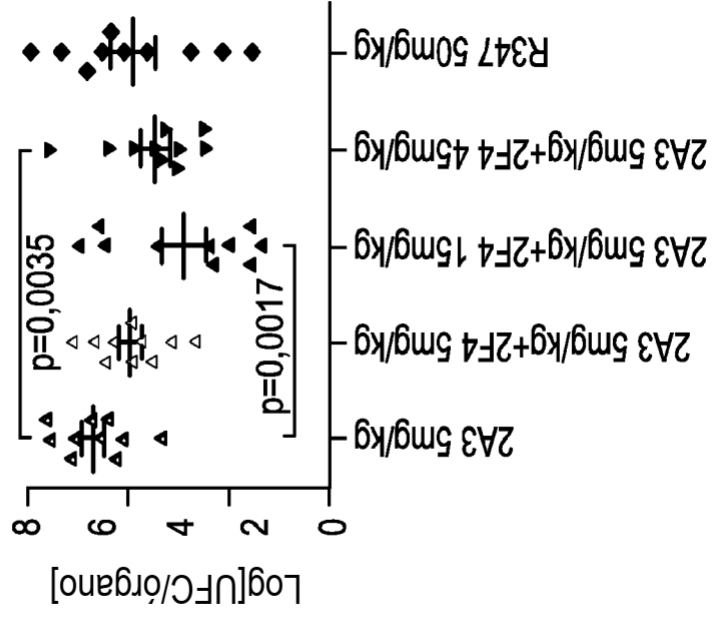
Distribución renal



USA300 1,65e8

FIG. 9B

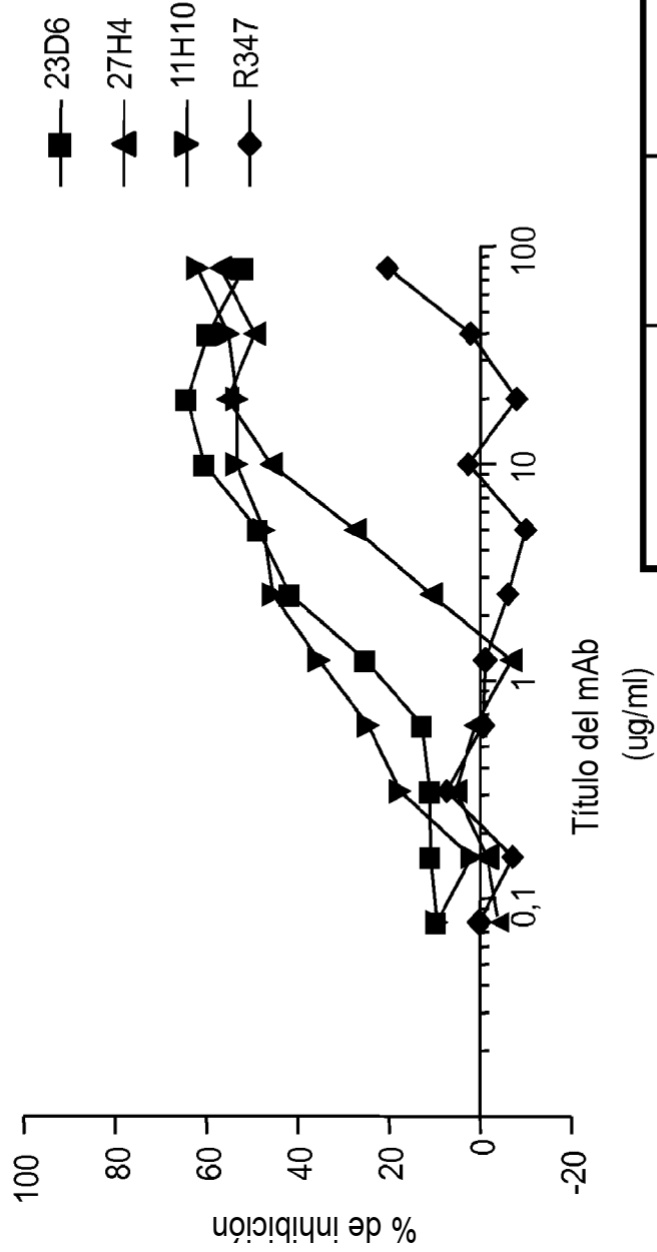
Distribución renal



USA300 2,05e8

FIG. 10

Inhibición de ClfA



	23D6	27H4	11H10
CI50 (µg/ml)	1,916	4,801	0,8713

FIG. 11

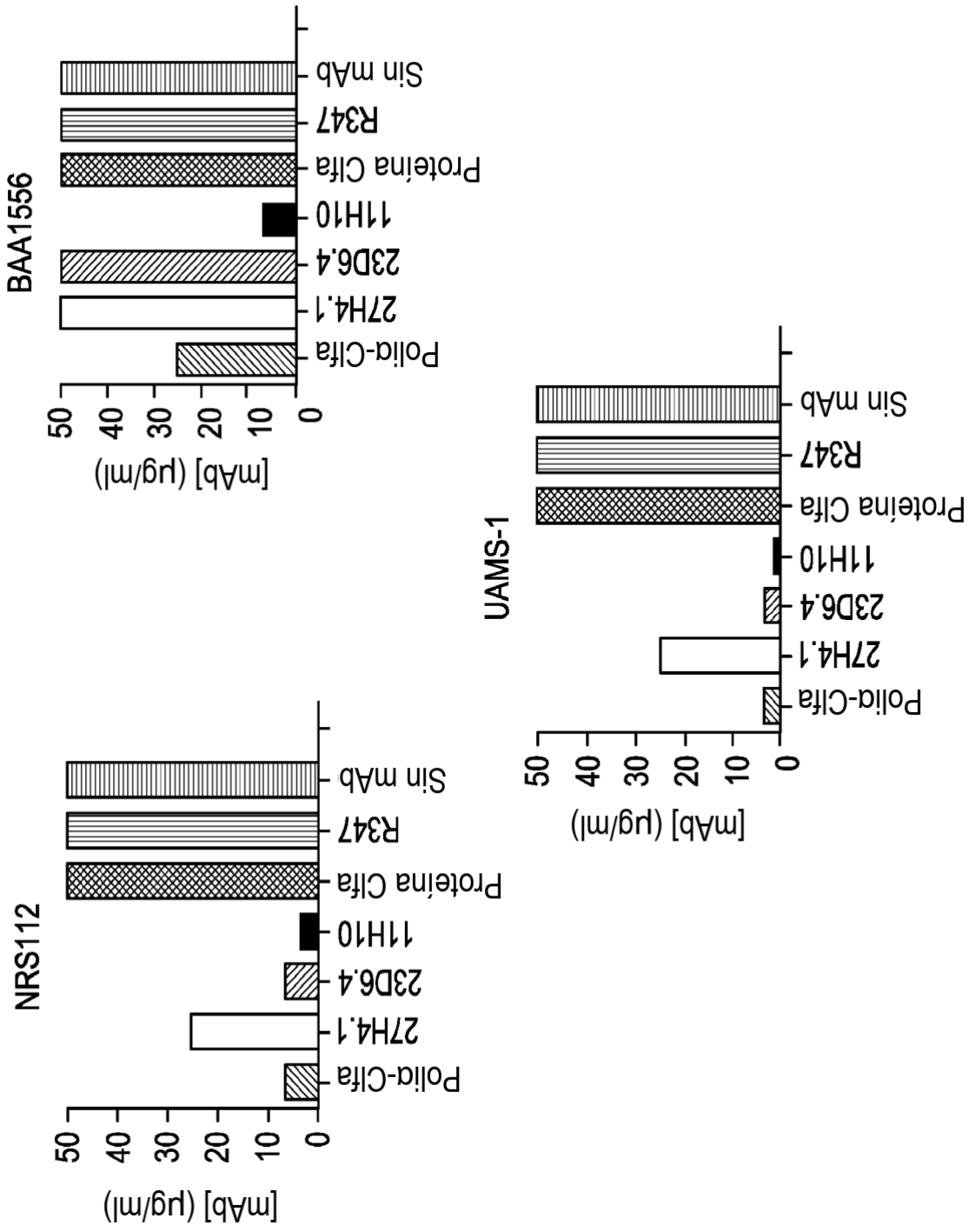


FIG. 12

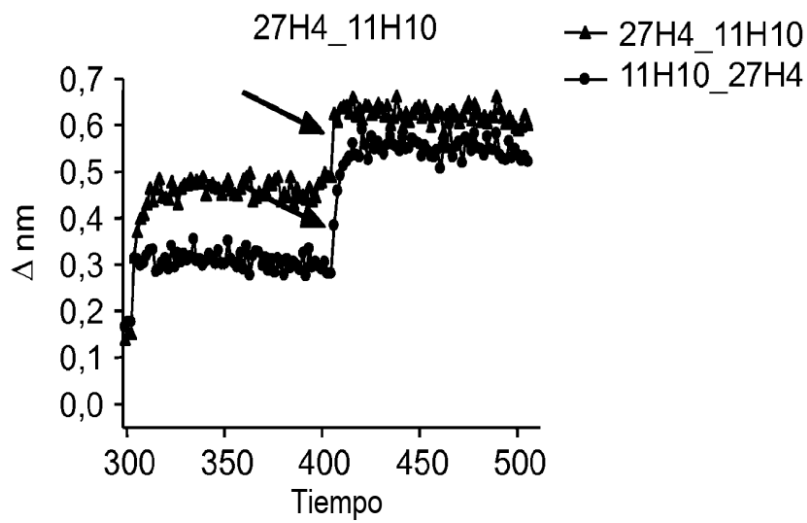
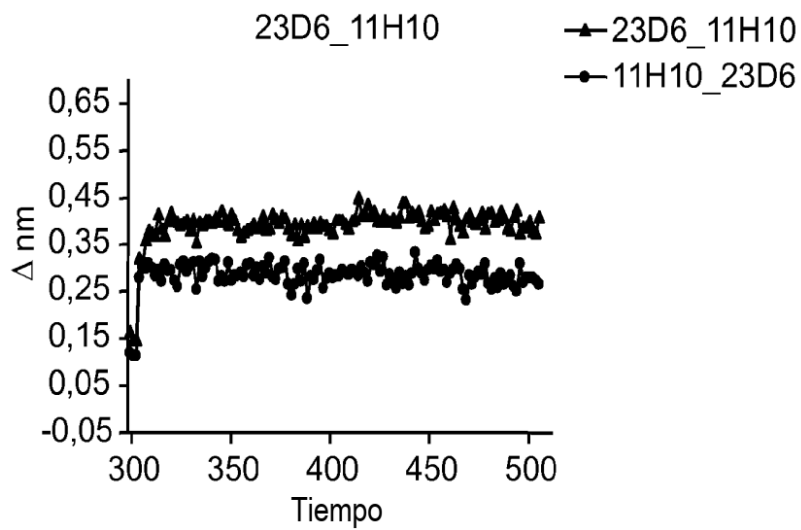
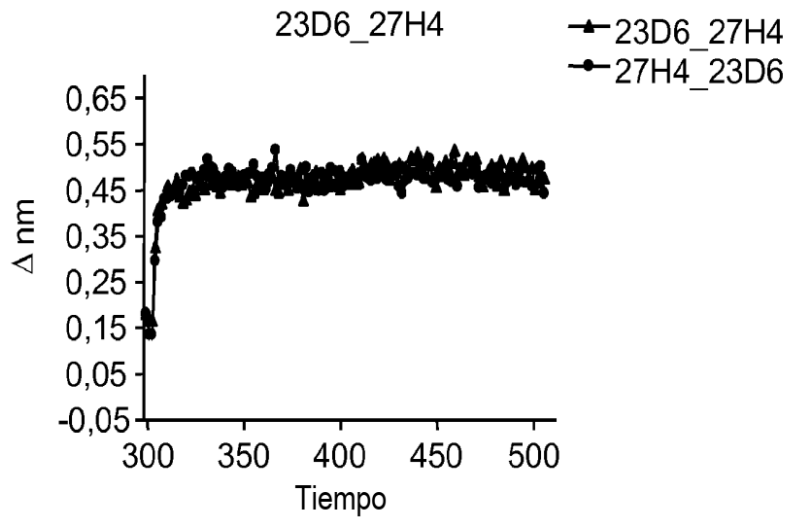
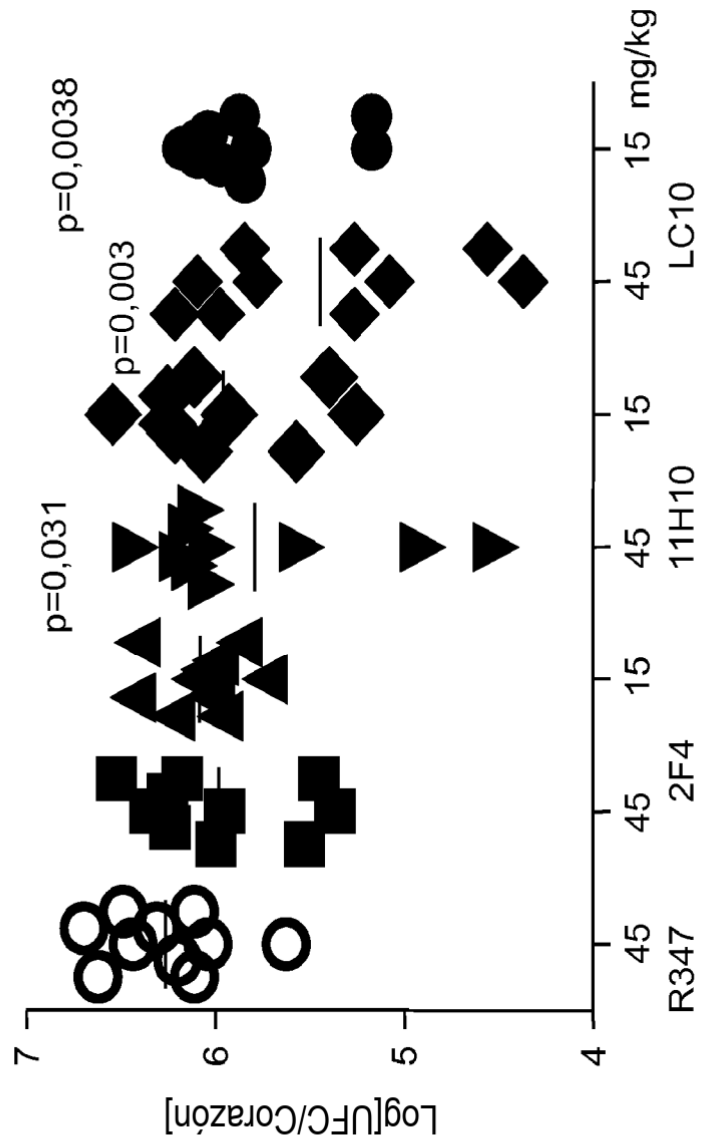
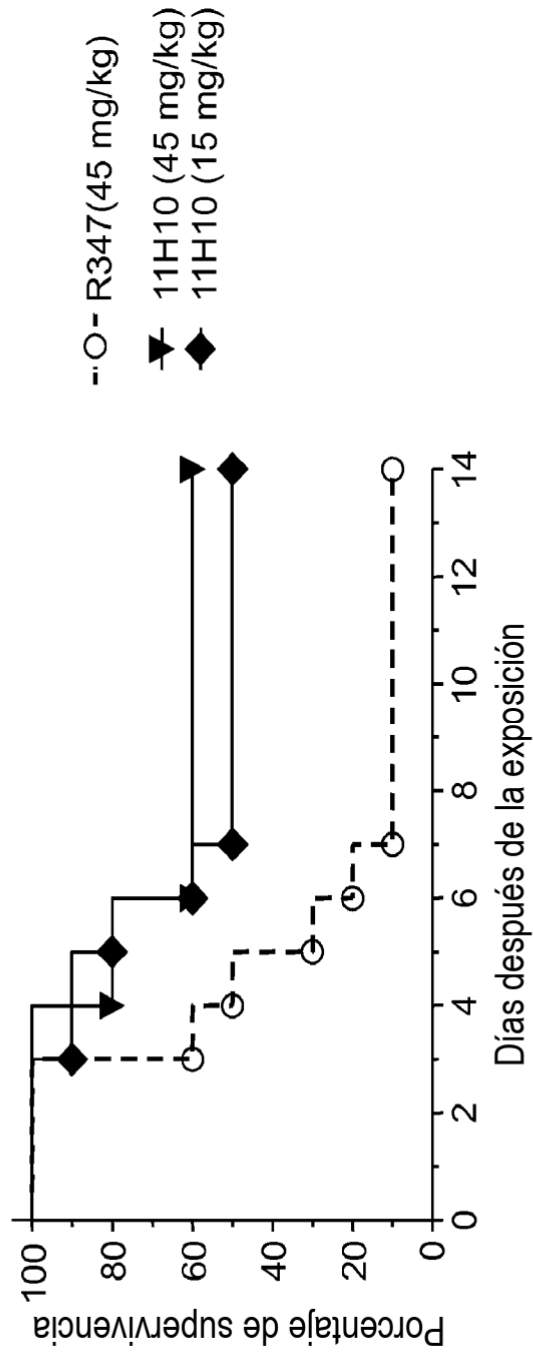


FIG. 13



Dosis de exposición: 2,98e7 ufc

FIG. 14



Dosis de exposición: 2,89e7 ufc

Figura 15

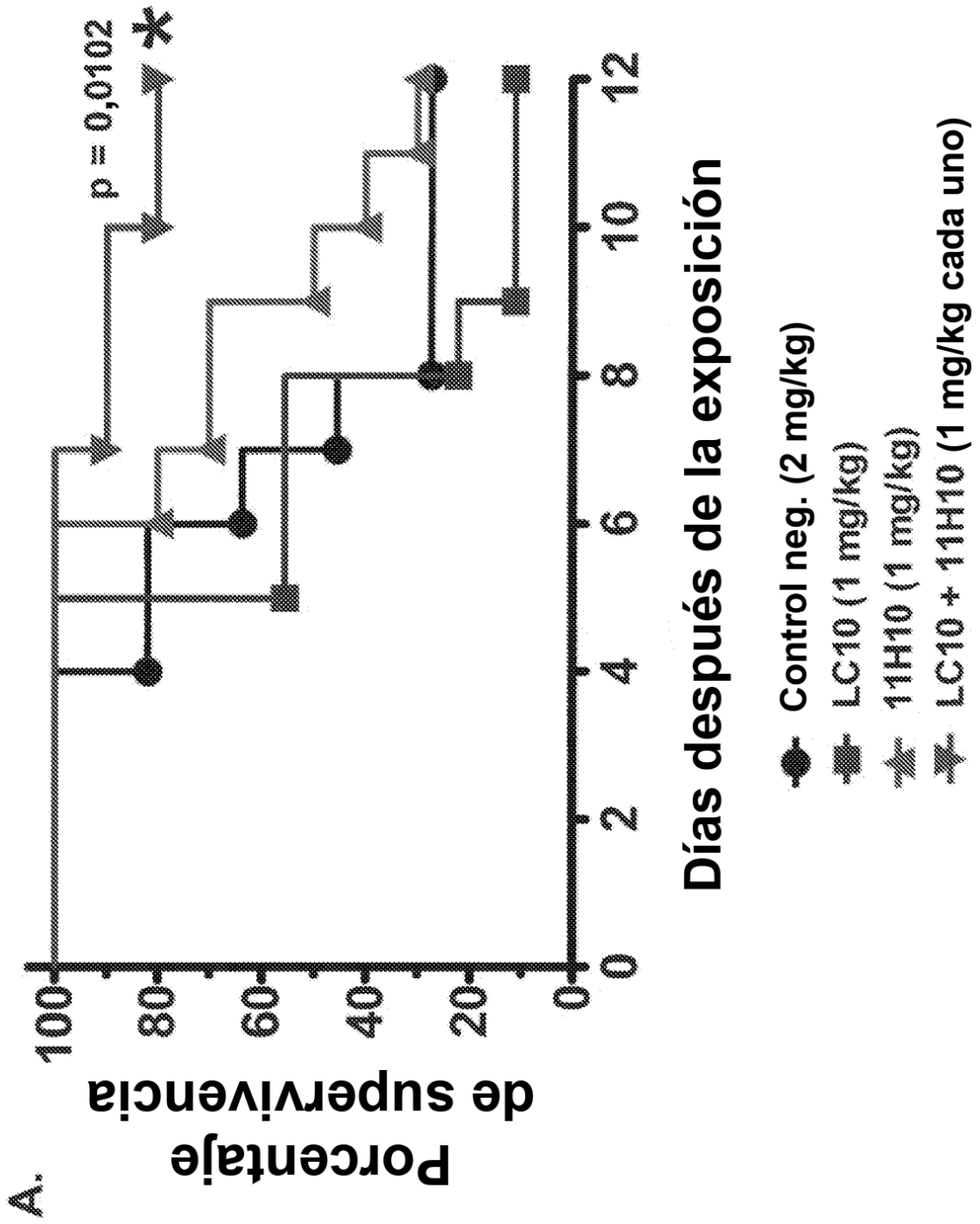
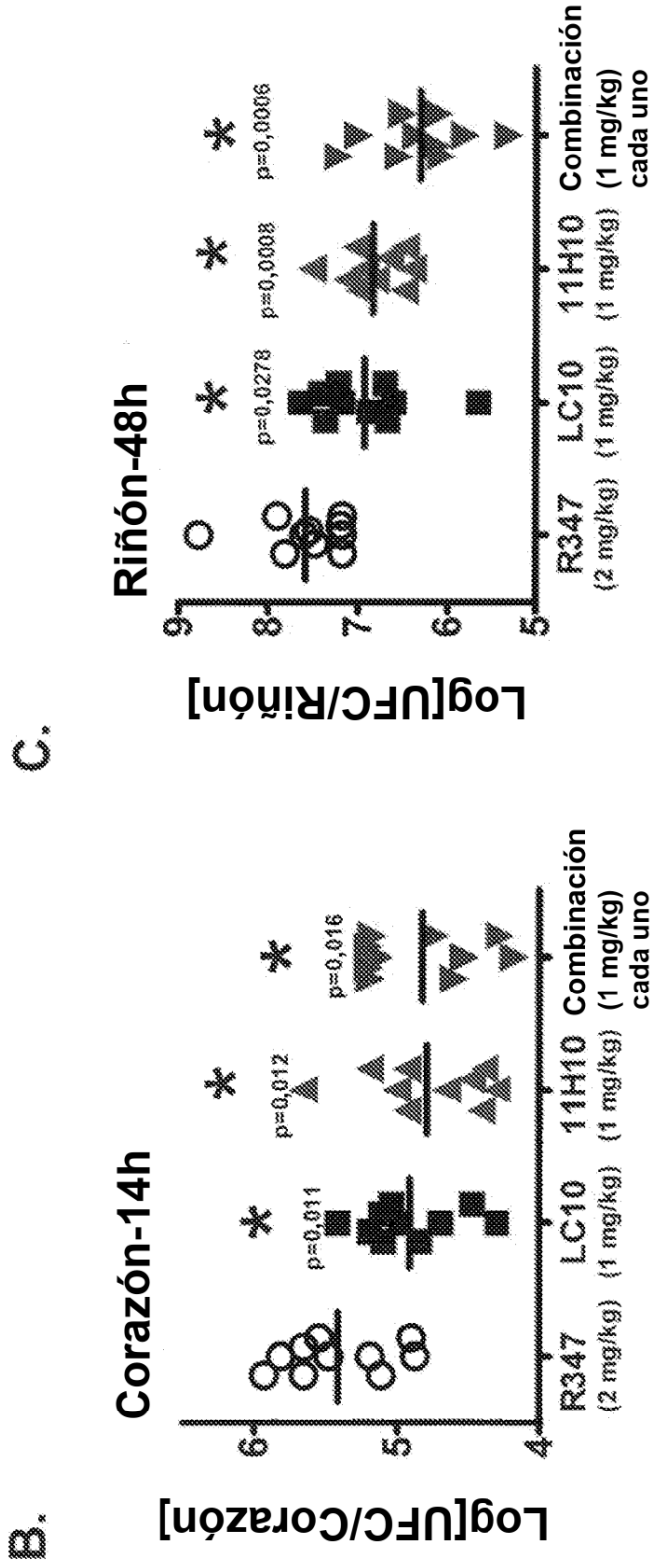


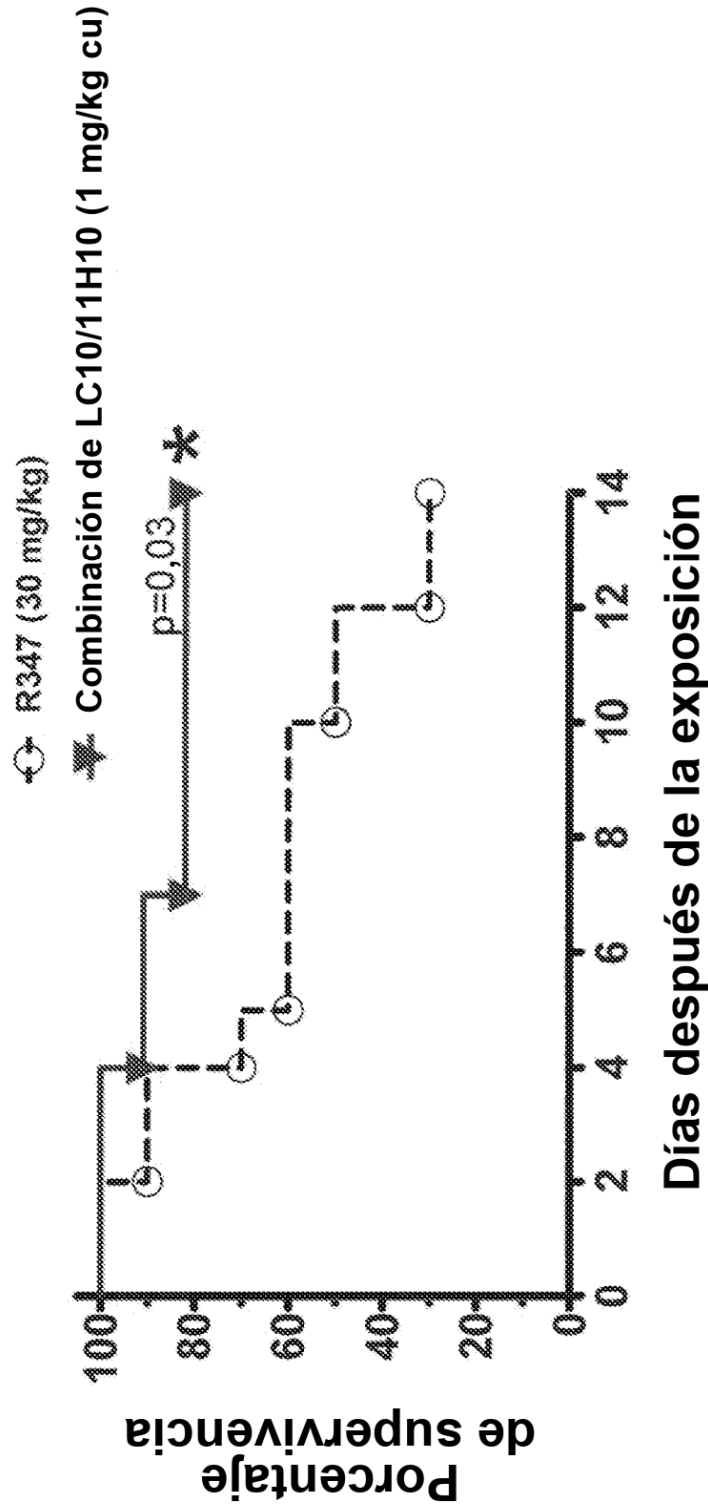
Figura 16
Efecto combinado de LC10/11H10 en la exposición IV letal con CA-MRSA USA300 (cepa SF8300, 6,4e7 ufc/ratón)



Valor de P (UFC): prueba de la U de Mann-Whitney
 Valor de p (supervivencia): prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox)

Figura 17

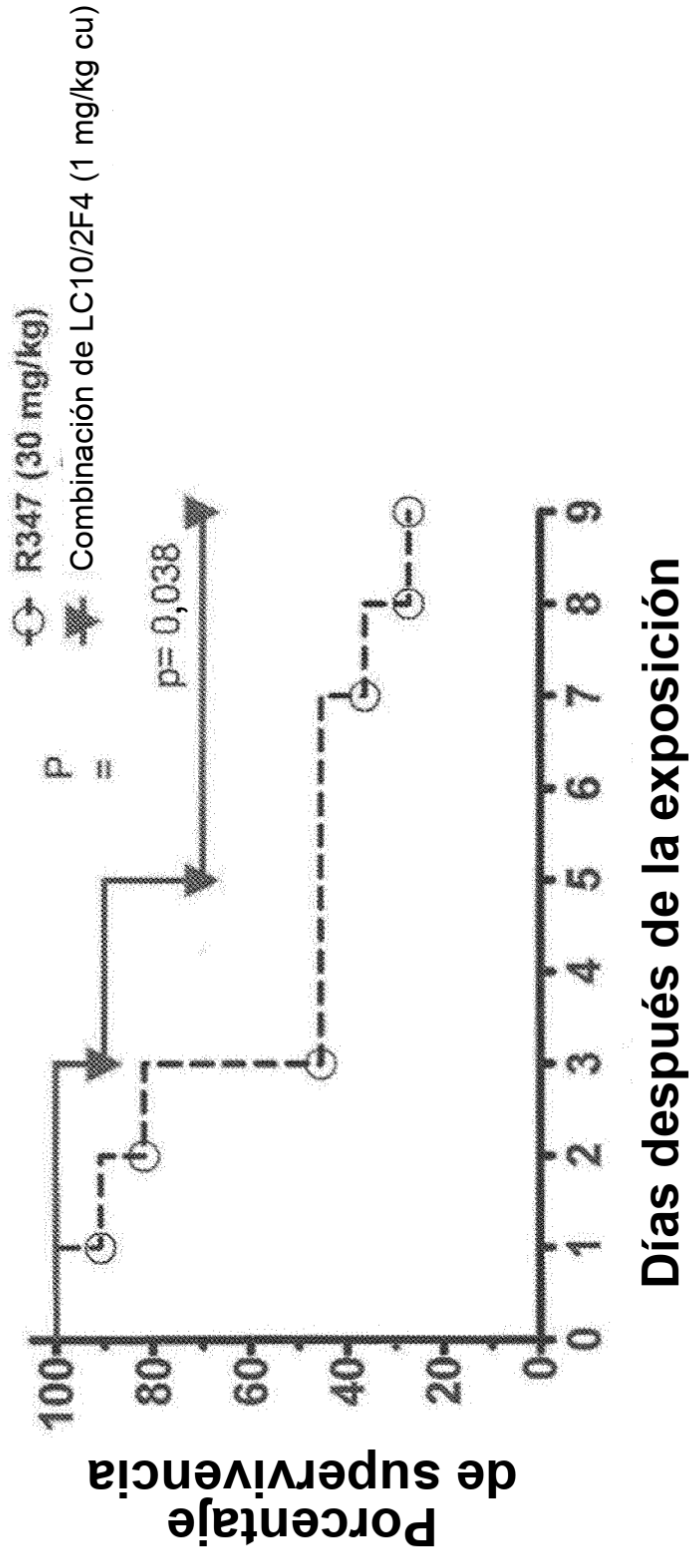
Efecto combinado de LC10/11H10 en la exposición IV letal con HA-MRSA USA100 (cepa NRS382, 9,2e7 ufc/ratón)



Valor de p: prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox)

Figura 18

Efecto combinado de LC10/2F4 en la exposición IV letal con HA-MSSA USA200 (cepa NRS261, 1,18e8 ufc/ratón)



Valor de p: prueba de rangos logarítmicos (Mantel-Cox)