República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 1013780-7 B1

(22) Data do Depósito: 14/04/2010

(45) Data de Concessão: 14/09/2021

(54) Título: COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA ÚTIL PARA IMUNIZAÇÃO CONTRA STAPHYLOCOCCUS AUREUS, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: A61K 39/085; C07K 14/31.

(30) Prioridade Unionista: 14/04/2009 US 61/212,705; 14/08/2009 US 61/234,079.

(73) Titular(es): NOVARTIS AG.

(72) Inventor(es): FABIO BAGNOLI; MASSIMILIANO BIAGINI; LUIGI FIASCHI; GUIDO GRANDI; RAVI MISHRA; NATHALIE NORAIS; MARIA SCARSELLI.

(86) Pedido PCT: PCT IB2010000998 de 14/04/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/119343 de 21/10/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 13/10/2011

(57) Resumo: COMPOSIÇÕES PARA IMUNIZAÇÃO CONTRA STAPHYLOCOCCUS AUREUS Uma vacina eficaz de Staphylococcus aureus exige vários componentes antigênicos e, portanto, várias combinações de antígenos de S. aureus são identificadas para uso em imunização. Estes polipeptídeos podem opcionalmente ser usados em combinação com sacarídeos de S. aureus.

COMPOSIÇÃO IMUNOGÊNICA ÚTIL PARA IMUNIZAÇÃO CONTRA STAPHYLOCOCCUS AUREUS, SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

Campo técnico

Esta invenção está relacionada a antígenos derivados de *S.aureus* e ao seu uso em imunização.

Técnica de fundamento

Staphylococcus aureus é uma bactéria esférica gram-positiva. A mortalidade anual nos EUA excede aquela de qualquer outra doença infecciosa, incluindo HIV/AIDS, e *S.aureus* é a causa principal de infecções da corrente sangüínea, trato respiratório inferior, pele e tecido mole. Não há atualmente qualquer vacina autorizada. Uma vacina baseada em uma mistura de polissacarídeos de superfície de tipos bacterianos 5 e 8, StaphVAX™, falhou em reduzir as infecções quando comparado ao grupo placebo em um experimento clínico de fase III em 2005.

Referência relata que a vacina "V710" de Merck e Intercell está em um experimento de fase 2/3 em pacientes que sofrem de cirurgia cardiotorácica. A vacina V710 é baseada em um antígeno único, IsdB [2], uma proteína conservada de superfície celular seqüestrante de ferro.

S.aureus causa uma faixa de males de infecções cutâneas menores a doenças que ameaçam a vida como pneumonia, meningite, osteomielite, bacteremia, endocardite, síndrome de choque tóxico, abcessos de órgão e septicemia. A bactéria possui fatores de virulência múltiplos que são diferencialmente expressos durante fases diferentes de seu ciclo de vida, e assim uma vacina que possa prevenir uma doença pode não prevenir outra., por exemplo, a vacina V710

pode ser eficaz contra a disseminação hematológica do *S.aureus*, mas pode ser ineficaz contra pneumonia e pode não produzir qualquer atividade opsônica. Um objetivo da invenção é o de fornecer vacinas que possam proteger contra disseminação hematológica e pneumonia, e que também possam produzir uma resposta opsônica.

Portanto, permanece uma necessidade de identificar antígenos melhores para uso em vacinas para *S.aureus*, e em particular para vacinas que sejam úteis contra múltiplas patologias por *S.aureus*.

Revelação da invenção

Os inventores identificaram vários polipeptídeos de S.aureus que são úteis para imunização, isoladamente ou em combinação. Estes polipeptídeos podem ser combinados com sacarídeos de *S.aureus* ou outros polipeptídeos de *S.aureus*. Os antígenos são úteis em vacinas para *S.aureus* mas também podem ser usados como componentes em vacinas para imunização contra múltiplos patógenos.

Os inventores identificaram os seguintes 36 polipeptídeos: clfA, clfB, coA, eap, ebhA, ebpS, efb, emp, esaC, esxA, esxB, FnBA, FnBB, Hla, hlgB, hlgC, isdA, isdB, isdC, isdG, isdH, isdI, lukD, lukE, lukF, lukS, nuc, sasA, sasB, sasC, sasD, sasF, sdrC, sdrD, spa, e sdrE2. este conjunto de antígenos é aqui referido como “o primeiro grupo de antígeno”. Portanto a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados do grupo que consiste em: (1) um antígeno clfA; (2) um antígeno clfB; (3) um antígeno coA; (4) um antígeno eap; (5) um antígeno ebhA;

(6) um antígeno ebpS; (7) um antígeno efb; (8) um antígeno emp; (9) um antígeno esaC; (10) um antígeno esxA; (11) um antígeno esxB; (12) um antígeno FnBA; (13) um antígeno FnBB; (14) um antígeno Hla; (15) um antígeno hlgB; (16) um antígeno hlgC; (17) um antígeno isdA; (18) um antígeno isdB; (19) um antígeno isdC; (20) um antígeno isdG; (21) um antígeno isdH; (22) um antígeno isdI; (23) um antígeno lukD; (24) um antígeno lukE; (25) um antígeno lukF; (26) um antígeno lukS; (27) um antígeno nuc; (28) um antígeno sasA; (29) um antígeno sasB; (30) um antígeno sasC; (31) um antígeno sasD; (32) um antígeno sasF; (33) um antígeno sdrC; (34) um antígeno sdrD; (35) um antígeno spa; (36) um antígeno sdrE2.

No primeiro grupo de antígenos, os antígenos são preferivelmente selecionados de um subconjunto de 16 dos 36 polipeptídeos, ous eja: clfA, clfB, emp, esaC, esxA, esxB, hla, isdA, isdB, isdC, sasD, sasF, sdrC, sdrD, spa, e sdrE2. Portanto a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados do grupo que consiste nesses dezesseis antígenos.

Os inventores também identificaram os seguintes 128 polipeptídeos: sta001, sta002, sta003, sta004, sta005, sta006, sta007, sta008, sta009, sta010, sta011, sta012, sta013, sta014, sta015, sta016, sta017, sta018, sta019, sta020, sta021, sta022, sta023, sta024, sta025, sta026, sta027, sta028, sta029, sta030, sta031, sta032, sta033, sta034, sta035, sta036, sta037, sta038, sta039, sta040, sta041, sta042, sta043, sta044, sta045, sta046, sta047, sta048, sta049, sta050, sta051, sta052, sta053, sta054,

sta055, sta056, sta057, sta058, sta059, sta060, sta061, sta062, sta063, sta064, sta065, sta066, sta067, sta068, sta069, sta070, sta071, sta072, sta073, sta074, sta075, sta076, sta077, sta078, sta079, sta080, sta081, sta082, sta083, sta084, sta085, sta086, sta087, sta088, sta089, sta090, sta091, sta092, sta093, sta094, sta095, sta096, sta097, sta098, sta099, sta100, sta101, sta102, sta103, sta104, sta105, sta106, sta107, sta108, sta109, sta110, sta111, sta112, sta113, sta114, sta115, sta116, sta117, sta118, sta119, sta120, NW_6, NW_9, NW_10, NW_7, NW_8, NW_2, NW_1, e NW_5. Este conjunto de antígenos é aqui referido como “o segundo grupo de antígenos”. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados do grupo que consiste em: (1) um antígeno sta001; (2) um antígeno sta002; (3) um antígeno sta003; (4) um antígeno sta004; (5) um antígeno sta005; (6) um antígeno sta006; (7) um antígeno sta007; (8) um antígeno sta008; (9) um antígeno sta009; (10) um antígeno sta010; (11) um antígeno sta011; (12) um antígeno sta012; (13) um antígeno sta013; (14) um antígeno sta014; (15) um antígeno sta015; (16) um antígeno sta016; (17) um antígeno sta017; (18) um antígeno sta018; (19) um antígeno sta019; (20) um antígeno sta020; (21) um antígeno sta021; (22) um antígeno sta022; (23) um antígeno sta023; (24) um antígeno sta024; (25) um antígeno sta025; (26) um antígeno sta026; (27) um antígeno sta027; (28) um antígeno sta028; (29) um antígeno sta029; (30) um antígeno sta030; (31) um antígeno sta031; (32) um antígeno sta032; (33) um antígeno sta033; (34) um antígeno sta034;

(35) um antígeno sta035; (36) um antígeno sta036; (37) um antígeno sta037; (38) um antígeno sta038; (39) um antígeno sta039; (40) um antígeno sta040; (41) um antígeno sta041; (42) um antígeno sta042; (43) um antígeno sta043; (44) um antígeno sta044; (45) um antígeno sta045; (46) um antígeno sta046; (47) um antígeno sta047; (48) um antígeno sta048; (49) um antígeno sta049; (50) um antígeno sta050; (51) um antígeno sta051; (52) um antígeno sta052; (53) um antígeno sta053; (54) um antígeno sta054; (55) um antígeno sta055; (56) um antígeno sta056; (57) um antígeno sta057; (58) um antígeno sta058; (59) um antígeno sta059; (60) um antígeno sta060; (61) um antígeno sta061; (62) um antígeno sta062; (63) um antígeno sta063; (64) um antígeno sta064; (65) um antígeno sta065; (66) um antígeno sta066; (67) um antígeno sta067; (68) um antígeno sta068; (69) um antígeno sta069; (70) um antígeno sta070; (71) um antígeno sta071; (72) um antígeno sta072; (73) um antígeno sta073; (74) um antígeno sta074; (75) um antígeno sta075; (76) um antígeno sta076; (77) um antígeno sta077; (78) um antígeno sta078; (79) um antígeno sta079; (80) um antígeno sta080; (81) um antígeno sta081; (82) um antígeno sta082; (83) um antígeno sta083; (84) um antígeno sta084; (85) um antígeno sta085; (86) um antígeno sta086; (87) um antígeno sta087; (88) um antígeno sta088; (89) um antígeno sta089; (90) um antígeno sta090; (91) um antígeno sta091; (92) um antígeno sta092; (93) um antígeno sta093; (94) um antígeno sta094; (95) um antígeno sta095; (96) um antígeno sta096; (97) um antígeno sta097; (98) um antígeno sta098; (99) um antígeno sta099; (100) um antígeno sta100; (101) um antígeno sta101; (102) um antígeno sta102; (103) um antígeno sta103; (104) um antígeno sta104;

(105) um antígeno sta105; (106) um antígeno sta106; (107) um antígeno sta107; (108) um antígeno sta108; (109) um antígeno sta109; (110) um antígeno sta110; (111) um antígeno sta111; (112) um antígeno sta112; (113) um antígeno sta113; (114) um antígeno sta114; (115) um antígeno sta115; (116) um antígeno sta116; (117) um antígeno sta117; (118) um antígeno sta118; (119) um antígeno sta119; (120) um antígeno sta120; (121) um antígeno NW_6; (122) um antígeno NW_9; (123) um antígeno NW_10; (124) um antígeno NW_7; (125) um antígeno NW_8; (126) um antígeno NW_2; (127) um antígeno NW_1; e (128) um antígeno NW_5 antígeno.

No segundo grupo de antígenos de 128 antígenos, um subconjunto preferido de 113 antígenos omite (81) e (107) a (120) dessa lista.

No segundo grupo de antígenos, um subconjunto de 27 dos 128 polipeptídeos é aqui referido como “o terceiro grupo de antígenos”, ou seja: sta001, sta002, sta003, sta004, sta005, sta006, sta007, sta008, sta009, sta010, sta019, sta028, sta040, sta049, sta057, sta064, sta073, sta095, sta098, sta101, sta105, NW_1, NW_6, NW_7, NW_8, NW_9 e NW_10. A invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados do terceiro grupo.

Os 101 antígenos que estão no segundo grupo de antígenos mas não no terceiro grupo de antígenos são aqui referidos como “o quarto grupo de antígenos”. No quarto grupo de antígenos de 101 antígenos, um subconjunto preferido de 86 antígenos omite (81) e (107) a (120) da lista acima. O segundo grupo de antígenos assim consiste em uma combinação

do terceiro e quarto grupos de antígenos.

No segundo grupo de antígenos, um subconjunto de 8 dos 128 polipeptídeos é aqui referido como "o quinto grupo de antígenos", ou seja: sta004, sta006, sta007, sta011, sta028, sta060, sta098 e sta112. A invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados de o quinto grupo de antígenos.

Nos 36 antígenos do primeiro grupo de antígenos há 630 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 630 pares.

Nos 128 antígenos do segundo grupo de antígenos há 8128 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 8128 pares.

Nos 113 antígenos preferidos do segundo grupo de antígenos há 6328 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 6328 pares.

Nos 27 antígenos preferidos do terceiro grupo de antígenos há 351 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção.

Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 351 pares.

Nos 101 antígenos do quarto grupo de antígenos há 5.050 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 5.050 pares.

Nos 86 antígenos preferidos do quarto grupo de antígenos há 3.655 pares possíveis de diferentes antígenos. Todos esses pares são aqui revelados e são parte da invenção. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma par de antígenos, em que o referido par é um dos referidos 3655 pares.

Em uma modalidade, a composição inclui pelo menos um antígeno (ou seja 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) selecionado do primeiro grupo de antígenos e pelo menos um antígeno (ou seja 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) selecionado do segundo grupo de antígenos. Antígenos do primeiro grupo de antígenos podem ser selecionados do subconjunto preferido de 16 antígenos, e os antígenos do segundo grupo de antígenos podem ser selecionados do terceiro grupo de antígenos ou do quinto grupo de antígenos.

A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4, 5, 6 ou mais) antígenos selecionados do grupo que consiste em: (1) um antígeno clfA; (2) um antígeno clfB; (3) um antígeno sdrE2; (4) um antígeno sdrC; (5) um antígeno SasF; (6) um

antígeno emp; (7) um antígeno sdrD; (8) um antígeno spa; (9) um antígeno esaC; (10) um antígeno esxA; (11) um antígeno esxB; (12) um antígeno sta006; (13) um antígeno isdC; (14) um antígeno Hla; (15) um antígeno sta011; (16) antígeno isdA; (17) um antígeno isdB; (18) um antígeno SasF. Este grupo de 18 antígenos é algumas vezes aqui referido como o "sexto grupo de antígenos".

A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo dois ou mais (ou seja 2, 3, 4 ou 5) antígenos selecionados do grupo que consiste em: (1) um antígeno esxA; (2) um antígeno esxB; (3) um antígeno sta006; (4) um antígeno Hla; e/ou (5) um antígeno sta011. a composição também pode incluir um adjuvante, por exemplo, um adjuvante de hidróxido de alumínio.

combinações vantajosas da invenção são aquelas em que dois ou mais antígenos agem de forma sinérgica. Assim a proteção contra doença por *S.aureus* realizada por sua administração combinada excede aquela esperada por simples adição de sua eficácia protetora individual.

Combinações vantajosas específicas de interesse incluem, sem limitação:

(1) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sdrD, um antígeno sdrE2 e um antígeno isdC. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, coo discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD.

(2) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB e um antígeno sdrC.

(3) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC e um antígeno clfA.

(4) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sdrD, um antígeno sdrE2, um antígeno isdC e um antígeno sta011. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD.

(5) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC e um antígeno sta006.

(6) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sdrD, um antígeno sdrE2, um antígeno isdC e um antígeno Hla. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(7) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC e um antígeno esxA.

(8) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006 e um antígeno Hla. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(9) Uma composição imunogênica que compreende um

antígeno sdrD, um antígeno sdrE2, um antígeno isdC e um antígeno esxA. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD.

(10) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB.

(11) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB e um antígeno sta011. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA.

(12) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC e um antígeno spa.

(13) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno isdA, um antígeno sta006, um antígeno sta011 e um antígeno spa. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157. O antígeno spa pode ser um fragmento de um antígeno spa de comprimento total, como um domínio Spa(D) mutado para romper ou diminuir a ligação a IgG Fc.

(14) Uma composição imunogênica que compreende um

antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno Hla, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(15) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sdrD, um antígeno sdrE2, um antígeno isdC e um antígeno sdrE2. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD.

(16) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB e um antígeno Hla. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(17) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno Hla, um antígeno isdA, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(18) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006 e um antígeno isdA. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream*

de um antígeno esxA. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157.

(19) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC e um antígeno Hla. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(20) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno Hla, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(21) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA e um antígeno esxB. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA.

(22) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB e um antígeno sta006. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA.

(23) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno spa, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. O antígeno spa pode ser um fragmento de um antígeno spa de comprimento total, como um domínio Spa(D) mutado para romper ou diminuir a ligação a IgG Fc.

(24) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno isdA, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. Os antígenos esxA e

esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157.

(25) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sta006 e um antígeno sta011.

(26) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006, um antígeno isdA e um antígeno clfB. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157. O antígeno clfB pode ser um fragmento de um antígeno clfB de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 163.

(27) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sta006, um antígeno sta011 e um antígeno sta019 antígeno.

(28) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006, um antígeno Hla e um antígeno clfB. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno clfB pode ser um fragmento de um antígeno clfB de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 163. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(29) Uma composição imunogênica que compreende um

antígeno sta006, um antígeno sta011, um antígeno sta019 antígeno, e um antígeno Hla. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L.

(30) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006, um antígeno sta011 e um antígeno clfB. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno clfB pode ser um fragmento de um antígeno clfB de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 163.

(31) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno spa, um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. O antígeno spa pode ser um fragmento de um antígeno spa de comprimento total, como um domínio Spa(D) mutado para romper ou diminuir a ligação a IgG Fc. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB.

(32) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sdrD, um antígeno sdrE2, um antígeno isdC e um antígeno esxB. Os antígenos sdrD e sdrE2 podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido SdrDE com um antígeno sdrE2 *downstream* de um antígeno sdrD.

(33) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006, um antígeno sta011 e um antígeno sta019 antígeno. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo

híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA.

(34) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, um antígeno sta006, um antígeno isdA e um antígeno sdrD. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157. O antígeno sdrD pode ser um fragmento de um antígeno sdrD de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 156.

(35) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno esxA, um antígeno esxB, e um antígeno isdA. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA. O antígeno isdA pode ser um fragmento de um antígeno isdA de comprimento total, por exemplo, Id. de Seq. N°: 157.

(36) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno sasD, um antígeno clfB, um antígeno sdrC, um antígeno esxA e um antígeno esxB. Os antígenos esxA e esxB podem ser combinados como um polipeptídeo híbrido, como discutido abaixo, por exemplo, um híbrido EsxAB com um antígeno esxB *downstream* de um antígeno esxA.

(37) Uma composição imunogênica que compreende um antígeno Hla, um antígeno spa, um antígeno sta006 e um antígeno sta011. O antígeno Hla pode ser um mutante desintoxicado, por exemplo, incluindo uma mutação H35L. O

antígeno spa pode ser um fragmento de um antígeno spa de comprimento total, como um domínio Spa(D) mutado para romper ou diminuir a ligação a IgG Fc.

Em algumas modalidades, qualquer uma dessas 37 composições pode incluir antígenos estafilocócicos adicionais, e esses antígenos podem ser polipeptídeos e/ou sacarídeos. Por exemplo, elas podem também incluir um ou mais conjugados de sacarídeo capsular de *S.aureus*, por exemplo, contra uma cepa de sorotipo 5 e/ou um sorotipo 8. A inclusão de um ou ambos conjugados é particularmente útil para combinações vantajosas (8), (10), (20), (23), (25), (31) e (37).

Em outras modalidades, essas 37 composições não incluem antígenos de polipeptídeo estafilocócico adicionais. Em outras modalidades, essas 37 composições não incluem antígenos estafilocócicos adicionais. Em outras modalidades, essas 37 composições não incluem antígenos adicionais.

A invenção também fornece um polipeptídeo que compreende sequência de aminoácidos (a) que possui 80% ou mais de identidade (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 151; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 1-97 de Id. de Seq. N°: 151 e pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 104-207 de Id. de Seq. N°: 151, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). A invenção também fornece um polipeptídeo que compreende sequência de aminoácidos (a) que possui 80% ou mais de identidade (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%,

95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 152; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 1-104 de Id. de Seq. N°: 152 e pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 111-207 de Id. de Seq. N°: 152, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Esses polipeptídeos podem despertar anticorpos (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece tanto a proteína estafilocócica de tipo selvagem que compreende Id. de Seq. N°: 10 quanto a proteína estafilocócica de tipo selvagem que compreende Id. de Seq. N°: 11. Portanto, a resposta imune reconhecerá ambos antígenos esxA e esxB. Fragmentos preferidos de (b) fornecem um epitopo de Id. de Seq. N°: 10 e um epitopo de Id. de Seq. N°: 11. A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de tal proteína e um adjuvante, como um adjuvante de hidróxido de alumínio.

A invenção também fornece um polipeptídeo que compreende sequência de aminoácidos (a) que possui 80% ou mais de identidade (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 241; e/ou (b) que compreende tanto um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 1-96 de Id. de Seq. N°: 241 quanto um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de aminoácidos 103-205 de Id. de Seq. N°: 241, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Esses polipeptídeos (por exemplo, Id. de Seq. N°: 250) podem despertar anticorpos (por exemplo,

quando administrados a um humano) que reconhece tanto a proteína estafilocócica de tipo selvagem que compreende Id. de Seq. N°: 10 quanto a proteína estafilocócica de tipo selvagem que compreende Id. de Seq. N°: 11. Assim a resposta imune reconhecerá tanto os antígenos esxA quanto esxB. Fragmentos preferidos de (b) fornecem um epitopo de Id. de Seq. N°: 10 e um epitopo de Id. de Seq. N°: 11. A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de tal proteína e um adjuvante, como um adjuvante de hidróxido de alumínio.

A invenção também fornece um polipeptídeo que compreende uma sequência de hemolisina estafilocócica, em que a sequência não inclui uma sequência que possui pelo menos 90% de identidade ao Id. de Seq. N°: 217 mas pode despertar anticorpos que podem matar estafilococos. O polipeptídeo pode ter uma primeira sequência que possui 80% ou mais de identidade (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 218 e uma segunda sequência que possui 80% ou mais de identidade (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 219, em que a primeira e segunda sequências são diretamente unidas ou são unidas por uma sequência de aminoácidos interveniente que possui menos que 40 aminoácidos (por exemplo, < 35 aminoácidos, < 30 aminoácidos, < 25 aminoácidos, < 20 aminoácidos, < 15 aminoácidos, < 10 aminoácidos, < 5 aminoácidos). Id. De Seq. Nos: 189 e 216 são exemplos de tais polipeptídeos, em que a primeira e segunda sequências são unidas por uma sequência de tetrapeptídeo PSGS (Id. de Seq. N°: 225).

A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende um antígeno sta011 e um íon Ca^{++}. O antígeno e íon Ca^{++} podem formar um complexo, por exemplo, átomos no antígeno podem coordenar o íon Ca^{++}. A composição imunogênica também pode incluir um adjuvante.

A invenção também fornece um oligômero de um antígeno sta011, e também composições imunogênicas que compreendem tais oligômeros. O oligômero pode ser um dímero, trímero, tetrâmero, pentâmero, hexâmero, heptâmero, octâmero ou maior. Um oligômero pode compreender um íon Ca^{++}, e uma composição que compreende oligômeros Sta011 pode compreender íons Ca^{++} de 5-500 mM.

Antígenos de polipeptídeo adicionais

Além dos antígenos dos vários grupos de antígenos da invenção, as composições imunogênicas podem incluir um ou mais dos seguintes antígenos de *S.aureus* (ou antígenos que compreendem fragmentos imunogênicos desses) para aumentar a eficácia contra *S.aureus* de uma resposta imune provocada pela composição [por exemplo, veja as referências 3-10]:

- AhpC
- AhpF
- Autolisina amidase
- Autolisina glicosaminidase
- Proteína de ligação ao colágeno CAN
- EbhB
- GehD lipase
- Proteína de ligação a heparina HBP (17kDa)
- Receptor de laminina
- MAP
- MntC (também conhecido como SitC)

- MRPII
- Npase
- ORF0594
- ORF0657n
- ORF0826
- PBP4
- RAP (proteína de ativação de RNA III)
- Sai-1
- SasK
- SBI
- SdrG
- SdrH
- SSP-1
- SSP-2
- Proteína de ligação de vitronectina

Combinações vantajosas com sacarídeos

Os antígenos individuais identificados nos grupos de antígenos da invenção podem ser usados em combinação com antígenos de sacarídeo conjugados. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de:

(1) um ou mais antígeno(s) selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupos de antígenos (como acima definido); e

(2) um ou mais conjugados de um exopolissacarídeo de *S.aureus* em uma proteína carreadora.

Um conjugado usado no componente (2) dessa combinação inclui uma porção sacarídea e uma porção carreadora. A porção sacarídea é do exopolissacarídeo de *S.aureus*, que é uma poli-N-acetilglicosamina (PNAG). O sacarídeo pode ser um

polissacarídeo que tem o tamanho que surge durante a purificação do exopolissacarídeo da bactéria, ou ele pode ser um oligossacarídeo realizado por fragmentação de tal polissacarídeo, por exemplo, o tamanho pode variar de acima de 400 kDa a entre 75 e 400 kDa, ou entre 10 e 75 kDa, ou até 30 unidades de repetição. A porção sacarídea pode ter vários graus de N acetilação e, como descrito na referência 11, a PNAG pode ser menos que 40% N acetilada (por exemplo, menos que 35, 30, 20, 15, 10 ou 5% N-acetilada; PNAG desacetilada é também conhecida como dPNAG). Os epitopos desacetilados de PNAG podem despertar anticorpos que são capazes de mediar morte opsônica. A PNAG pode ou nao ser O-sucinilada, por exemplo, ela pode ser O-succinilada em menos que 25, 20, 15, 10, 5, 2, 1 ou 0,1% de resíduos.

A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de:

(1) um ou mais antígeno(s) selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupos de antígenos; e

(2) um ou mais conjugados de um Sacarídeo capsular de *S.aureus* e uma proteína carreadora.

Um conjugado usado no componente (2) da combinação inclui uma porção sacarídea e uma porção carreadora. A porção sacarídea do sacarídeo capsular de um *S.aureus*. O sacarídeo pode ser um polissacarídeo que possui o tamanho que surge durante a purificação de polissacarídeo capsular da bactéria, ou ele pode ser um oligossacarídeo realizado por fragmentação de tal polissacarídeo. Sacarídeos capsulares podem ser obtidos a partir de qualquer cepa adequada de *S.aureus* (ou qualquer bactéria que possua um sacarídeo similar ou idêntico), como uma cepa de tipo 5 e/ou de tipo

8 de *S.aureus* e/ou uma cepa de tipo 336 de *S.aureus*. A maior parte das cepas de *S.aureus* infeccioso contém sacarídeos capsulares de tipo 5 ou tipo 8. Ambos têm FucNAcp em sua unidade de repetição bem como ManNAcA que pode ser usado para introduzir um grupo sulfidril para ligação. A unidade de repetição do sacarídeo de tipo 5 é →4)-β-D-Man NAcA-(1→4)-α-L-FucNAc(3OAc)-(1→3)-β-D-FucNAc-(1→, enquanto a unidade de repetição do sacarídeo de tipo 8 é →3)-β-D-ManNAcA(4OAc)-(1→3)-α-L-FucNAc(1→3)-α-D-FucNAc(1→. O sacarídeo de tipo 336 é uma hexosamina β-ligada sem O-acetilação [12,13] e é reativo de modo cruzado com anticorpos contra a cepa 336 (ATCC 55804). Uma combinação de um sacarídeo de tipo 5 e de tipo 8 é típica, e um sacarídeo de tipo 336 pode ser adicionado a esse pareamento [14].

A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de:

(1) um ou mais antígeno(s) selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupos de antígenos;

(2) um ou mais conjugados de um exopolissacarídeo de *S.aureus* e uma proteína carreadora; e

(3) um ou mais conjugados de um sacarídeo capsular de *S.aureus* e ujma proteína carreadora.

A porção carreadora nesses conjugados será comumente uma proteína, mas comumente nenhum dos antígenos de (1). As proteínas carreadoras típicas são toxinas bacterianas, como toxinas diftérica ou tetânica, ou toxóides ou mutantes ou fragmentos desses. O mutante de toxina diftérica CRM197 [15] é útil. Outras proteínas carreadoras adequadas incluem o complexo de proteína de membrana externa de *N.meningitidis* [16], peptídeos sintéticos [17,18], proteínas *heat shock*

[19,20], proteínas de pertussis [21,22], citocinas [23], linfocinas [23], hormônios [23], fatores de crescimento [23], proteínas artificiais que compreendem epitopos de célula T CD4+ humanos múltiplos de vários antígenos derivados de patógeno [24] como N19 [25], proteína D de *H.influenzae* [26,28], pneumolisina [29] ou seus derivados não tóxicos [30], proteína de superfície pneumocócica PspA [31], proteínas de captação de ferro [32], toxina A ou B de *C.difficile* [33], exoproteína A de *Pseudomonas aeruginosa* recombinante (rEPA) [34] etc. Em algumas modalidades a proteína carreadora é uma proteína de *S.aureus*, como um antígeno selecionado do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupos de antígenos.

Quando a composição inclui mais de um conjugado, cada conjugado pode usar a mesma proteína carreadora ou uma proteína carreadora diferente.

Os conjugados podem ter um carreador em excesso (w/w) ou sacarídeo em excesso (w/w). Em algumas modalidades, um conjugado pode incluir substancialmente pesos iguais de cada.

A molécula carreadora pode ser covalentemente conjugada ao carreador diretamente ou por meio de um ligante. As ligações diretas à proteína pode ser realizada por, por exemplo, aminação redutora entre o sacarídeo e o carreador, como descrito, por exemplo, nas referências 35 e 36. O sacarídeo pode necessitar ser ativado primeiro , por exemplo, por oxidação. As ligações por meio de um grupo ligante podem ser feitas com o uso de qualquer procedimento conhecido, por exemplo, os procedimentos descritos nas referências 37 e 38. Um tipo preferido de ligação é um ligante de ácido adípico,

que pode ser formado por ligação de um grupo $-NH_2$ livre (por exemplo, introduzido a um glicano por aminação) com ácido adípico (com o uso, por exemplo, de ativação de diimida), e então ligação de uma proteína ao intermediário de sacarídeo-ácido adípico resultante [39,40]. Outro tipo preferido de ligação é um ligante de carbonil, que pode ser formado por reação de um grupo hidroxil livre de um sacarídeo CDI [41,42] seguido por reação com uma proteína para formar juma ligação de carbamato. Outros ligantes incluem β-propionamido [43], nitrofenil-etilamina [44], haloacil haletos [45], ligaçõesw glicosídicas [46], ácido 6-aminocapróico [47], ADH [48], porções C4 a C12 [49] etc. A condensação de carbodiimida também pode ser usada [50].

Conjugados de PNAG podem ser preparados de várias formas, por exemplo, por um processo que compreende: a) a ativação da PNAG por adição de um ligante que compreende um grupo maleimida para formar uma PNAG ativada; b) ativação da proteína carreadora por adição de um ligante que compreende um grupo sulfidril para formar uma proteína carreadora ativada; e c) a reação da PNAG ativada e a proteína carreadora ativada para formar um conjugado PNAG-proteína carreadora ; ou por um processo que compreende a) a ativação da PNAG por adição de um ligante que compreende um grupo sulfidril para formar uma PNAG ativada; b) a ativação da proteína carreadora por adição de um ligante que compreende um grupo maleimida para formar uma proteína carreadora ativada; e c) reação da PNAG ativada e a proteína carreadora ativada para formar um conjugado PNAG-proteína carreadora ; ou por um processo que compreende a) a ativação da PNAG por adição de um ligante que compreende um grupo sulfidril para

formar uma PNAG ativada; b) ativação da proteína carreadora por adição de um ligante que compreende um grupo sulfidril para formar uma proteína carreadora ativada; e c) reação da PNAG ativada e a proteína carreadora ativada para formar um conjugado PNAG-proteína carreadora .

Os antígenos individuais identificados nos grupos de antígenos da invenção pode ser usado como proteínas carreadoras para exopolissacarídeos, para formar um conjugado covalente. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende um conjugado de (1) um antígeno selecionado do primeiro, segundo, terceiro e quarto grupos de antígenos e (2) um exopolissacarídeo de *S.aureus*. A invenção também fornece uma composição imunogênica que compreende um conjugado de (1) um antígeno selecionado do primeiro, segundo, terceiro e quarto grupos de antígenos e (2) um sacarídeo capsular de *S.aureus*. Características adicionais de tais conjugados são acima descritas. Esses conjugados podem ser combinados com qualquer um dos antígenos aqui revelados.

Combinações vantajosas com antígenos não estafilocócicos

Os antígenos individuais identificados nos grupos de antígenos da invenção podem ser usados em combinação com antígenos não estafilocócicos, e em particular com antígenos de bactérias associadas com infecções hospitalares. Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de:

(1) um ou mais antígeno(s) selecionados do primeiro, segundo, terceiro e quarto grupos de antígenos (como acima definido); e

(2) um ou mais antígeno(s) selecionados do grupo que

consiste em: *Clostridium difficile; Pseudomonas aeruginosa; Candida albicans*; e *Escherichia coli* patogênica extraintestinal.

Antígenos adequados adicionais para uso em combinação com antígenos estafilocócicos da invenção são listados nas páginas 33-46 da referência 51.

Primeiro grupo de antígenos

clfA

O antígeno 'clfA' é denominado como 'fator de agrupamento A'. Na cepa NCTC 8325, clfA é SAOUHSC_00812 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 1 (GI:88194572). Na cepa de Newman ele é nwmn_0756 (GI:151220968).

Antígenos clfA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 1 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 1; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 1, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas de clfA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 1. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 1. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°:

1 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 1. Os 368 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 1 podem ser omitidos. Os primeiros 39 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 1 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Id. de Seq. N°: 224 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 1 ('ClfA40-559'). Estes fragmentos omitem a região repetitiva longa na direcao do terminal C de Id. de Seq. N°: 1.

clfB

O antígeno 'clfB' é denominado como 'fator de agrupamento B'. Na cepa NCTC 8325 clfB é SAOUHSC_02963 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 2 (GI:88196585). Na cepa de Newman ele é nwmn_2529 (GI:151222741).

Antígenos clfB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 2 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 2; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 2, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas de clfB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 2. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 2. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou

um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 2 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 2. Os 40 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 2 podem ser omitidos. Os primeiros 44 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 2 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. ClfB é naturalmente uma proteína longa e, portanto, o uso de fragmentos é útil, por exemplo, para purificação, manuseio, fusão, expressão etc.

Id. de Seq. N°: 163 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 2 ('ClfB45-552'). Este fragmento inclui o domínio mais exposto de ClfB e é mais facilmente usado em uma escala industrial. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas. Outros fragmentos úteis, com base em um modelo de 3 domínios de ClfB, incluem: ClfB45-360 (também conhecido como CLfB N12; Id. de Seq. N°: 196); ClfB212-542 (também conhecido como CLfB N23; Id. de Seq. N°: 197); e ClfB360-542 (também conhecido como CLfB N3; Id. de Seq. N°: 198).

coA

O antígeno 'coA' é denominado como 'coagulase Coa'. NA cepa NCTC 8325 coA é SAOUHSC_00192 e tem sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 3 (GI:88194002). NA cepa de Newman ele é nwmn_0166 (GI:151220378).

Antígenos coA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 3 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 3; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 3, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas de coA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 3. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 3. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 3 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 3. Os primeiros 14 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 3 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

eap

O antígeno 'eap' é denominado como 'proteína análoga de classe II MHC. Na cepa NCTC 8325 eap é SAOUHSC_02161 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 4 (GI:88195840). Na cepa de Newman ele é nwmn_1872 (GI:151222084).

Antígenos eap úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 4 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 4; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 4, em que

"n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas de eap incluem variantes de Id. de Seq. N°: 4. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 4. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 4 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 4. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 4 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

ebhA

O antígeno 'ebhA' é denominado como 'EbhA'. Na cepa NCTC 8325 ebhA é SAOUHSC_01447 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 5 (GI:88195168).

Antígenos ebhA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 5 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 5; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 5, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas ebhA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 5. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 5. Outros fragmentos preferidos são desprovidos

de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 5 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 5. Os primeiros 39 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 5 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

ebpS

O antígeno 'ebpS' é denominado como 'proteína EbpS de ligação à elastina'. Na cepa NCTC 8325 ebpS é SAOUHSC_01501 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 6 (GI:88195217). Na cepa de Newman ele é nwmn_1389 (GI:151221601).

Antígenos ebpS úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 6 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 6; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 6, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas ebpS incluem variantes de Id. de Seq. N°: 6. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 6. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,

20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 6 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 6. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Id. de Seq. N°: 165 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 6 ('EbpS1-198'). Este fragmento inclui o domínio mais exposto de EbpS e é mais facilmente usado em uma escala industrial. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas.

efb

O antígeno 'efb' é denominado como 'proteína truncada de ligação ao fibrinogênio'. Na cepa NCTC 8325 efb é SAOUHSC_01114 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 7 (GI:88194860). Na cepa de Newman ele é nwmn_1069 (GI:151221281).

Antígenos efb úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 7 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 7; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 7, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas efb incluem variantes de Id. de Seq. N°: 7. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 7. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,

20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 7 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 7. Os primeiros 14 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 7 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

emp

O antígeno 'emp' é denominado como 'binding proteína de ligação de matriz extracelular e plasma'. Na cepa NCTC 8325 emp é SAOUHSC_00816 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 8 (GI:88194575). Na cepa de Newman ele é nwmn_0758 (GI:151220970).

Antígenos emp úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 8 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 8; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 8, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas emp incluem variantes de Id. de Seq. N°: 8. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 8. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 8 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 8. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 8

podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Id. de Seq. Nos: 190, 191, 192 e 193 são fragmentos úteis de Id. de Seq. N°: 8 ('Emp35-340', 'Emp27-334', 'Emp35 334' e 'Emp27-147', respectivamente).

esaC

O antígeno 'esaC' é denominado como 'esaC'. Na cepa NCTC 8325 esaC é SAOUHSC_00264 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 9 (GI:88194069).

Antígenos esaC úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 9 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 9; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 9, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas esaC incluem variantes de Id. de Seq. N°: 9. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 9. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 9 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 9. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

esxA

O antígeno 'esxA' é denominado como 'proteína'. Na cepa

NCTC 8325 esxA é SAOUHSC_00257 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 10 (GI:88194063).

Os antígenos esxA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 10 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 10; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 10, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90 ou mais). Essas proteínas esxA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 10. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 10. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 10 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 10. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

esxB

O antígeno 'esxB' é denominado como 'esxB'. Na cepa NCTC 8325 esxB é SAOUHSC_00265 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 11 (GI:88194070).

Antígenos esxB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 11 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 11; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 11, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas esxB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 11. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 11. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 11 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 11. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

FnBA

O antígeno 'FnBA' é denominado como 'precursor de proteína A de ligação à fibronectina FnBPA'. Na cepa NCTC 8325 FnBA é SAOUHSC_02803 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 12 (GI:88196438). Na cepa de Newman ele é nwmn_2399 (GI:151222611). Análise proteômica revelou que esta proteína é secretada ou exposta na superfície.

Antígenos FnBA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 12 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 12; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 12, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas FnBA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 12. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 12. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 12 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 12. os 37 Aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 12 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. FnBA é naturalmente uma proteína longa e, portanto, o uso de fragmentos é útil, por exemplo, para purificação, manuseio, fusão, expressão etc.

Id. De Seq. Nos:166 ('FnBA1-511') e 167 ('FnBA512-953') são fragmentos úteis de Id. de Seq. N°: 12. Estes fragmentos são mais facilmente usados em uma escala industrial.

FnBB

O antígeno 'FnBB' é denominado como 'proteína B de ligação à fibronectina FnBPB'. Na cepa NCTC 8325 FnBB é SAOUHSC_02802 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 13 (GI:88196437). Na cepa de Newman ele é nwmn_2397 (GI:151222609).

Antígenos FnBB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 13 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 13; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos

"n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 13, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas FnBB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 13. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 13. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 13 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 13. Os 37 Aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 13 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Hla

O antígeno 'Hla' é o 'precursor de alfa-hemolisina' também conhecido como 'alfa toxina' ou simplesmente 'hemolisina'. Na cepa NCTC 8325 Hla é SAOUHSC_01121 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 14 (GI:88194865). Na cepa de Newman ele é nwmn_1073 (GI:151221285). Hla é um importante determinante de virulência produzido pela maioria das cepas de *S.aureus*, que possuem atividade formadora de poro e hemolítica . os anticorpos anti-Hla podem neutralizar os efeitos danosos da toxina em modelos animais , e Hla é particularmente útil para proteção contra pneumonia.

Antígenos Hla úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 14 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 14; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 14, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas Hla incluem variantes de Id. de Seq. N°: 14. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 14. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 14 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 14. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 14 podem ser omitidos (por exemplo, para gerar Id. de Seq. N°: 231). Truncagem no terminal C também pode ser usada, por exemplo, deixando apenas 50 aminoácidos (resíduos 27-76 de Id. de Seq. N°: 14) [52]. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

A toxicidade de Hla pode ser evitada em composições da invenção por inativação química (por exemplo, com o uso de formaldeído, glutaraldeído ou outros reagentes de entrecruzamento). Em vez disso, no entanto, é preferível usar formas mutantes de Hla que removem sua atividade tóxica embora mantenham sua imunogenicidade. Tais mutantes desintoxicados já são conhecidos na técnica. Um antígeno Hla útil tem uma mutação no resíduo 61 de Id. de Seq. N°: 14, que é resíduo 35 do antígeno maduro (ou seja depois da omissão dos primeiros 26 aminoácidos de terminal N = resíduo 35 de Id. de Seq. N°: 231). Assim, o resíduo 61 pode não ser

histidina, e pode, ao contrário, ser, por exemplo, Ile, Val ou preferivelmente Leu. Uma mutação His-Arg nesta posição também pode ser usada. Por exemplo, Id. de Seq. N°: 150 é a sequência de mutante maduro Hla H35L (ou seja Id. de Seq. N°: 231 com uma mutação H35L) e um antígeno Hla útil compreende Id. de Seq. N°: 150. Outra mutação útil substitui ma alça longa com uma sequência curta, por exemplo, para substituir o 39mer nos resíduos 136-174 de Id. de Seq. N°: 14 com um tetrâmero como PSGS (Id. de Seq. N°: 225), como em Id. de Seq. N°: 189 (que também inclui a mutação H35L) e Id. de Seq. N°: 216 (que não inclui a mutação H35L). Outra mutação útil substitui o resíduo Y101, por exemplo, com uma leucina (Id. de Seq. N°: 242). Outra mutação útil substitui o resíduo D152, por exemplo, com uma leucina (Id. de Seq. N°: 243). Outro mutante útil substitui os resíduos H35 e Y101, por exemplo, com uma leucina (Id. de Seq. N°: 244). Outro mutante útil substitui os resíduos H35 e D152, por exemplo, com uma leucina (Id. de Seq. N°: 245).

Antígenos Hla uteis adicionais são revelados nas referências 53 e 54.

Id. de Seq. Nos: 160, 161 & 194 são três fragmentos úteis de Id. de Seq. N°: 14 (‘Hla27-76’, ‘Hla27-89’ e ‘Hla27-79’, respectivamente). Id. de Seq. Nos: 158, 159 e 195 são os fragmentos correspondentes de Id. de Seq. N°: 150.

Uma sequência Hla útil é Id. de Seq. N°: 232, que foi saúda nos exemplos. Ela tem uma Met N-terminal, então um dipeptídeo Ala-Ser do vetor de expressão, então Id. de Seq. N°: 150 (da cepa NCTC8325). Ela é codificada por Id. de Seq. N°: 233.

hlgB

o antígeno ‘hlgB’ é denominado como ‘precursor de subunidade f de leucocidina HlgB’. Na cepa NCTC 8325 hlgB é SAOUHSC_02710 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 15 (GI:88196350).

Antígenos hlgB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 15 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 15; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos “n” aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 15, em que “n” é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas hlgB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 15. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 15. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 15 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 15. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 15 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

hlgC

o antígeno ‘hlgC’ é denominado como ‘precursor de subunidade s de leucocidina HlgC’. Na cepa NCTC 8325 hlgC é SAOUHSC_02709 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 16 (GI:88196349).

Antígenos hlgC úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 16 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 16; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 16, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas hlgC incluem variantes de Id. de Seq. N°: 16. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 16. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 16 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 16. Os primeiros 29 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 16 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

isdA

o antígeno 'isdA' é denominado como 'proteína IsdA'. Na cepa NCTC 8325 isdA é SAOUHSC_01081 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 17 (GI:88194829). Na cepa de Newman ele é nwmn_1041 (GI:151221253).

Antígenos isdA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 17 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por

exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 17; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 17, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas isdA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 17. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 17. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 17 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 17. Os 38 Aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 17 podem ser omitidos. Os primeiros 46 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 17 podem ser omitidos. Truncagem para excluir o 38mer C-terminal de Id. de Seq. N°: 17 (iniciando com o motivo LPKTG) é também útil . Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Id. de Seq. N°: 157 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 17 (aminoácidos 40-184 de Id. de Seq. N°: 17; 'IsdA40-184') que inclui o sítio de ligação de proteína natural heme e inclui o domínio mais exposto do antígeno. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas. Outros fragmentos úteis são revelados em referências 55 e 56.

IsdA não adsorve bem aos adjuvantes de hidróxido de alumínio, portanto, IsdA presente em uma composição pode ser não adsorvido ou pode ser adsorvido a um adjuvante alternativo, por exemplo, a um fosfato de alumínio .

Anticorpos anti-IsdA protegem camundongos contra formação de abscesso por *S.aureus* e dose letal [57].

isdB

o antígeno 'isdB' é denominado como 'proteína de neurofilamento isdB'. Na cepa NCTC 8325 isdB é SAOUHSC_01079 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 18 (GI:88194828). IsdB foi proposto para uso como um antígeno de vacina por si próprio [2], mas isso pode não prevenir pneumonia.

Antígenos isdB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 18 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 18; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 18, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas isdB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 18. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 18. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 18 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 18. Os 36 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 18 podem ser omitidos. Os primeiros 40 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 18 podem ser omitidos. Outros fragmentos

omitem um ou mais domínios de proteína. Fragmentos úteis de IsdB são revelados nas referências 56 e 58, por exemplo, desprovidos de 37 aminoácidos internos de Id. De Seq. 18.

Anticorpos anti-IsdB protegem camundongos contra formação de abcesso por *S.aureus* e dose letal [57].

Em algumas modalidades, as composições da invenção não incluem um antígeno isdB.

IsdC

O antígeno 'isdC' é denominado como 'proteína'. Na cepa NCTC 8325 isdC é SAOUHSC_01082 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 19 (GI:88194830).

Antígenos isdC úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 19 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 19; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 19, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essa proteínas isdC incluem variantes de Id. de Seq. N°: 19. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 19. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 19 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 19. os 39 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 19 podem

ser omitidos. Os primeiros 28 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 19 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. Fragmentos úteis de IsdB são revelados na referência 56.

A referência 59 revela antígenos que incluem epitopos de IsdB e IsdH.

isdG

O antígeno 'isdG' é denominado como 'monooxigenase de heme-degradação IsdG'. Na cepa NCTC 8325 isdG é SAOUHSC_01089 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 20 (GI:88194836).

Antígenos isdG úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 20 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 20; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 20, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas isdG incluem variantes de Id. de Seq. N°: 20. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 20. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 20 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 20. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

isdH

O antígeno 'isdH' é denominado como 'isdH'. Na cepa NCTC 8325 isdH é SAOUHSC_01843 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 21 (GI:88195542). Na cepa de Newman ele é nwmn_1624 (GI:151221836). Ele também é conhecido como HarA.

Antígenos isdH úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 21 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 21; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 21, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas isdH incluem variantes de Id. de Seq. N°: 21. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 21. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 21 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 21. Os 35 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 21 podem ser omitidos. Os primeiros 40 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 21 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Referência 59 revela antígenos que incluem epitopos de IsdB e IsdH.

isdI

O antígeno 'isdI' é denominado como 'monooxigenase de heme-degradação IsdI'. Na cepa NCTC 8325 isdI é SAOUHSC_00130 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 22 (GI:88193943).

Antígenos isdI úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 22 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 22; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 22, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas isdI incluem variantes de Id. de Seq. N°: 22. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 22. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 22 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 22. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

lukD

O antígeno 'lukD' é denominado como 'leucotoxina LukD'. Na cepa NCTC 8325 lukD é SAOUHSC_01954 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 23 (GI:88195647). Na cepa de Newman ele é nwmn_1718 (GI:151221930).

Antígenos lukD úteis podem despertar um anticorpo (por

exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 23 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 23; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 23, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas lukD incluem variantes de Id. de Seq. N°: 23. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 23. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 23 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 23. The final 43 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 23 podem ser omitidos. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 23 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

lukE

O antígeno "lukE" é denominado como 'leucotoxina LukE'. Na cepa NCTC 8325 lukE é SAOUHSC_01955 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 24 (GI:88195648).

Antígenos lukE úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 24 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 24; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 24, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas lukE incluem variantes de Id. de Seq. N°: 24. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 24. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 24 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 24. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

lukF

O antígeno "lukF" é denominado como 'família de toxina de leucocidina/Hemolisina LukF'. Na cepa NCTC 8325 lukF é SAOUHSC_02241 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 25 (GI:88195914).

Antígenos lukF úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 25 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 25; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 25, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas lukF incluem variantes de Id. de Seq. N°: 25.

Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 25. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 25 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 25. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

lukS

O antígeno 'lukS' é denominado como 'provável subunidade de leucocidina S LukS'. Na cepa NCTC 8325 lukS é SAOUHSC_02243 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 26 (GI:88195915). Na cepa de Newman ele é nwmn_1928 (GI:151222140).

Antígenos lukS úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 26 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 26; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 26, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas lukS incluem variantes de Id. de Seq. N°: 26. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 26. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 26 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 26. Os primeiros 22 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 26 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

nuc

O antígeno 'nuc' é denominado como 'precursor de termonuclease'. Na cepa NCTC 8325 nuc é SAOUHSC_01316 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 27 (GI:88195046).

Antígenos nuc úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 27 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 27; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 27, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas nuc incluem variantes de Id. de Seq. N°: 27. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 27. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 27 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 27. The final 39 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 27 podem ser omitidos. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal

N de Id. de Seq. N°: 27 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sasA

O antígeno 'sasA' é denominado como 'SasA'. Na cepa NCTC 8325 sasA é SAOUHSC_02990 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 28 (GI:88196609).

Antígenos sasA úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 28 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 28; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 28, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas sasA incluem variantes de Id. de Seq. N°: 28. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 28. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 28 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 28. Os 43 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 28 podem ser omitidos. Os primeiros 90 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 28 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sasB

O antígeno 'sasB' é denominado como 'proteína fmtB;

SasB'. Na cepa NCTC 8325 sasB é SAOUHSC_02404 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 29 (GI:88196065).

Antígenos sasB úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 29 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 29; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 29, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sasB incluem variantes de Id. de Seq. N°: 29. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 29. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 29 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 29. S 39 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 29 podem ser omitidos. Os primeiros 38 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 29 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sasC

O antígeno 'sasC' é denominado como 'proteína Mrp; SasC'. Na cepa NCTC 8325 sasC é SAOUHSC_01873 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 30 (GI:88195570).

Antígenos sasC úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id.

de Seq. N°: 30 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 30; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 30, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sasC incluem variantes de Id. de Seq. N°: 30. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 30. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 30 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 30. Os 36 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 30 podem ser omitidos. Os primeiros 37 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 30 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sasD

O antígeno 'sasD' é denominado como 'proteína SasD'. Na cepa NCTC 8325 sasD é SAOUHSC_00094 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 31 (GI:88193909).

Antígenos sasD úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 31 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 31; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 31, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sasD incluem variantes de Id. de Seq. N°: 31. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 31. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 31 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 31. Os primeiros 28 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 31 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sasF

O antígeno 'sasF' é denominado como 'proteína sasF'. Na cepa NCTC 8325 sasF é SAOUHSC_02982 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 32 (GI:88196601).

Antígenos sasF úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 32 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 32; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 32, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sasF incluem variantes de Id. de Seq. N°:

32. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 32. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 32 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 32. The final 39 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 32 podem ser omitidos. Os primeiros 37 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 32 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sdrC

O antígeno 'sdrC' é denominado como 'sdrC proteína'. Na cepa NCTC 8325 sdrC é SAOUHSC_00544 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 33 (GI:88194324).

Antígenos sdrC úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 33 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 33; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 33, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sdrC incluem variantes de Id. de Seq. N°: 33. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 33. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou

um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 33 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 33. Os 38 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 33 podem ser omitidos. Os primeiros 50 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 33 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. SdrC é naturalmente uma proteína longa e, portanto, o uso de fragmentos é útil, por exemplo, para purificação, manuseio, fusão, expressão, etc.

Id. de Seq. N°: 164 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 33 ('SdrC51-518'). Este fragmento inclui o domínio mais exposto de SdrC e é mais facilmente usado em uma escala industrial. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas.

sdrD

o antígeno 'sdrD' é denominado como 'proteína sdrD'. Na cepa NCTC 8325 sdrD é SAOUHSC_00545 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 34 (GI:88194325).

Antígenos sdrD úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 34 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 34; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 34, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sdrD incluem variantes de Id. de Seq. N°:

34. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 34. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 34 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 34. Os 38 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 34 podem ser omitidos. Os primeiros 52 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 34 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. SdrD é naturalmente uma proteína longa e assim o uso de fragmentos é muito útil , por exemplo, para purificação, manuseio, fusão, expressão etc.

Id. de Seq. N°: 156 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 34 ('SdrD53-592'). Este fragmento inclui o domínio mais exposto de SdrD e é mais facilmente usado em uma escala industrial. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas. Outro fragmento útil, com o mesmo resíduo C-terminal, é SdrD394-592 (também conhecido como SdrD-N3; Id. de Seq. N°: 199). Outro fragmento útil é Id. de Seq. N°: 236 (aminoácidos 593-1123 de Id. de Seq. N°: 34), aqui referido como 'SdrDCnaB'.

sdrE2

O antígeno 'sdrE2' é denominado como 'proteína de ligação de sialoproteína de fibrinogênio/osso rica em Ser-Asp SdrE'. Na cepa de Newman sdrE2 é NWMN_0525 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 35 (GI:151220737).

Antígenos sdrE2 úteis podem despertar um anticorpo (por

exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 35 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 35; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 35, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sdrE2 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 35. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 35. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 35 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 35. Os 38 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 35 podem ser omitidos. Os primeiros 52 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 35 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. SdrE2 é naturalmente uma proteína longa e assim o uso de fragmentos é muito útil, por exemplo, para purificação, manuseio, fusão, expressão etc.

Id. de Seq. N°: 155 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 35 ('SdrE53-632'). Este fragmento inclui o domínio mais exposto de SdrE2 e é mais facilmente usado em uma escala industrial. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas.

spa

O antígeno ‘spa’ é denominado como ‘proteína A’ ou ‘SpA’. Na cepa NCTC 8325 spa é SAOUHSC_00069 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 36 (GI:88193885). Na cepa de Newman ele é nwmn_0055 (GI:151220267). Todas as cepas de *S.aureus* expressam o gene estrutural para spa, um fator de virulência bem caracterizado cujo produto de proteína de superfície ancorado à parede celular tem cinco domínios de ligação de imunoglobulina altamente homólogos designados E, D, A, B, e C [60]. Esses domínios apresentam ~80% de identidade no nível de aminoácido, têm 56 a 61 resíduos de comprimento, e são organizados como repetições tandem [61]. SpA é sintetizado como uma proteína precursora com um peptídeo de sinal N-terminal e um sinal de distribuição C-terminal [62,63]. spa ancorado na parede celular é apresentado em grande abundância na superfície estafilocócica [64,65]. Cad um de seus domínios de ligação de imunoglobulina é composto de α-hélices anti-paralelas que são montadas em um feixe de três hélices e podem ligar o domínio Fc da imunoglobulina G (IgG) [66,67], a cadeia pesada VH3 (Fab) de IgM (ou seja o receptor de célula B) [68], o fator de von Willebrand em seu domínio A1 [69] e/ou o receptor I de TNF-α (TNFRI) [70], que é apresentado nas superfícies do epitélio das vias aéreas.

Antígenos spa úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 36 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 36; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos

"n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 36, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas spa incluem variantes de Id. de Seq. N°: 36. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 36. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 36 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 36. Os 35 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 36 podem ser omitidos. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 36 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. A referência 71 sugere que domínios individuais de ligação de IgG devem ser imunógenos úteis, isoladamente ou em combinação.

Id. de Seq. N°: 162 é um fragmento útil de Id. de Seq. N°: 36 ('Spa37-325'). Este fragmento contém todos os cinco domínios de ligação de SpA Ig (que são naturalmente arranjados do terminal N ao C na rodem E, D, A, B, C) e inclui o domínio mais exposto de SpA. Ele também reduz a similaridade do antígeno a proteínas humanas. Outros fragmentos úteis podem omitir 1, 2, 3 ou 4 dos domínios naturais A, B, C, D e/ou E para prevenir a excessiva expansão de célula B e então apoptose que pode ocorrer se spa funcionar como um superantígeno de célula B. Como relatado na referência 71. Outros fragmentos úteis podem incluir apenas 1, 2, 3 ou 4 dos domínios naturais A, B, C, D e/ou E, por exemplo, compreender apenas o domínio SpA(A) mas não

B a E, ou compreender apenas o domínio SpA(D) mas não A, B, C ou E etc. Portanto, um antígeno spa útil com a invenção pode incluir 1, 2, 3, 4 ou 5 domínios de ligação de IgG, mas idealmente tem 4 ou menos.

Se um antígeno inclui apenas um tipo de domínio spa (por exemplo, apenas o domínio Spa(A) ou SpA(D)), ele pode incluir mas de uma cópia desse domínio, por exemplo, múltiplos domínios SpA(D) em uma cadeia de polipeptídeo único.

Um domínio individual no antígeno pode ser mutado em 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais aminoácidos em relação ao Id. de Seq. N°: 36 (por exemplo, veja a ref. 71, que revela mutações nos resíduos 3 e/ou 24 de domínio D, no resíduo 46 e/ou 53 de domínio A etc.). Tais mutantes não devem remover a capacidade do antígeno de despertar um anticorpo que reconhece Id. de Seq. N°: 36, mas pode remover a ligação do antígeno a IgG e/ou outras proteínas humanas (como proteínas sangüíneas humanas).

Em certos aspectos um antígeno spa inclui uma substituição em (a) uma ou mais substituições de aminoácido em um sub-domínio de ligação de Fc de IgG do domínio A, B, C, D e/ou E de SpA que rompe ou diminui a ligação a IgG Fc, e (b) uma ou mais substituições de aminoácido em um sub-domínio de ligação de VH3 de domínio A, B, C, D, e/ou E de SpA que rompe ou diminui a ligação a VH3. Em certas modalidades, um SpA variante compreende pelo menos ou no máximo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais peptídeos de domínio D de SpA variante.

Segundo grupo de antígenos

sta001

O antígeno ‘sta001’ é denominado como ‘proteína da família de 5’-nucleotidase’. Na cepa NCTC 8325 sta001 é SAOUHSC_00025 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 37 (GI:88193846). Na cepa de Newman ele é nwmn_0022 (GI:151220234). Ele também foi referido como AdsA e SasH e SA0024.

Antígenos sta001 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 37 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 37; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos “n” aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 37, em que “n” é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta001 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 37. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 37. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 37 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 37. Os 34 aminoácidos de terminal C finais de Id. de Seq. N°: 37 podem ser omitidos. Os primeiros 38 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 37 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta002

O antígeno ‘sta002’ é denominado como ‘lipoproteína’.

Na cepa NCTC 8325 sta002 é SAOUHSC_00356 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 38 (GI:88194155). Na cepa de Newman ele é nwmn_0364 (GI:151220576).

Antígenos sta002 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 38 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 38; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 38, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta002 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 38. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 38. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 38 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 38. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 38 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Id. de Seq. Nos: 153 ('sta00219-187') e 154 ('sta00219-124') são dois fragmentos úteis de Id. de Seq. N°: 38 que reduzem a similaridade do antígeno a proteínas humanas.

sta003

O antígeno 'sta003' é denominado como 'proteína de superfície'. Na cepa NCTC 8325 sta003 é SAOUHSC_00400 e tem

a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 39 (GI:88194195). Na cepa de Newman ele é nwmn_0401 (GI:151220613).

Antígenos sta003 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 39 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 39; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 39, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta003 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 39. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 39. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 39 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 39. Os primeiros 32 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 39 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta004

O antígeno 'sta004' é denominado como 'proteína de ligação de Sideroforo FatB'. Na cepa NCTC 8325 sta004 é SAOUHSC_00749 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 40 (GI:88194514). Na cepa de Newman ele é nwmn_0705 (GI:151220917).

Antígenos sta004 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 40 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 40; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 40, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta004 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 40. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 40. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 40 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 40. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 40 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta005

O antígeno 'sta005' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta005 é SAOUHSC_01127 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 41 (GI:88194870). Na cepa de Newman ele é nwmn_1077 (GI:151221289).

Antígenos sta005 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 41 e/ou podem compreender uma sequência de

aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 41; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 41, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta005 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 41. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 41. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 41 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 41. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 41 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta006

O antígeno 'sta006' é denominado como 'proteína de ligação de ferricromo', e também tem sido referido como 'FhuD2' na literatura [72]. Na cepa NCTC 8325 sta006 é SAOUHSC_02554 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 42 (GI:88196199). Na cepa de Newman ele é nwmn_2185 (GI:151222397).

Antígenos sta006 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 42 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 42; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 42, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta006 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 42. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 42. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 42 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 42. Os primeiros 17 N terminal aminoácidos de Id. de Seq. N°: 42 podem ser omitidos (para fornecer Id. de Seq. N°: 246). Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. Formas mutantes de sta006 são relatadas na referência 73. Um antígeno sta006 pode ser lipidado, por exemplo, com uma cisteína acilada N-terminal. Uma sequência de sta006 útil é Id. de Seq. N°: 248, que possui uma sequência Met-Ala-Ser- no terminal N.

sta007

O antígeno 'sta007' é denominado como 'precursor de antígeno secretor'. Na cepa NCTC 8325 sta007 é SAOUHSC_02571 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 43 (GI:88196215). Na cepa de Newman ele é nwmn_2199 (GI:151222411). Análise proteômica revelou que esta proteína é secretada ou exposta na superfície.

Antígenos sta007 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 43 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 43; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 43, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta007 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 43. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 43. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 43 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 43. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 43 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta008

O antígeno 'sta008' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta008 é SAOUHSC_02650 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 44 (GI:88196290). Na cepa de Newman ele é nwmn_2270 (GI:151222482).

Antígenos sta008 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 44 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 44; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 44, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta008 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 44. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 44. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 44 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 44. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 44 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta009

O antígeno 'sta009' é denominado como 'proteína de ligação de imunoglobulina G Sbi'. Na cepa NCTC 8325 sta009 é SAOUHSC_02706 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 45 (GI:88196346). Na cepa de Newman ele é nwmn_2317 (GI:151222529).

Antígenos sta009 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 45 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 45; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 45, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta009 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 45. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 45. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 45 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 45. Os primeiros 29 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 45 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta010

O antígeno 'sta010' é denominado como 'antígeno imunodominante A'. Na cepa NCTC 8325 sta010 é SAOUHSC_02887 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 46 (GI:88196515). Na cepa de Newman ele é nwmn_2469 (GI:151222681). Análise proteômica revelou que esta proteína é secretada ou exposta na superfície.

Antígenos sta010 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 46 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 46; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 46, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta010 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 46.

Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 46. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 46 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 46. Os primeiros 29 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 46 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta011

O antígeno 'sta011' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta011 é SAOUHSC_00052 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 47 (GI:88193872).

Antígenos sta011 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 47 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 47; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 47, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta011 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 47. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 47. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 47 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 47. Os primeiros 23 N terminal aminoácidos de Id. de Seq. N°: 47 podem ser omitidos (para fornecer Id. de Seq. N°: 247). Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. Um antígeno sta011 pode ser lipidado, por exemplo, com uma cisteína acilada N-terminal. Uma sequência de sta011 útil é Id. de Seq. N°: 249, que possui uma metionina N-terminal.

Formas variantes de Id. de Seq. N°: 47 que podem ser usadas para a preparação de antígenos sta011 incluem, sem limitação, Id. de Seq. Nos: 213, 214 e 215 com várias substituições Ile/Val/Leu .

Sta011 pode existir como um monômero ou um oligômero, com íons Ca^{++} favorece ndo a oligomerização. A invenção pode usar monômeros e/ou oligômeros de Sta011.

sta012

O antígeno 'sta012' é denominado como 'proteína com líder'. Na cepa NCTC 8325 sta012 é SAOUHSC_00106 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 48 (GI:88193919).

Antígenos sta012 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 48 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 48; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 48, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

Essas proteínas sta012 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 48. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 48. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 48 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 48. Os primeiros 21 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 48 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta013

O antígeno 'sta013' é denominado como 'proteína de biossíntese de cápsula de poli-gama-glutamato'. Na cepa NCTC 8325 sta013 é SAOUHSC_00107 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 49 (GI:88193920).

Antígenos sta013 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 49 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 49; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 49, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta013 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 49. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 49. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 49 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 49. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta014

O antígeno 'sta014' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta014 é SAOUHSC_00137 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 50 (GI:88193950).

Antígenos sta014 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 50 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 50; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 50, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta014 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 50. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 50. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 50 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 50. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 50 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta015

O antígeno 'sta015' é denominado como 'proteína de ligação a soluto extracelular; RGD contendo lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta015 é SAOUHSC_00170 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 51 (GI:88193980).

Antígenos sta015 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 51 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 51; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 51, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta015 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 51. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 51. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 51 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 51. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 51 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta016

O antígeno 'sta016' é denominado como 'gama-glutamiltranspeptidase'. Na cepa NCTC 8325 sta016 é SAOUHSC_00171 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de

Seq. N°: 52 (GI:88193981).

Antígenos sta016 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 52 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 52; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 52, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta016 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 52. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 52. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 52 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 52. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta017

O antígeno 'sta017' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta017 é SAOUHSC_00186 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 53 (GI:88193996).

Antígenos sta017 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 53 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 53; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 53, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta017 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 53. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 53. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 53 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 53. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 53 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta018

O antígeno 'sta018' é denominado como 'proteína de ligação a soluto extracelular'. Na cepa NCTC 8325 sta018 é SAOUHSC_00201 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 54 (GI:88194011).

Antígenos sta018 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 54 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 54; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 54, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

Essas proteínas sta018 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 54. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 54. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 54 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 54. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta019

O antígeno 'sta019' é denominado como 'peptidoglicano hidrolase'. Na cepa NCTC 8325 sta019 é SAOUHSC_00248 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 55 (GI:88194055). Na cepa de Newman ele é nwmn_0210 (GI:151220422).

Antígenos sta019 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 55 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 55; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 55, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta019 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 55. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 55. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou

um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 55 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 55. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 55 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína. Fragmentos úteis são Id. de Seq. Nos: 228 e 229.

Sta019 não adsorve bem a adjuvantes de hidróxido de alumínio, assim, Sta019 presente em uma composição pode ser não adsorvido ou pode ser adsorvido a um adjuvante alternativo, por exemplo, a um fosfato de alumínio.

sta020

O antígeno 'sta020' é denominado como 'proteína exportada'. Na cepa NCTC 8325 sta020 é SAOUHSC_00253 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 56 (GI:88194059).

Antígenos sta020 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 56 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 56; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 56, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta020 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 56. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 56. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 56 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 56. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 56 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta021

O antígeno 'sta021' é denominado como 'proteína SsaA-*like* de antígeno secretor'. Na cepa NCTC 8325 sta021 é SAOUHSC_00256 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 57 (GI:88194062).

Antígenos sta021 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 57 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 57; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 57, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta021 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 57. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 57. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 57 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°:

57. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 57 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta022

O antígeno 'sta022' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta022 é SAOUHSC_00279 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 58 (GI:88194083).

Antígenos sta022 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 58 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 58; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 58, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta022 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 58. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 58. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 58 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 58. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 58 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta023

O antígeno 'sta023' é denominado como '5'-nucleotidase;

família de lipoproteína e(P4)'. Na cepa NCTC 8325 sta023 é SAOUHSC_00284 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 59 (GI:88194087).

Antígenos sta023 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 59 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 59; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 59, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta023 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 59. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 59. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 59 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 59. Os primeiros 31 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 59 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta024

O antígeno 'sta024' é denominado como 'precursor de lipase'. Na cepa NCTC 8325 sta024 é SAOUHSC_00300 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 60 (GI:88194101).

Antígenos sta024 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 60 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 60; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 60, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta024 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 60. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 60. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 60 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 60. Os primeiros 37 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 60 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta025

O antígeno 'sta025' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta025 é SAOUHSC_00362 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 61 (GI:88194160).

Antígenos sta025 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 61 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 61; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos

"n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 61, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta025 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 61. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 61. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 61 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 61. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 61 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta026

O antígeno 'sta026' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta026 é SAOUHSC_00404 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 62 (GI:88194198).

Antígenos sta026 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 62 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 62; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 62, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta026 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 62. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de

Id. de Seq. N°: 62. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 62 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 62. Os primeiros 22 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 62 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta027

O antígeno 'sta027' é denominado como 'lipase provável'. Na cepa NCTC 8325 sta027 é SAOUHSC_00661 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 63 (GI:88194426).

Antígenos sta027 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 63 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 63; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 63, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta027 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 63. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 63. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°:

63 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 63. Os primeiros 23 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 63 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta028

O antígeno 'sta028' é denominado como 'proteína SsaA-*like* de antígeno secretor'. Na cepa NCTC 8325 sta028 é SAOUHSC_00671 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 64 (GI:88194436). Na cepa de Newman ele é nwmn_0634 (GI:151220846).

Antígenos sta028 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 64 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 64; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 64, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta028 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 64. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 64. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 64 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 64. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 64 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou

mais domínios de proteína.

sta029

O antígeno 'sta029' é denominado como 'proteína de ligação de ferricromo'. Na cepa NCTC 8325 sta029 é SAOUHSC_00754 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 65 (GI:88194518).

Antígenos sta029 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 65 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 65; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 65, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta029 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 65. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 65. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 65 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 65. The final 25 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 65 podem ser omitidos. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 65 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta030

O antígeno 'sta030' é denominado como 'lipoproteína'.

Na cepa NCTC 8325 sta030 é SAOUHSC_00808 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 66 (GI:88194568).

Antígenos sta030 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 66 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 66; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 66, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta030 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 66. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 66. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 66 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 66. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 66 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta031

O antígeno 'sta031' é denominado como 'proteína da família 5-nucleotidase'. Na cepa NCTC 8325 sta031 é SAOUHSC_00860 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 67 (GI:88194617).

Antígenos sta031 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 67 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 67; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 67, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta031 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 67. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 67. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 67 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 67. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta032

O antígeno 'sta032' é denominado como 'serina protease HtrA'. Na cepa NCTC 8325 sta032 é SAOUHSC_00958 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 68 (GI:88194715).

Antígenos sta032 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 68 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 68; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 68, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta032 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 68. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 68. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 68 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 68. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta033

O antígeno 'sta033' é denominado como 'precursor de cisteína protease'. Na cepa NCTC 8325 sta033 é SAOUHSC_00987 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 69 (GI:88194744).

Antígenos sta033 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 69 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 69; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 69, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta033 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 69. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 69. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou

um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 69 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 69. Os primeiros 29 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 69 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta034

O antígeno 'sta034' é denominado como 'precursor de glutamil endopeptidase'. Na cepa NCTC 8325 sta034 é SAOUHSC_00988 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 70 (GI:88194745).

antígenos sta034 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 70 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 70; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 70, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta034 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 70. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 70. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 70 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 70. Os primeiros 29 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq.

N°: 70 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta035

O antígeno 'sta035' é denominado como 'proteína fmt'. Na cepa NCTC 8325 sta035 é SAOUHSC_00998 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 71 (GI:88194754).

Antígenos sta035 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 71 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 71; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 71, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta035 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 71. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 71. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 71 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 71. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 71 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta036

O antígeno 'sta036' é denominado como 'proteína regulada por ferro com líder'. Na cepa NCTC 8325 sta036 é

SAOUHSC_01084 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 72 (GI:88194831).

Antígenos sta036 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 72 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 72; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 72, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta036 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 72. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 72. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 72 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 72. The final 27 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 72 podem ser omitidos. Os primeiros 32 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 72 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta037

O antígeno 'sta037' é denominado como 'proteína transportador ABC de ferro; proteína de ligação de ferro IsdE'. Na cepa NCTC 8325 sta037 é SAOUHSC_01085 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 73 (GI:88194832).

Antígenos sta037 úteis podem despertar um anticorpo

(por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 73 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 73; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 73, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta037 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 73. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 73. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 73 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 73. Os primeiros 9 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 73 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta038

O antígeno 'sta038' é denominado como 'sortase B específica para NPQTN'. Na cepa NCTC 8325 sta038 é SAOUHSC_01088 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 74 (GI:88194835).

Antígenos sta038 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 74 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 74; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 74, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta038 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 74. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 74. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 74 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 74. Os primeiros 21 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 74 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta039

O antígeno 'sta039' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta039 é SAOUHSC_01124 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 75 (GI:88194868).

Antígenos sta039 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 75 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 75; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 75, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta039 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 75. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 75. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 75 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 75. Os primeiros 22 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 75 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta040

O antígeno 'sta040' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta040 é SAOUHSC_01125 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 76 (GI:88194869). Na cepa de Newman ele é nwmn_1076 (GI:151221288).

Antígenos sta040 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 76 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 76; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 76, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta040 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 76. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id.

de Seq. N°: 76. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 76 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 76. Os primeiros 21 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 76 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta041

O antígeno 'sta041' é denominado como 'proteína A relacionada a ligação a fibronectina '. Na cepa NCTC 8325 sta041 é SAOUHSC_01175 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 77 (GI:88194914).

Antígenos sta041 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 77 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 77; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 77, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta041 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 77. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 77. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,

9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 77 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 77. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta042

O antígeno 'sta042' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta042 é SAOUHSC_01180 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 78 (GI:88194919).

Antígenos sta042 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 78 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 78; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 78, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta042 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 78. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 78. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 78 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 78. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 78 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta043

O antígeno 'sta043' é denominado como 'hidrolase de

parede celular'. Na cepa NCTC 8325 sta043 é SAOUHSC_01219 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 79 (GI:88194955).

Antígenos sta043 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 79 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 79; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 79, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta043 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 79. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 79. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 79 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 79. Os primeiros 38 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 79 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta044

O antígeno 'sta044' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta044 é SAOUHSC_01508 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 80 (GI:88195223).

Antígenos sta044 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 80 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 80; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 80, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta044 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 80. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 80. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 80 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 80. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 80 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta045

O antígeno 'sta045' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta045 é SAOUHSC_01627 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 81 (GI:88195337).

Antígenos sta045 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 81 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 81; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos

"n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 81, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta045 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 81. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 81. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 81 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 81. Os primeiros 16 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 81 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta046

O antígeno 'sta046' é denominado como 'proteína Excalibur'. Na cepa NCTC 8325 sta046 é SAOUHSC_01918 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 82 (GI:88195613).

Antígenos sta046 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 82 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 82; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 82, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta046 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 82.

Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 82. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 82 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 82. Os primeiros 53 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 82 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta047

O antígeno 'sta047' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta047 é SAOUHSC_01920 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 83 (GI:88195615).

Antígenos sta047 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 83 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 83; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 83, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta047 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 83. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 83. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,

20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 83 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 83. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 83 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta048

O antígeno 'sta048' é denominado como 'serina protease intracelular'. Na cepa NCTC 8325 sta048 é SAOUHSC_01949 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 84 (GI:88195642).

Antígenos sta048 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 84 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 84; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 84, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta048 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 84. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 84. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 84 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 84. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 84 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou

mais domínios de proteína.

sta049

O antígeno 'sta049' é denominado como 'proteína de exportação de proteína PrsA'. Na cepa NCTC 8325 sta049 é SAOUHSC_01972 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 85 (GI:88195663). Na cepa de Newman ele é nwmn_1733 (GI:151221945).

Antígenos sta049 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 85 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 85; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 85, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta049 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 85. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 85. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 85 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 85. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 85 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta050

O antígeno 'sta050' é denominado como 'stafopaina tiol

proteinase'. Na cepa NCTC 8325 sta050 é SAOUHSC_02127 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 86 (GI:88195808).

Antígenos sta050 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 86 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 86; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 86, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta050 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 86. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 86. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 86 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 86. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 86 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta051

O antígeno 'sta051' é denominado como 'proteína com líder'. Na cepa NCTC 8325 sta051 é SAOUHSC_02147 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 87 (GI:88195827).

Antígenos sta051 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 87 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 87; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 87, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta051 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 87. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 87. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 87 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 87. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 87 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta052

O antígeno 'sta052' é denominado como 'receptor 1 de hidroxamato férrico'. Na cepa NCTC 8325 sta052 é SAOUHSC_02246 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 88 (GI:88195918).

Antígenos sta052 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 88 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 88; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 88, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta052 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 88. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 88. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 88 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 88. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 88 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta053

O antígeno 'sta053' é denominado como 'proteína da família srdH'. Na cepa NCTC 8325 sta053 é SAOUHSC_02257 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 89 (GI:88195928).

Antígenos sta053 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 89 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 89; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 89, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

Essas proteínas sta053 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 89. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 89. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 89 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 89. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 89 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta054

O antígeno 'sta054' é denominado como 'Provável precursor de transglicosilase isaA'. Na cepa NCTC 8325 sta054 é SAOUHSC_02333 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 90 (GI:88195999).

Antígenos sta054 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 90 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 90; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 90, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta054 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 90. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 90. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 90 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 90. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 90 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta055

O antígeno 'sta055' é denominado como 'hidrolase de superfície'. Na cepa NCTC 8325 sta055 é SAOUHSC_02448 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 91 (GI:88196100).

Antígenos sta055 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 91 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 91; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 91, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta055 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 91. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 91. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 91 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°:

91. Os primeiros 31 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 91 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta056

O antígeno 'sta056' é denominado como 'hialuronato liase'. Na cepa NCTC 8325 sta056 é SAOUHSC_02463 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 92 (GI:88196115).

Antígenos sta056 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 92 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 92; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 92, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta056 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 92. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 92. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 92 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 92. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 92 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta057

O antígeno 'sta057' é denominado como 'precursor de

antígeno secretor SsaA'. Na cepa NCTC 8325 sta057 é SAOUHSC_02576 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 93 (GI:88196220). Na cepa de Newman ele é nwmn_2203 (GI:151222415).

Antígenos sta057 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 93 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 93; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 93, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta057 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 93. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 93. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 93 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 93. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 93 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta058

O antígeno 'sta058' é denominado como 'lipoproteína de ligação a Zn adcA-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta058 é SAOUHSC_02690 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 94 (GI:88196330).

Antígenos sta058 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 94 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 94; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 94, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta058 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 94. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 94. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 94 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 94. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 94 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta059

O antígeno 'sta059' é denominado como 'subunidade h-gama-ii de gama-hemolisina'. Na cepa NCTC 8325 sta059 é SAOUHSC_02708 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 95 (GI:88196348).

Antígenos sta059 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 95 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por

exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 95; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 95, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta059 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 95. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 95. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 95 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 95. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 95 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta060

O antígeno 'sta060' é denominado como 'peptídeo ABC transportador;proteína de ligação a peptídeo'. Na cepa NCTC 8325 sta060 é SAOUHSC_02767 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 96 (GI:88196403).

Antígenos sta060 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 96 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 96; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 96, em que

"n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta060 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 96. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 96. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 96 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 96. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 96 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta061

O antígeno 'sta061' é denominado como 'proteína com líder'. Na cepa NCTC 8325 sta061 é SAOUHSC_02783 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 97 (GI:88196419).

Antígenos sta061 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 97 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 97; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 97, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta061 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 97. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 97. Outros fragmentos preferidos são

desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 97 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 97. Os primeiros 21 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 97 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta062

O antígeno 'sta062' é denominado como 'proteína com líder'. Na cepa NCTC 8325 sta062 é SAOUHSC_02788 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 98 (GI:88196424).

Antígenos sta062 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 98 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 98; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 98, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta062 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 98. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 98. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 98 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°:

98. Os primeiros 22 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 98 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta063

O antígeno 'sta063' é denominado como 'aureolisina'. Na cepa NCTC 8325 sta063 é SAOUHSC_02971 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 99 (GI:88196592).

Antígenos sta063 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 99 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 99; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 99, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta063 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 99. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 99. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 99 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 99. Os primeiros 16 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 99 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta064

O antígeno 'sta064' é denominado como 'lipase'. Na cepa

NCTC 8325 sta064 é SAOUHSC_03006 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 100 (GI:88196625). Na cepa de Newman ele é nwmn_2569 (GI:151222781).

Antígenos sta064 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 100 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 100; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 100, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta064 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 100. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 100. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 100 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 100. Os primeiros 34 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 100 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta065

O antígeno 'sta065' é denominado como 'precursor de 1-fosfatidilinositol fosfodiesterase'. Na cepa NCTC 8325 sta065 é SAOUHSC_00051 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 101 (GI:88193871).

Antígenos sta065 úteis podem despertar um anticorpo

(por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 101 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 101; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 101, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta065 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 101. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 101. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 101 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 101. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 101 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta066

O antígeno 'sta066' é denominado como 'proteína'. Na cepa NCTC 8325 sta066 é SAOUHSC_00172 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 102 (GI:88193982).

Antígenos sta066 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 102 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 102; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 102, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta066 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 102. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 102. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 102 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 102. Os primeiros 21 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 102 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta067

O antígeno 'sta067' é denominado como 'proteína de ligação a soluto extracelular bacteriana'. Na cepa NCTC 8325 sta067 é SAOUHSC_00176 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 103 (GI:88193986).

Antígenos sta067 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 103 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 103; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 103, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

Essas proteínas sta067 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 103. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 103. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 103 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 103. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 103 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta068

O antígeno 'sta068' é denominado como 'permease de ferro FTR1'. Na cepa NCTC 8325 sta068 é SAOUHSC_00327 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 104 (GI:88194127).

Antígenos sta068 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 104 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 104; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 104, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta068 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 104. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 104. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 104 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 104. The final 20 Aminoácidos de terminal C de Id. de Seq. N°: 104 podem ser omitidos. Os primeiros 14 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 104 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta069

O antígeno 'sta069' é denominado como 'precursor de autolisina'. Na cepa NCTC 8325 sta069 é SAOUHSC_00427 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 105 (GI:88194219).

Antígenos sta069 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 105 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 105; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 105, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta069 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 105. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 105. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°:

105 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 105. Os primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 105 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta070

O antígeno 'sta070' é denominado como 'proteína precursor-*like* secretada imunogênica (truncada)'. Na cepa NCTC 8325 sta070 é SAOUHSC_00773 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 106 (GI:88194535).

Antígenos sta070 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 106 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 106; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 106, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essa proteínas sta070 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 106. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 106. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 106 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 106. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 106 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta071

O antígeno 'sta071' é denominado como 'hemolisina'. Na cepa NCTC 8325 sta071 é SAOUHSC_00854 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 107 (GI:88194612).

Antígenos sta071 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 107 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 107; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 107, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta071 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 107. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 107. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 107 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 107. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 107 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta072

O antígeno 'sta072' é denominado como 'proteína extramembrana'. Na cepa NCTC 8325 sta072 é SAOUHSC_00872 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 108 (GI:88194629).

Antígenos sta072 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 108 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 108; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 108, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta072 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 108. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 108. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 108 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 108. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 108 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta073

O antígeno 'sta073' é denominado como 'precursor de autolisina bifuncional'. Na cepa NCTC 8325 sta073 é SAOUHSC_00994 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 109 (GI:88194750). Na cepa de Newman ele é nwmn_0922 (GI:151221134). Análise proteômica revelou que esta proteína é secretada ou exposta na superfície.

Antígenos sta073 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 109 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 109; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 109, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta073 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 109. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 109. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 109 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 109. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 109 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Um antígeno sta073 pode ser incluído em uma composição em combinação com um antígeno sta112 [74].

Sta073 não adsorve bem a adjuvantes de hidróxido de alumínio, assim, Sta073 presente em uma composição pode não ser adsorvido ou pode ser adsorvido a um adjuvante alternativo, por exemplo, a um fosfato de alumínio.

sta074

O antígeno 'sta074' é denominado como 'fator essencial para resistência à meticilina'. Na cepa NCTC 8325 sta074 é SAOUHSC_01220 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 110 (GI:88194956).

Antígenos sta074 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 110 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 110; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 110, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta074 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 110. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 110. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 110 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 110. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta075

O antígeno 'sta075' é denominado como 'insulisina; peptidase família M16'. Na cepa NCTC 8325 sta075 é SAOUHSC_01256 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 111 (GI:88194989).

Antígenos sta075 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 111 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 111; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 111, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta075 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 111. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 111. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 111 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 111. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta076

O antígeno 'sta076' é denominado como 'hidrolase'. Na cepa NCTC 8325 sta076 é SAOUHSC_01263 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 112 (GI:88194996).

Antígenos sta076 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 112 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 112; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 112, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta076 incluem variantes de Id. de Seq. N°:

112. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 112. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 112 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 112. Os primeiros 24 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 112 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta077

O antígeno 'sta077' é denominado como 'proteína'. Na cepa NCTC 8325 sta077 é SAOUHSC_01317 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 113 (GI:88195047). Análise proteômica revelou que esta proteína é secretada ou exposta na superfície.

Antígenos sta077 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 113 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 113; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 113, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta077 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 113. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 113. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3,

4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 113 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 113. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 113 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta078

O antígeno 'sta078' é denominado como 'proteína da família FtsK/SpoIIIE'. Na cepa NCTC 8325 sta078 é SAOUHSC_01857 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 114 (GI:88195555).

Antígenos sta078 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 114 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 114; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 114, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta078 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 114. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 114. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 114 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq.

N°: 114. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta079

O antígeno 'sta079' é denominado como 'serina protease SplF'. Na cepa NCTC 8325 sta079 é SAOUHSC_01935 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 115 (GI:88195630).

Antígenos sta079 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 115 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 115; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 115, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta079 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 115. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 115. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 115 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 115. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 115 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta080

O antígeno 'sta080' é denominado como 'serina protease

SplE'. Na cepa NCTC 8325 sta080 é SAOUHSC_01936 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 116 (GI:88195631).

Antígenos sta080 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 116 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 116; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 116, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta080 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 116. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 116. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 116 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 116. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 116 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta081

O antígeno 'sta081' é denominado como 'serina protease SplD (EC:3.4.21.19)'. Na cepa NCTC 8325 sta081 é SAOUHSC_01938 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 170 (GI:88195633).

Antígenos sta081 úteis podem despertar um anticorpo

(por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 170 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 170; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 170, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta081 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 170. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 170. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 170 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 170. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 170 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta082

O antígeno 'sta082' é denominado como 'serina protease SplC'. Na cepa NCTC 8325 sta082 é SAOUHSC_01939 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 117 (GI:88195634).

Antígenos sta082 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 117 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 117; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 117, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta082 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 117. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 117. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 117 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 117. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 117 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta083

O antígeno 'sta083' é denominado como 'serina protease SplB'. Na cepa NCTC 8325 sta083 é SAOUHSC_01941 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 118 (GI:88195635).

Antígenos sta083 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 118 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 118; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 118, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta083 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 118. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 118. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 118 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 118. Os primeiros 36 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 118 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta084

O antígeno 'sta084' é denominado como 'serina protease SplA'. Na cepa NCTC 8325 sta084 é SAOUHSC_01942 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 119 (GI:88195636).

Antígenos sta084 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 119 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 119; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 119, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta084 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 119. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 119. Outros fragmentos preferidos são desprovidos

de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 119 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 119. Os primeiros 35 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 119 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta085

O antígeno 'sta085' é denominado como 'precursor de estafiloquinase'. Na cepa NCTC 8325 sta085 é SAOUHSC_02171 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 120 (GI:88195848).

Antígenos sta085 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 120 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 120; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 120, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta085 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 120. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 120. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 120 embora

mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 120. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 120 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta086

O antígeno 'sta086' é denominado como 'proteína OxaA-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta086 é SAOUHSC_02327 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 121 (GI:88195993).

Antígenos sta086 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 121 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 121; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 121, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta086 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 121. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 121. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 121 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 121. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 121 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta087

O antígeno 'sta087' é denominado como 'proteína de resistência à teicoplanina TcaA'. Na cepa NCTC 8325 sta087 é SAOUHSC_02635 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 122 (GI:88196276).

Antígenos sta087 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 122 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 122; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 122, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta087 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 122. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 122. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 122 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 122. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta088

O antígeno 'sta088' é denominado como 'esterase'. Na cepa NCTC 8325 sta088 é SAOUHSC_02844 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 123 (GI:88196477).

Antígenos sta088 úteis podem despertar um anticorpo

(por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 123 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 123; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 123, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta088 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 123. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 123. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 123 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 123. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 123 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta089

O antígeno 'sta089' é denominado como 'proteína de domínio LysM'. Na cepa NCTC 8325 sta089 é SAOUHSC_02855 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 124 (GI:88196486).

Antígenos sta089 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 124 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 124; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 124, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta089 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 124. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 124. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 124 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 124. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 124 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta090

O antígeno 'sta090' é denominado como 'proteína de domínio LysM'. Na cepa NCTC 8325 sta090 é SAOUHSC_02883 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 125 (GI:88196512).

Antígenos sta090 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 125 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 125; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 125, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta090 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 125. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 125. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 125 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 125. Os primeiros 26 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 125 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta091

O antígeno 'sta091' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa NCTC 8325 sta091 é SAOUHSC_00685 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 126 (GI:88194450).

Antígenos sta091 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 126 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 126; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 126, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta091 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 126. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 126. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 126 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 126. Os primeiros 15 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 126 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta092

O antígeno 'sta092' é denominado como 'proteína de domínio de peptidase M23/M37'. Na cepa NCTC 8325 sta092 é SAOUHSC_00174 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 127 (GI:88193984).

Antígenos sta092 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 127 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 127; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 127, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta092 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 127. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 127. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 127 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 127. Os

primeiros 25 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 127 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta093

O antígeno 'sta093' é denominado como 'proteína'. Na cepa NCTC 8325 sta093 é SAOUHSC_01854 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 128 (GI:88195552).

Antígenos sta093 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 128 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 128; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 128, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta093 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 128. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 128. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 128 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 128. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta094

O antígeno 'sta094' é denominado como 'proteína'. Na cepa NCTC 8325 sta094 é SAOUHSC_01512 e tem a sequência de

aminoácidos de Id. de Seq. N°: 129 (GI:88195226).

Antígenos sta094 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 129 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 129; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 129, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta094 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 129. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 129. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 129 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 129. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 129 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta095

O antígeno 'sta095' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta095 é SAOUHSC_00383 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 130 (GI:88194180). Na cepa de Newman ele é nwmn_0388 (GI:151220600).

Antígenos sta095 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 130 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 130; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 130, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta095 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 130. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 130. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 130 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 130. Os primeiros 32 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 130 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta096

O antígeno 'sta096' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta096 é SAOUHSC_00384 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 131 (GI:88194181).

Antígenos sta096 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 131 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 131; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 131, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta096 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 131. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 131. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 131 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 131. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 131 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta097

O antígeno 'sta097' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta097 é SAOUHSC_00386 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 132 (GI:88194182).

Antígenos sta097 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 132 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 132; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 132, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

Essas proteínas sta097 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 132. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 132. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 132 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 132. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 132 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta098

O antígeno 'sta098' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta098 é SAOUHSC_00389 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 133 (GI:88194184). Na cepa de Newman ele é nwmn_0391 (GI:151220603).

Antígenos sta098 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 133 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 133; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 133, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta098 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 133. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 133. Outros fragmentos preferidos são

desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 133 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 133. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 133 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta099

O antígeno 'sta099' é denominado como 'proteína 5 superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta099 é SAOUHSC_00390 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 134 (GI:88194185).

Antígenos sta099 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 134 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 134; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 134, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta099 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 134. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 134. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 134 embora

mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 134. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 134 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta100

O antígeno 'sta100' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta100 é SAOUHSC_00391 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 135 (GI:88194186).

Antígenos sta100 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 135 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 135; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 135, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta100 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 135. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 135. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 135 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 135. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 135 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta101

O antígeno 'sta101' é denominado como 'proteína 7 superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta101 é SAOUHSC_00392 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 136 (GI:88194187). Na cepa de Newman ele é nwmn_0394 (GI:151220606).

Antígenos sta101 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 136 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 136; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 136, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta101 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 136. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 136. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 136 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 136. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 136 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta102

O antígeno 'sta102' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta102 é

SAOUHSC_00393 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 137 (GI:88194188).

Antígenos sta102 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 137 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 137; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 137, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta102 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 137. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 137. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 137 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 137. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 137 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta103

O antígeno 'sta103' é denominado como 'proteína superantígeno-*like*'. Na cepa NCTC 8325 sta103 é SAOUHSC_00394 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 138 (GI:88194189).

Antígenos sta103 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece

Id. de Seq. N°: 138 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 138; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 138, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta103 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 138. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 138. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 138 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 138. Os primeiros 23 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 138 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta104

O antígeno 'sta104' é denominado como 'proteína superantígeno-like'. Na cepa NCTC 8325 sta104 é SAOUHSC_00395 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 139 (GI:88194190).

Antígenos sta104 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 139 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq.

N°: 139; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 139, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta104 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 139. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 139. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 139 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 139. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta105

O antígeno 'sta105' é denominado como 'proteína superantígeno-like'. Na cepa NCTC 8325 sta105 é SAOUHSC_00399 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 140 (GI:88194194). Na cepa de Newman ele é nwmn_0400 (GI:151220612).

Antígenos sta105 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 140 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 140; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 140, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta105 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 140.

Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 140. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 140 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 140. Os primeiros 30 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 140 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta106

O antígeno 'sta106' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta106 é SAOUHSC_01115 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 141 (GI:88194861).

Antígenos sta106 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 141 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 141; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 141, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta106 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 141. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 141. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais

aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 141 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 141. Os primeiros 16 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 141 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta107

O antígeno 'sta107' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta107 é SAOUHSC_00354 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 177 (GI:88194153).

Antígenos sta107 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 177 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 177; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 177, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta107 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 177. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 177. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 177 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 177. Os primeiros 35 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°:

177 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta108

O 'sta108' antígeno é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta108 é SAOUHSC_00717 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 178 (GI:88194482).

Antígenos sta108 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 178 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 178; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 178, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta108 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 178. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 178. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 178 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 178. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 178 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta109

O antígeno 'sta109' é denominado como 'N-

acetilmuramoil-L-alanina amidase’. Na cepa NCTC 8325 sta109 é SAOUHSC_02979 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 179 (GI:88196599).

Antígenos sta109 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 179 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 179; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos “n” aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 179, em que “n” é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta109 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 179. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 179. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 179 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 179. Os primeiros 27 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 179 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta110

O antígeno ‘sta110’ é denominado como ‘proteína hipotética’. Na cepa NCTC 8325 sta110 é SAOUHSC_01039 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 180 (GI:88194791).

Antígenos sta110 úteis podem despertar um anticorpo

(por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 180 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 180; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 180, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas sta110 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 180. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 180. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 180 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 180. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 180 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta111

O antígeno 'sta111' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta111 é SAOUHSC_01005 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 181 (GI:88194760).

Antígenos sta111 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 181 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 181; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 181, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta111 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 181. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 181. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 181 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 181. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 181 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta112

O antígeno 'sta112' é denominado como a putative 'ABC transporter, substrate-binding proteína'. Na cepa NCTC 8325 sta112 é SAOUHSC_00634 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 182 (GI:88194402).

Antígenos sta112 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 182 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 182; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 182, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta112 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 182. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 182. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 182 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 182. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 182 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Um antígeno sta112 antígeno pode ser incluído em uma composição em combinação com um antígeno sta073 [74].

sta113

O antígeno 'sta113' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta113 é SAOUHSC_00728 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 183 (GI:88194493).

Antígenos sta113 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 183 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 183; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 183, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta113 incluem variantes de Id. de Seq. N°:

183. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 183. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 183 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 183. Os primeiros 173 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 183 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta114

O antígeno 'sta114' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta114 é SAOUHSC_00810 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 184 (GI:88194570).

Antígenos sta114 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 184 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 184; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 184, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta114 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 184. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 184. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais

aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 184 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 184. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta115

O antígeno 'sta115' é denominado como 'proteína hipotética'. Na cepa NCTC 8325 sta115 é SAOUHSC_00817 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 185 (GI:88194576).

Antígenos sta115 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 185 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 185; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 185, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta115 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 185. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 185. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 185 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 185. Os primeiros 18 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 185 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta116

O antígeno 'sta116' é denominado como 'proteína inibidora de receptor formil peptídeo-like 1'. Na cepa NCTC 8325 sta116 é SAOUHSC_01112 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 186 (GI:88194858).

Antígenos sta116 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 186 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 186; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 186, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas sta116 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 186. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 186. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 186 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 186. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 186 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta117

O antígeno 'sta117' é denominado como 'beta-hemolisina truncada'. Na cepa NCTC 8325 sta117 é SAOUHSC_02240 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 187

(GI:88195913).

Antígenos sta117 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 187 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 187; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 187, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta117 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 187. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 187. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 187 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 187. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta118

O antígeno 'sta118' é denominado como 'proteína de divisão celular FtsZ'. Na cepa NCTC 8325 sta118 é SAOUHSC_01150 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 188 (GI:88194892).

Antígenos sta118 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 188 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por

exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 188; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 188, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas sta118 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 188. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 188. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 188 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 188. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta119

O antígeno 'sta119' é denominado como 'tioredoxina'. Na cepa NCTC 8325 sta119 é SAOUHSC_01100 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 200 (GI:88194846).

Antígenos sta119 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 200 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 200; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 200, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas

sta119 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 200. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 200. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 200 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 200. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

sta120

O antígeno 'sta120' é denominado como 'subunidade C de alquil hidroperóxido redutase'. Na cepa NCTC 8325 sta120 é SAOUHSC_00365 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 201 (GI:88194163).

Antígenos sta120 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 201 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 201; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 201, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas sta120 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 201. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 201. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15,

20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 201 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 201. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_6

O antígeno 'NW_6' é denominado como 'precursor de proteína de ligação de fator de von Willebrand secretado'. Na cepa Newman NW_6 é NWMN_0757 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 142 (GI:151220969).

Antígenos NW_6 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 142 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 142; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 142, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas NW_6 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 142. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 142. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 142 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 142. Os primeiros 13 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 142 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_9

O antígeno ‘NW_9’ é denominado como ‘lipoproteína’. Na cepa Newman NW_9 é NWMN_0958 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 143 (GI:151221170).

Antígenos NW_9 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 143 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 143; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos “n” aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 143, em que “n” é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200 ou mais). Essas proteínas NW_9 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 143. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 143. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 143 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 143. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 143 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_10

O antígeno ‘NW_10’ é denominado como ‘proteína relacionada à ligação de fibrinogênio’. Na cepa de Newman NW_10 é NWMN_1066 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 144 (GI:151221278).

Antígenos NW_10 úteis podem despertar um anticorpo (por

exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 144 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 144; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 144, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas NW_10 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 144. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 144. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 144 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 144. Os primeiros 20 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 144 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_7

O antígeno 'NW_7' é denominado como 'inibidor de complemento estafilocócico SCIN'. Na cepa de Newman NW_7 é NWMN_1876 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 145 (GI:151222088).

Antígenos NW_7 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 145 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%,

94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 145; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 145, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas NW_7 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 145. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 145. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 145 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 145. Os primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 145 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_8

O antígeno 'NW_8' é denominado como 'proteína inibidora de quimiotaxia CHIPS'. Na cepa de Newman NW_8 é NWMN_1877 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 146 (GI:151222089).

Antígenos NW_8 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 146 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 146; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 146, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25,

30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 ou mais). Essas proteínas NW_8 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 146. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 146. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 146 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 146. Os primeiros 19 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 146 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_2

O antígeno 'NW_2' é denominado como 'precursor de enterotoxina tipo A'. Na cepa de Newman NW_2 é NWMN_1883 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 147 (GI:151222095).

Antígenos NW_2 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 147 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 147; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 147, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas NW_2 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 147. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 147. Outros fragmentos preferidos são

desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 147 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 147. Os primeiros 16 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 147 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_1

O antígeno 'NW_1' é denominado como 'lipoproteína'. Na cepa de Newman NW_1 é NWMN_1924 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 148 (GI:151222136).

Antígenos NW_1 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 148 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 148; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 148, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150 ou mais). Essas proteínas NW_1 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 148. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 148. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 148 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 148. Os

primeiros 17 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 148 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

NW_5

O antígeno 'NW_5' é denominado como 'proteína da família de ancoragem de superficie da parede celular'. Na cepa de Newman NW_5 é NWMN_2392 e tem a sequência de aminoácidos de Id. de Seq. N°: 149 (GI:151222604).

Antígenos NW_5 úteis podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece Id. de Seq. N°: 149 e/ou podem compreender uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 149; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos "n" aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 149, em que "n" é 7 ou mais (por exemplo, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais). Essas proteínas NW_5 incluem variantes de Id. de Seq. N°: 149. Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 149. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 149 embora mantenham pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 149. Os primeiros 52 aminoácidos de terminal N de Id. de Seq. N°: 149 podem ser omitidos. Outros fragmentos omitem um ou mais domínios de proteína.

Polipeptídeos híbridos

Antígenos usados na invenção podem estar presentes na composição como polipeptídeos separados individuais. Quando mais de um antígeno é usado, no entanto, eles não têm que estar presentes como polipeptídeos separados. Ao contrário, pelo menos dois (por exemplo, 2, 3, 4, 5, ou mais) antígenos podem ser expressos como uma cadeia de polipeptídeo única (um polipeptídeo 'híbrido'). Polipeptídeos híbridos oferecem duas grandes vantagens: primeiro, um polipeptídeo que pode ser instável ou pouco expresso por si pode ser auxiliado por adição de um parceiro híbrido adequado que supere o problema; segundo, a fabricação comercial é simplificada uma vez que apenas uma expressão e purificação precisam ser empregadas para produzir dois polipeptídeos que são ambos antigenicamente úteis.

O polipeptídeo híbrido pode compreender dois ou mais sequências de polipeptídeos dos primeiros grupos de antígenos. O polipeptídeo híbrido pode compreender uma ou mais sequências de polipeptídeos dos primeiros grupos de antígenos e uma ou mais sequências de polipeptídeos do segundo grupo de antígenos. Além disso, o polipeptídeo híbrido pode compreender duas ou mais sequências de polipeptídeos de cada um dos antígenos listados acima, ou duas ou mais variantes do mesmo antígeno nos casos em que a sequência tem variabilidade parcial nas cepas.

Híbridos que consistem em sequências de aminoácidos de dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, ou dez antígenos são úteis. Em particular, híbridos que consistem em sequências de aminoácidos de dois, três, quatro ou cinco antígenos são preferidos, como dois ou três antígenos.

Diferentes polipeptídeos híbridos podem ser misturados

em uma formulação única. Híbridos podem ser combinados com antígenos não híbrido selecionados do primeiro, segundo ou terceiro grupos de antígenos. Em tais combinações vantajosas, um antígeno pode estar presente em mais de um polipeptídeo híbrido e/ou como um polipeptídeo não híbrido. É preferível, no entanto, que um antígeno esteja presente como um híbrido ou como um não híbrido, mas não como ambos.

Os polipeptídeos híbridos também podem ser combinados com conjugados ou antígenos não *S.aureus* como acima descrito.

Os polipeptídeos híbridos podem ser representados pela fórmula NH_2-A-{-X-L-}$_n$-B-COOH, em que: X é uma sequência de aminoácidos de um antígeno de *S.aureus*, como acima descrito; L é uma sequência de aminoácidos ligante opcional; A é uma sequência de aminoácidos de terminal ?N opcional; B é uma sequência de aminoácidos de terminal C opcional; n é um número inteiro de 2 ou mais (por exemplo, 2, 3, 4, 5, 6, etc.). Comumente n é 2 ou 3.

Se uma porção -X- tem uma sequência de peptídeos líder em sua forma do tipo selvagem, essa pode ser incluída ou omitida na proteína híbrida. Em algumas modalidades, os peptídeos líderes serão deletados exceto pela porcao X localizada no terminal N da proteína híbrida ou seja o peptídeo líder de X_1 será retido, mas os peptídeos líderes de X_2 … X_n serão omitidos. Isso é equivalente a deletar todos os peptídeos líderes e usar o peptídeo lidero de X_1 como porção -A-.

Para cada n casos de {-X-L-}, a sequência de aminoácidos ligante -L- pode estar presente ou ausente. Por exemplo, quando n=2 o híbrido pode ser NH_2-X_1-L_1-X_2-L_2-COOH, NH_2-X_1-X_2-COOH, NH_2-X_1-L_1-X_2-COOH, NH_2-X_1-X_2-L_2-COOH, etc. A sequência

de aminoácidos(s) ligante -L- será tipicamente curta (por exemplo, 20 ou menos aminoácidos ou seja 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Exemplos compreendem sequências de peptídeos curtas que facilitam a clonagem, ligante de poli glicina (ou seja que compreende Glyn em que n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais), e histidina *tags* (ou seja Hisn em que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais). Outras sequências de aminoácidos ligantes adequadas serão aparentes para aqueles habilitados na técnica. Um ligante útil é GSGGGG (Id. de Seq. N°: 171) ou GSGSGGGG (Id. de Seq. N°: 172), com o dipeptídeo Gly-Ser sendo formado a partir de um sítio de restrição BamHI (ou dois deles, para formar o Id. de Seq. N°: 230 tetrapeptídeo), assim ajudando na clonagem e manipulação, e o tetrapeptídeo $(Gly)_4$ (Id. de Seq. N°: 227) sendo um ligante típico de poli glicina. Outros ligantes adequados, particularmente para uso como o Ln- final são ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173, por exemplo, codificada por Id. de Seq. N°: 174) ou um dipeptídeo Leu-Glu.

-A- é uma sequência de aminoácidos N-terminal opcional. Essa será tipicamente be curta (por exemplo, 40 ou menos aminoácidos ou seja 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Exemplos incluem sequências líderes para direccionar o tráfego de proteína, ou sequências de peptídeos curtas que facilitam a clonagem ou purificação (por exemplo, *tags* de histidina ou seja His_n em que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais). Outras sequências de aminoácidos N-terminais adequadas serão aparentes para aqueles habilitados na técnica. Se X_1 for

desprovido de sua própria metionina N-terminal, A é preferivelmente um oligopeptídeo (por exemplo, com 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8 aminoácidos) que fornece uma metionina N-terminal, por exemplo, Met-Ala-Ser, ou um resíduo de Met único.

-B- é uma sequência de aminoácidos C-terminal opcional. Essa será tipicamente curta (por exemplo, 40 ou menos aminoácidos ou seja 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1). Exemplos incluem sequências para direcionar tráfego de proteína, sequências de peptídeos curtas que facilitam a clonagem ou purificação (por exemplo, que compreendem *tags* de histidina ou seja His_n em que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais, como Id. de Seq. N°: 226), ou sequências que aumentam a estabilidade da proteína. Outras sequências de aminoácidos C-terminais adequadas serão aparentes para aqueles habilitados na técnica.

Um polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos EsxA e EsxB. Esses podem estar em qualquer ordem, de terminal N ao C. Id. de Seq. Nos: 151 (‘EsxAB’; codificado por Id. de Seq. N°: 169) e 152 (‘EsxBA’) são exemplos de tais híbridos, ambos tenco ligantes de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). Outro híbrido ‘EsxAB’ compreende Id. de Seq. N°: 241, que pode ser fornecido com uma metionina N-terminal (por exemplo, Id. de Seq. N°: 250).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos SdrD e SdrE. Esses podem estar em qualquer ordem, de terminal N ao C . Id. de Seq. N°: 168 (‘SdrED’) é um exemplo de tal híbrido, que tem um ligante de

hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir antígenos ClfB e sdrD. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C . Id. de Seq. N°: 202 ('ClfB-SdrD') é um exemplo de tal híbrido, que possui um ligante de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). Id. de Seq. N°: 203 ('SdrD-ClfB') é outro exemplo de tal híbrido, que possui um ligante de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). Id. de Seq. N°: 211 ('ClfB-N3-sdrD-N3') é outro exemplo de tal híbrido, em que os fragmentos N3 de ClfB e SdrD são unidos por ligante de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos IsdA e EsxA. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C . Id. de Seq. N°: 204 ('IsdA-EsxA') é um exemplo de tal híbrido, que possui um ligante de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). Id. de Seq. N°: 209 ('isdA40-184-esxA') é outro exemplo de tal híbrido, em que IsdA40-184 é unido a EsxA por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos IsdA e sta006. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 221 ('isdA40-184-sta006') é um exemplo de tal híbrido, em que IsdA40-184 é unido a Sta006 via ligante de hexapeptídeo ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos Hla e sta006. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 222 ('HlaH35L-sta006') é um exemplo de tal a híbrido, em que um mutante H35L de Hla é unido a Sta006 via ligante de hexapeptídeo

ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir ambos antígenos Hla e Emp. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 205 ('HlaH35L-Emp') é um exemplo de tal a híbrido, em que um mutante H35L de Hla é unido a Emp por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). Id. de Seq. N°: 206 ('Hla27-76-Emp') é outro exemplo de tal híbrido, em que um fragmento Hla é unido a Emp por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173); Id. de Seq. N°: 207 é um mutante H35L de Id. de Seq. N°: 206. Id. de Seq. N°: 208 ('HlaPSGS-Emp') é outro exemplo de tal híbrido, em que um mutante Hla é unido a Emp por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir os antígenos IsdA e EsxA e EsxB. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 210 ('isdA40-184-esxAB') é um exemplo de tal híbrido triplo, em que IsdA40-184 é unido a EsxAB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). O EsxAB já inclui o mesmo ligante, assim Id. de Seq. N°: 210 inclui dois desses ligantes. Id. de Seq. N°: 212 ('IsdA-esxAB') é outro exemplo de tal híbrido triplo, em que IsdA é unido a EsxAB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173).

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir os antígenos Hla e EsxA e EsxB. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 220 ('HlaH35L-esxAB') é um exemplo de tal híbrido triplo, em que um mutante H35L de Hla é unido a EsxAB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). O EsxAB já inclui o mesmo ligante, assim o Id. de Seq. N°: 220 inclui dois desses ligantes.

Outro exemplo de um polipeptídeo híbrido que inclui antígenos Hla e EsxA e EsxB é Id. de Seq. N°: 237 ('HlaH35L-esxAB' como usado nos exemplos), em que um mutante H35L de Hla é unido a EsxA por meio de um ligante APTARG (Id. de Seq. N°: 239) para substituir seu terminal N, então a EsxB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173) para substituir seu terminal N. Esse híbrido pode ser fornecido com uma sequência N-terminal adequada como Id. de Seq. N°: 240.

Outro polipeptídeo híbrido da invenção pode incluir os antígenos sta006 e EsxA e EsxB. Esses podem estar em qualquer ordem, do terminal N ao C. Id. de Seq. N°: 223 ('sta006-esxAB') é um exemplo de tal a híbrido triplo, em que sta006 é unido a EsxAB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173). O EsxAB já inclui o mesmo ligante, assim Id. de Seq. N°: 223 inclui dois desses ligantes. Outro exemplo de um polipeptídeo híbrido que inclui os antígenos sta006 e EsxA e EsxB é Id. de Seq. N°: 238 ('sta006-esxAB' como usado nos exemplos), em que um antígeno sta006 é unido a EsxA por meio de um ligante APTARG (Id. de Seq. N°: 239) para substituir seu terminal N, então a EsxB por meio de um ligante ASGGGS (Id. de Seq. N°: 173) para substituir seu terminal N. Este híbrido pode ser fornecido com uma sequência N-terminal ADEQUADA COMO Id. de Seq. N°: 240.

Adequadamente, estes polipeptídeos híbridos podem despertar um anticorpo (por exemplo, quando administrados a um humano) que reconhece cada uma das proteínas estafilocócicas de tipo selvagem (por exemplo, como mostrado na listagem de sequências) representadas no híbrido, por exemplo, que reconhece ambos EsxA e EsxB do tipo selvagem, ou que reconhece ambos SdrD e SdrE do tipo selvagem, ou que

reconhece ambos SdrD e ClfB do tipo selvagem, ou que reconhece ambos IsdA e EsxA do tipo selvagem, ou que reconhece ambos IsdA e sta006 do tipo selvagem, ou que reconhece ambos Hla e sta006 do tipo selvagem, ou que reconhece ambos Hla e Emp do tipo selvagem, ou que reconhece IsdA do tipo selvagem e EsxA do tipo selvagem e EsxB do tipo selvagem, ou que reconhece Hla do tipo selvagem e EsxA do tipo selvagem e EsxB do tipo selvagem, ou que reconhece sta006 do tipo selvagem e EsxA do tipo selvagem e EsxB do tipo selvagem.

Polipeptídeos usados com a invenção

Os polipeptídeos usados com a invenção podem ter várias formas (por exemplo, nativos, fusões, glicosilados, não glicosilados, lipidados, não lipidados, fosforilados, não fosforilados, miristoilados, não miristoilados, monoméricos, multiméricos, particulados, desnaturados etc.).

Os polipeptídeos usados com a invenção podem ser preparados por vários meios (por exemplo, expressão recombinante, purificação a partir de cultura de células, síntese química etc.). As proteínas recombinantemente expressas são preferidas, particularmente para polipeptídeos híbridos.

Os polipeptídeos usados com a invenção são preferivelmente fornecidos em forma purificada ou substancialmente purificada ou seja substancialmente livres de outro polipeptídeos (por exemplo, livres de polipeptídeos de ocorrência natural), particularmente de outros polipeptídeos estafilocócicos ou de célula hospedeira, e são geralmente pelo menos cerca de 50% puros (por peso), e comumente pelo menos cerca de 90% puros ou seja menos que

cerca de 50%, e mais preferivelmente menos que cerca de 10% (por exemplo, 5%) da composição é feita de outros polipeptídeos expressos. Portanto, os antígenos nas composições são separados do organismo inteiro com o qual a molécula é expressa.

Os polipeptídeos usados com a invenção são preferivelmente polipeptídeos estafilocócicos.

O termo "polipeptídeo" refere-se a polímeros de aminoácido de qualquer comprimento. O polímero pode ser linear ou ramificado, ele pode compreender aminoácidos modificados, e ele pode ser interrompido por não aminoácidos. Os termos também englobam um polímero de aminoácido que foi modificado naturalmente ou por intervenção; por exemplo, formação de ligação de dissulfito, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação, ou qualquer outra manipulação ou modificação, como conjugação com um componente de rotulagem. São também incluídos, por exemplo, polipeptídeos que contêm um ou mais análogos de um aminoácido (incluindo, por exemplo, aminoácidos não naturais etc.), bem como outras modificações conhecidas na técnica. Os polipeptídeos podem ocorrer como cadeias únicas ou cadeias associadas.

A invenção fornece polipeptídeos que compreendem uma sequência -P-Q- ou -Q-P-, em que: -P- é uma sequência de aminoácidos como acima definido e Q não é uma sequência como acima definido ou seja a invenção fornece proteínas de fusão. Quando o códon N-terminal de -P- não é ATG, mas este códon não está presente no terminal N de um polipeptídeo, ele será traduzido como o aminoácido padrão para aquele códon em vez de uma Met. Quando este códon está no terminal N de um polipeptídeo, no entanto, ele será traduzido como Met.

Exemplos de porções -Q- include, sem limitação, *tags* de histidina (ou seja His_n em que n = 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais), proteína de ligação de maltose, ou glutationa-S-transferase (GST).

A invenção também fornece um processo para a produção de um polipeptídeo da invenção, que compreende a etapa de cultura de uma célula hospedeira transformada com ácido nucleico da invenção sob condições que induzem a expressão de polipeptídeo.

Embora a expressão dos polipeptídeos da invenção possa ocorrer em um antígeno estafilocócico, a invenção usará um hospedeiro heterólogo para expressão (expressão recombinante). O hospedeiro heterólogo pode ser um procariota (por exemplo, uma bactéria) ou eucariota. Ele pode ser *E.coli*, mas outros hospedeiros adequados incluem *Bacillus subtilis, Vibrio cholerae, Salmonella typhi, Salmonella typhimurium, Neisseria lactamica, Neisseria cinerea, Mycobacteria* (por exemplo, *M.tuberculosis*), leveduras etc. Comparados ao genes de *S.aureus* do tipo selvagem que codificam polipeptídeos da invenção, é útil alterar códons para otimizar a eficiência da expressão em tais hospedeiros sem afetar os aminoácidos codificados.

A invenção fornece um processo para a produção de um polipeptídeo da invenção, que compreende a etapa de síntese de pelo menos parte do polipeptídeo por meio químico.

Ácidos nucleicos

A invenção também fornece ácido nucleico que codifica polipeptídeos e polipeptídeos híbridos da invenção. Ela também fornece ácido nucleico que compreende uma sequência de nucleotídeos que codifica um ou mais polipeptídeos ou

polipeptídeos híbridos da invenção.

A invenção também fornece ácido nucleico que compreende sequências de nucleotídeos que possuem identidade de sequência a tais sequências de nucleotídeos. A identidade entre sequências é preferivelmente determinada pelo algoritmo de pesquisa de homologia de Smith Waterman como acima descrito. Tais ácidos nucleicos incluem aqueles que usam códons alternativos para codificar o mesmo aminoácido.

A invenção também fornece ácido nucleico que pode hibridizar a esses ácidos nucleicos. As reações de Hibridização podem ser realizadas sob condições de diferente "rigor". Condições que aumentam o rigor de uma reação de hibridização são amplamente conhecidas e publicadas na técnica (por exemplo, página 7.52 da referência 276). Exemplos de condições relevantes incluem (em ordem de rigor crescente): temperaturas de incubação de 25°C, 37°C, 50°C, 55°C e 68°C; concentrações de tampão de 10 x SSC, 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC (em que SSC é 0,15 M NaCl e 15 mM tampão de citrato) e seus equivalentes copm o uso de outros sistemas de tampão; concentrações de formamida de 0%, 25%, 50%, e 75%; tempos de incubação de 5 minutos a 24 horas; 1, 2, ou mais etapas de lavagem; tempos de incubação de lavagem de 1, 2, ou 15 minutos; e soluções de lavagem de 6 x SSC, 1 x SSC, 0,1 x SSC, ou de água ionizada. Técnicas de hibridização e sua otimização são bem conhecidas na técnica (por exemplo, veja refs 75,76, 276, 278 etc.].

Em algumas modalidades, o ácido nucleico da invenção hibridiza a um alvo sob condições de baixo rigor; em outras modalidades ele hibridiza sob condições de rigor intermediário; em modalidades preferidas, ele hibridiza sob

condições de alto rigor. Um exemplo de conjunto de condições de hibridização de baixo rigor é 50°C e 10 x SSC. Um exemplo de conjunto de condições de hibridização de rigor intermediário é 55°C e 1 x SSC. Um exemplo de conjunto de condições de hibridização de alto rigor é 68°C e 0,1 x SSC.

A invenção inclui ácido nucleico que compreende sequências complementares a essas sequências (por exemplo, para sondagem anti-senso, ou para uso como iniciadores).

Os ácidos nucleicos da invenção podem ser usados nas reações de hibridização (por exemplo, *Northern ou Southern blots*, ou em microarranjos de ácido nucleico ou 'chips de gene') e reações de amplificação (por exemplo, PCR, SDA, SSSR, LCR, TMA, NASBA etc.) e outras técnicas de ácido nucleico.

O ácido nucleico de acordo com a invenção pode tomar várias formas (por exemplo, de filamento único, de filamento duplo, vetores, iniciadores, sondas, marcados etc.). Os ácidos nucleicos da invenção podem ser circulares ou ramificados, mas serão geralmente lineares. A menos que especificado ou requerido de outro modo, qualquer modalidade da invenção que utilize um ácido nucleico pode utilizar a forma de filamento duplo e cada uma das duas formas de filamento único complementares que confeccionam a forma de filamento duplo. Os iniciadores e sondas são geralmente de filamento único, assim como são os ácidos nucléicos anti-senso.

Os ácidos nucleicos da invenção são preferivelmente fornecidos em forma purificada ou substancialmente purificada ou seja substancialmente livre de outros ácidos nucleicos (por exemplo, livres de ácidos nucléicos de

ocorrência natural), particularmente de outros ácidos nucleicos estafilocócicos ou de célula hospedeira, geralmente sendo pelo menos cerca de 50% puro (por peso), e comumente pelo menos cerca de 90% puro. Os ácidos nucleicos da invenção são preferivelmente ácidos nucléicos estafilocócicos.

Os ácidos nucleicos da invenção podem ser preparados de várias formas, por exemplo, por síntese química (por exemplo, síntese de fosforamidita de DNA) no total ou em parte, por digestão de ácidos nucleicos mais longos com o uso de nucleases (por exemplo, enzimas de restrição), por união de ácidos nucleicos ou nucleotídeos mais curtos (por exemplo, com o uso de ligases ou polimerases), de bibliotecas genômicas ou de cDNA etc.

O ácido nucleico da invenção pode ser anexado a um suporte sólido (por exemplo, um glóbulo, placa, filtro, filme, lâmina, suporte de microarranjo, resina etc.). O ácido nucleico da invenção pode ser marcado, por exemplo, com um marcador radioativo ou fluorescente, ou um marcador de biotina. Isso é particularlmente útil quando o ácido nucleico estiver sendo usado em técnicas de detecção, por exemplo, em que o ácido nucleico é um iniciador ou como um marcador.

O termo “ácido nucleico” inclui em geral uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, que contém desoxirribonucleotídeos, ribonucleotídeos, e/ou seus análogos. Ele inclui DNA, RNA, híbridos de DNA/RNA. Ele também inclui análogos de DNA ou RNA, como aqueles que contêm estruturas modificadas (por exemplo, ácidos nucleicos de peptídeo (PNAs) ou fosforotioatos) ou bases modificadas. Portanto, a invenção inclui mRNA, tRNA, rRNA, ribozimas,

DNA, cDNA, ácidos nucléicos recombinantes, ácidos nucléicos ramificados, plasmídeos, vetores, sondas, iniciadores etc. quando o ácido nucleico da invenção tem a forma de RNA, ele pode ter ou não um *cap* de 5’.

Os ácidos nucleicos da invenção podem ser parte de um vetor, ou seja, parte de uma construção de ácido nucleico desenhada para transdução/transfecção de um ou mais tipos de células. Os vetores podem ser, por exemplo, “vetores de clonagem” que são projetados para isolação, propagação e replicação de nucleotídeos inseridos, “vetores de expressão” que são projetados para expressão de uma sequência de nucleotídeos em uma célula hospedeira, “vetores virais” que são projetados para resultar na produção de um vírus recombinante ou partícula *vírus-like*, ou “vetores *shuttle*”, que compreendem os atributos de mais de um tipo de vetor. Vetores preferidos são plasmídeos. Uma “célula hospedeira” inclui uma célula individual ou cultura de células que pode ser ou foi um a receptor de ácido nucléico exógeno. As células hospedeiras incluem a progênie de uma célula hospedeira única, e progênie pode não ser necessariamente completamente idêntica (em morfologia ou no complemento de DNA total) à célula parente original devido a mutação e/ou modificação natural, acidental, ou deliberada. As células hospedeiras incluem células transfectadas ou infectadas *in vivo* ou *in vitro* com o ácido nucleico da invenção.

Quando um ácido nucleico é DNA, será entendido que “U” em uma sequência de RNA será substituído por “T” no DNA. De forma similar, quando um ácido nucleico é RNA, será entendido que “T” em uma sequência de DNA será substituído por “U” no RNA.

O termo “complemento” ou “complementar” quando usado em relação a ácidos nucleicos refere-se a pares de base de Watson-Crick. Assim o complemento de C é G, o complemento de G é C, o complemento de A é T (ou U), e o complemento de T (ou U) é A. É também possível usar bases como I (a purina inosina), por exemplo, para complementar pirimidinas (C ou T).

Os ácidos nucleicos da invenção podem ser usados, por exemplo: para produzir polipeptídeos; como marcadores de hibridização para a detecção de ácido nucleico em amostras biológicas; para gerar cópias adicionais dos ácidos nucleicos; para gerar ribozimas ou oligonucleotídeos anti-senso; como iniciadores ou marcadores de DNA de filamento único; ou como oligonucleotídeos de formação de filamento triplo.

A invenção fornece um processo para a produção de ácido nucleico da invenção, em que o ácido nucleico é sintetizado em parte ou no todo com o uso de meio químico.

A invenção fornece vetores que compreendem sequências de nucleotídeos da invenção (por exemplo, vetores de clonagem ou de expressão) e células hospedeiras transformadas com tais vetores.

A amplificação do ácido nucleico de acordo com a invenção pode ser quantitativa e/ou em tempo real.

Para certas modalidades da invenção, os ácidos nucleicos têm preferivelmente pelo menos 7 nucleotídeos de comprimento (por exemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180,

190, 200, 225, 250, 275, 300 nucleotídeos ou mais).

Para certas modalidades da invenção, os ácidos nucleicos têm preferivelmente no máximo 500 nucleotídeos de comprimento (por exemplo, 450, 400, 350, 300, 250, 200, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90, 80, 75, 70, 65, 60, 55, 50, 45, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15 nucleotídeos ou menos).

Os iniciadores e marcadores da invenção, e outros ácidos nucleicos usados para hibridização, têm preferivelmente entre 10 e 30 nucleotídeos de comprimento (por exemplo, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, ou 30 nucleotídeos).

Cepas e variantes

Antígenos são definidos acima por referência à nomenclatura existente e (por exemplo, “ClfA”), a números de “sta” ou a números de “NW_”. A Tabela 1 nessa é relacionada a esses três sistemas de nomeação/numeração a numeração existente SAOUHSC e/ou numeração NWMN. A numeração SAOUHSC refere-se ao genoma da cepa de *S.aureus* NCTC 8325 (seqüenciado por “Oklahoma University Health Sciences Center” e revelado em GenBank as CP000253.1; GI:87201381), e números individuais SAOUHSC são dados como entradas de “locus_tag” na seção “características de sequência do genoma. De modo similar, a numeração NWMN refere-se ao genoma da cepa Newman de *S.aureus* (isolada em 1952 a partir de uma infecção humana, e que possui forte fenótipo de virulência) revelados em GenBank como AP009351.1 (GI:150373012) e números individuais NWMN são dados como entradas “locus_tag” na seção “características de sequência do genoma. Anotações

funcionais para cada antígeno são também dadas nas bases de dados.

A Tabela 1 também inclui o número GI para cada antígeno da invenção. Assim, um exemplo de sequência de aminoácidos e de nucleotídeos para qualquer um desses antígenos pode ser facilmente encontrado em bases dados de sequência públicas da cepa NCTC 8325 e/ou Newman, mas a invenção não é limitada a sequências das cepas NCTC 8325 e Newman. As sequências de genoma de várias outras cepas de *S.aureus* são disponíveis, incluindo aquelas de cepas MRSA N315 e Mu50 [77], MW2, N315, COL, MRSA252, MSSA476, RF122, USA300 (muito virulento), JH1 e JH9. Técnicas padrão de pesquisa e alinhamento podem ser usadas para identificar em qualquer uma dessas (ou outra) sequências de genoma adicionais o homólogo de qualquer sequência particular da cepa de Newman ou NCTC 8325. Além disso, as sequências disponíveis das cepas de Newman e NCTC 8325 podem ser usadas para desenhar iniciadores para amplificação de sequências homólogas de outras cepas. Portanto, a invenção não é limitada a essas duas cepas, mas, ao contrário, engloba tais variantes e homólogos de outras cepas de *S.aureus*, bem como variantes não naturais. Em geral, variantes adequadas de um Id. De Seq. N°: em particular incluem suas variants alélicas, suas formas polimórficas, seus homólogos, seus ortólogos, seus parálogos, seus mutantes etc.

Portanto, por exemplo, os polipeptídeos usados com a invenção podem, comparados ao Id. De Seq. N°: nessa, incluir uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 etc.) substituições de aminoácido, como substituições conservadoras (ou seja, substituições de um aminoácido com

outro que tem uma cadeia lateral relacionada). Aminoácidos geneticamente codificados são geralmente divididos em quatro famílias: (1) ácidos ou seja aspartato, glutamato; (2) básicos ou seja lisina, arginina, histidina; (3) não polares ou seja alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano; e (4) polares não carregados ou seja glicina, asparagina, glutamina, cisteína, serina, treonina, tirosina. Fenilalanina, triptofano, e tirosina são algumas vezes classificados juntos como aminoácidos aromáticos. Em geral, a substituição de aminoácidos únicos nessas famílias não tem um grande efeito sobre a atividade biológica. Os polipeptídeos também podem incluir uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 etc.) deleções de aminoácido único em relação às sequências de Id. de Seq. N°. Os polipeptídeos também podem incluir uma ou mais (por exemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 etc.) inserções (por exemplo, cada um dos 1, 2, 3, 4 ou 5 aminoácidos) em relação às sequências de Id. de Seq. N°.

De modo similar, um polipeptídeo usado com a invenção pode compreender uma sequência de aminoácidos que:

é idêntica (ou seja 100% idêntica) a uma sequência revelada na listagem de sequências;

partilha identidade de sequência (por exemplo, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) com uma sequência revelada na listagem de sequências;

tem 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 ou 10 (ou mais) alterações de aminoácido único (deleções, inserções, substituições), que podem ser em localizações separadas ou podem ser contíguas, quando comparadas às sequências de (a) ou (b); e

quando alinhadas com uma sequência particular da listagem de sequências que usa um algoritmo de alinhamento pareado, cada janela de movimento de x aminoácidos de terminal N ao terminal C (de modo que para um alinhamento que se estende a p aminoácidos, em que p>x, há p-x+1 de tais janelas) tem pelo menos x-y aminoácidos alinhados idênticos, em que: x é selecionado de 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200; y é selecionado de 0,50, 0,60, 0,70, 0,75, 0,80, 0,85, 0,90, 0,91, 0,92, 0,93, 0,94, 0,95, 0,96, 0,97, 0,98, 0,99; e se x-y não é um número inteiro então ele é arredondado até o próximo número inteiro. O algoritmo de alinhamento pareado preferido é o algoritmo de alinhamento global de Needleman-Wunsch [78], que usa parâmetros padrão (por exemplo, com penalidade "Gap opening" = 10,0, e com penalidade de "Gap extension" = 0,5, que usa a matriz de pontuação EBLOSUM62). Este algoritmo é convenientemente implementado na ferramenta *needle* no pacote EMBOSS [79].

Quando os polipeptídeos híbridos são usados, os antígenos individuais no híbrido (ou seja, porções individuais -X-) podem ser de uma ou mais cepas. Quando n=2, por exemplo, X_2 pode ser da mesma cepa que X_1 ou de uma cepa diferente. Quando n=3, as cepas devem ser (i) $X_1=X_2=X_3$ (ii) $X_1=X_2/X_3$ (iii) $X_1/X_2=X_3$ (iv) $X_1/X_2/X_3$ ou (v) $X_1=X_3/X_2$ etc.

No grupo (c), deleções ou substituições podem ser no terminal N e/ou terminal C, ou podem ser entre os dois terminais. Assim, uma truncagem é um exemplo de uma deleção. Truncagens podem envolver a deleção de até 40 (ou mais) aminoácidos no terminal N e/ou terminal C. A truncagem de terminal N pode remover líderes de peptídeos, por exemplo,

para facilitar a expressão recombinante em um hospedeiro heterólogo. A truncagem do terminal C pode remover sequências de ancoragem, por exemplo, para facilitar a expressão recombinante em um hospedeiro heterólogo.

Em geral, quando um antígeno compreende uma sequência que não é idêntica a uma sequência completa de *S.aureus* da listagem de sequências (por exemplo, quando ele compreende uma listagem de sequências com <100% identidade de sequência a ele, ou quando ele compreende um fragmento dessa) é preferível, em cada caso individual, que o antígeno possa despertar um anticorpo que reconheça a respectiva sequência completa de *S.aureus*.

Bactérias mutantes

A invenção também fornece uma bactéria *S.aureus* em que um ou mais dos antígenos dos vários grupos de antígenos da invenção foram *knocked out*. Técnicas para a produção de bactérias *knockout* são bem conhecidas, e cepas *knockout de S.aureus* foram relatadas. Uma mutação *knockout* pode ser situada na região codificadora do gene ou pode se situar em suas regiões de controle transcricional (por exemplo, em seu promotor). Uma mutação *knockout* reduzirá o nível de mRNA que codifica o antígeno a <1% daquele produzido pela bactéria do tipo selvagem, preferivelmente <0,5%, mais preferivelmente <0,1%, e mais preferivelmente a 0%.

A invenção também fornece um *S.aureus* em que um ou mais dos antígenos dos vários grupos de antígenos da invenção têm uma mutação que inibe sua atividade. O gene que codifica o antígeno terá uma mutação que altera a sequência de aminoácidos codificada. A mutação pode envolver deleção, substituição, e/ou inserção, qualquer delas pode envolver

um ou mais aminoácidos.

A invenção também fornece uma bactéria, como uma bactéria *S.aureus*, que super-expressa um antígeno da invenção.

A invenção também fornece uma bactéria, como uma bactéria *S.aureus*, que expressa constitutivamente um antígeno da invenção. A invenção também fornece um meningococo que compreende um gene que codifica um antígeno da invenção, em que o gene está sob o controle de um promotor indutível.

Composições imunogênicas e medicamentos

As composições imunogênicas da invenção podem ser úteis como vacinas. Vacinas de acordo com a invenção podem ser profiláticas (ou seja para prevenir infecção) ou terapêuticas (ou seja para tratar uma infecção), mas serão tipicamente profiláticas.

As composições podem ser, portanto, farmaceuticamente aceitáveis. Elas incluirão comumente componentes além dos antígenos, por exemplo, elas tipicamente incluem um ou mais carreadores e/ou excipientes farmacêuticos. Uma discussão completa de tais componentes é disponível na referência 273.

As composições serão geralmente administradas a um mamífero em forma aquosa. Antes da administração, no entanto, a composição pode estar em uma forma não aquosa. Por exemplo, embora algumas vacinas sejam fabricadas em forma aquosa, então preenchidas e distribuídas e administradas também em forma aquosa, outras vacinas são liofilizadas durante a fabricação e são reconstituídas em uma forma aquosa no momento do uso. Portanto, a composição da invenção pode ser seca, como uma formulação liofilizada.

A composição pode incluir conservantes como timerosal ou 2-fenoxietanol. É preferível, no entanto, que a vacina seja substancialmente livre de (ou seja menos que 5 µg/ml) de material mercurial, por exemplo, livre de timerosal. Vacinas que não contêm mercúrio são mais preferidas. As vacinas livres de conservantes são particularmente preferidas.

Para melhorar a estabilidade térmica, a composição pode incluir um agente de proteção da temperatura. Detalhes adicionais de tais agentes são fornecidos abaixo.

Para controlar a tonicidade, é preferível incluir um sal fisiológico, como um sal de sódio. Cloreto de sódio (NaCl) é preferido, que pode estar presente entre 1 e 20 mg/ml, por exemplo, cerca de 10 + 2 mg/ml NaCl. Outros sais que podem estar presentes incluem cloreto de potássio, fosfato dihidrogênio potássio, fosfato dehidrato dissódico, cloreto de magnésio, cloreto de cálcio etc.

Composições terão geralmente uma osmolalidade entre 200 mOsm/kg e 400 mOsm/kg, preferivelmente entre 240-360 mOsm/kg, e estará mais preferivelmente na faixa de 290-310 mOsm/kg.

As composições podem incluir um ou mais tampões. Tampões típicos incluem: um tampão de fosfato; um tampão Tris; um tampão de borato; um tampão de succinato; um tampão de histidina (particularmente com um adjuvante de hidróxido de alumínio); ou um tampão de citrato. Tampões serão tipicamente incluídos na faixa de 5-20 mM.

O pH da composição será geralmente entre 5,0 e 8,1, e mais tipicamente entre 6,0 e 8,0 por exemplo 6,5 e 7,5, ou entre 7,0 e 7,8.

A composição é preferivelmente estéril. A composição é preferivelmente não pirogênica, por exemplo, contendo <1 EU (unidade de endotoxina, uma medida padrão) por dose, e preferivelmente <0,1 EU per dose. A composição é preferivelmente livre de glúten.

A composição pode incluir material para uma imunização única, ou pode incluir material para imunização múltipla (ou seja, um kit de 'multidose'). A inclusão de um conservante é preferida em arranjos de multidose. Como uma alternativa (ou em adição) para incluir um conservante em composições de multidose, as composições podem ser contidas em um recipiente que possui um adaptador asséptico para a remoção de material.

As vacinas humanas são tipicamente administradas em um volume de dosagem de cerca de 0,5 ml, embora uma meia dose (ou seja, cerca de 0,25 ml) possa ser administrada a crianças.

As composições imunogênicas da invenção também podem compreender um ou mais agentes imunorreguladores. Preferivelmente, um ou mais dos agentes imunorreguladores incluem um ou mais adjuvantes. Os adjuvantes podem incluir um adjuvante TH1 e/ou um adjuvante TH2, também discutidos abaixo.

Portanto, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de:

(1) um ou mais antígenos selecionados do primeiro, segundo, terceiro e quarto grupos de antígeno (como acima definido); e

(2) um adjuvante, como um adjuvante de hidróxido de alumínio (por exemplo, um ou mais antígenos podem ser adsorvidos a hidróxido de alumínio).

Por exemplo, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de um antígeno sta006 e um adjuvante, como um adjuvante de hidróxido de alumínio. Similarmente, a invenção fornece uma composição imunogênica que compreende uma combinação de um antígeno sta011 e um adjuvante, como um adjuvante de hidróxido de alumínio. Essas composições são idealmente tamponadas, por exemplo, com um tampão de histidina.

Adjuvantes que podem ser usados nas composições da invenção incluem, sem limitação:

A. Composições que contêm mineral

Composições que contêm mineral adequadas para uso como adjuvantes na invenção incluem sais minerais, como sais de alumínio e sais de cálcio (ou misturas desses). Sais de cálcio incluem fosfato de cálcio (por exemplo, as partículas de "CAP" reveladas na ref. 80). Os sais de alumínio incluem hidróxidos, fosfatos, sulfatos etc., com os sais tendo qualquer forma adequada (por exemplo, gel, cristalina, amorfa etc.). A adsorção a esses sais é preferida (por exemplo todos os antígenos podem ser adsorvidos). As composições que contêm mineral também podem ser formuladas como uma partícula de sal metálico [81].

Os adjuvantes conhecidos como hidróxido de alumínio e fosfato de alumínio podem ser usados. Esses nomes são convencionais, mas são usados por conveniência apenas, uma vez que nenhum deles é uma descrição precisa do composto químico real que está presente (por exemplo, veja o capítulo 9 da referência 82). A invenção pode usar qualquer um dos adjuvantes de "hidróxido" ou "fosfato" que são usados em geral como adjuvantes. Os adjuvantes conhecidos como

"hidróxido de alumínio" são tipicamente sais de oxihidróxido de alumínio, que são comumente, pelo menos parcialmente, cristalinos. Os adjuvantes conhecidos como "fosfato de alumínio" são tipicamente hidroxifosfatos de alumínio, freqüentemente também contendo uma pequena quantidade de sulfato (ou seja, hidroxifosfato sulfato de alumínio). Eles podem ser obtidos por precipitação, e as condições da reação e concentração durante a precipitação influenciam o grau de substituição de fosfato por hidroxil no sal. A invenção pode usar uma mistura de hidróxido de alumínio e um fosfato de alumínio.

Uma morfologia fibrosa (por exemplo, como observado nos micrográficos de transmissão de elétrons) é típica para adjuvantes de hidróxido de alumínio. O pI de adjuvantes de hidróxido de alumínio é tipicamente cerca de 11, ou seja, o adjuvante em si tem uma carga de superfície positiva em pH fisiológico. As capacidades adsortivas entre 1,8-2,6 mg de proteína por mg Al^{+++} em pH 7,4 foram relatadas para adjuvantes de hidróxido de alumínio.

Adjuvantes de fosfato de alumínio geralmente4 têm uma proporção molar de PO_4/Al entre 0,3 e 1,2, preferivelmente entre 0,8 e 1,2, e mais preferivelmente 0,95+0,1. O fosfato de alumínio será geralmente amorfo, particularmente para sais de hidroxifosfato. Um adjuvante típico é hidroxifosfato de alumínio amorfo com proporção molar de PO_4/Al entre 0,84 e 0,92, incluído a 0,6 mg Al^{3+}/ml. O fosfato de alumínio será geralmente um particulado (por exemplo, morfologia semelhante à placa como observado nas micrografias de transmissão de elétrons). Diâmetros típicos das partículas estão na faixa de 0,5-20 µm (por exemplo cerca de 5-10µm)

depois de qualquer adsorção de antígeno. Capacidades de adsorção entre 0,7-1.5 mg de proteína por mg de Al+++ em pH 7,4 foram relatadas para adjuvantes de fosfato de alumínio.

O ponto de carga zero (PZC) de fosfato de alumínio é inversamente relacionado ao grau de substituição de fosfato por hidroxil, e esse grau de substituição pode variar dependendo das condições de reação e concentração de reagentes usados para a preparação do sal por precipitação. PZC é também alterado por mudança da concentração de íons de fosfato livres em solução (mais fosfato = mais ácido PZC) ou por adição de um tampão como um tampão de histidina (torna PZC mais básico). Fosfato de alumínios usado de acordo com a invenção geralmente terá um PZC entre 4,0 e 7,0, mais preferivelmente entre 5,0 e 6,5 por exemplo cerca de 5,7.

Como mostrasdo abaixo, a adsorção de antígenos de proteína de *S.aureus* (exceto IsdA, Sta019 e Sta073) a um adjuvante de hidróxido de alumínio é vantajosa, particularmente em uma combinação de multi-proteína (em que todos os antígenos podem ser adsorvidos). Um tampão de histidina pode ser incluído em tais composições com adjuvante.

As suspensões de sais de alumínio usadas para preparar as composições da invenção podem conter um tampão (por exemplo, um tampão de fosfato ou a histidina ou Tris), mas isso não é sempre necessário. As suspensões sao preferivelmente estereis e livres de pirógeno. Uma suspensão pode incluir íons de fosfato aquoso livres, por exemplo, presentes em uma concentração entre 1,0 e 20 mM, preferivelmente entre 5 e 15 mM, e mais preferivelmente cerca de 10 mM. As suspensões tambem podem compreender cloreto de

sódio.

A invenção pode usar uma mistura de um hidróxido de alumínio e um fosfato de alumínio. Neste caso pode haver mais fosfato de alumínio que hidróxido, por exemplo, uma proporção de peso de pelo menos 2:1, por exemplo, ≥5:1, ≥6:1, ≥7:1, ≥8:1, ≥9:1 etc.

A concentração de Al^{+++} na composição para administração a um paciente é preferivelmente menos que 10 mg/ml, por exemplo, ≤5 mg/ml, ≤4 mg/ml, ≤3 mg/ml, ≤2 mg/ml, ≤1 mg/ml etc. Uma faixa preferida é entre 0,3 e 1 mg/ml. Um máximo de 0,85 mg/dose é preferida.

B. Emulsões oleosas

Composições de emulsão oleosas adequadas para uso como adjuvantes na invenção incluem emulsões de esqualeno-água, como MF59 [cap. 10 da ref. 82; veja também a ref. 83] (5% Esqualeno, 0,5% Tween 80, e 0,5% Span 85, formulados em partículas submicron com o uso de um microfluidificador). Adjuvante completo de Freund (CFA) e adjuvante incompleto de Freund (IFA) também podem ser usados.

Vários adjuvantes de emulsão óleo em água são conhecidos, e eles incluem tipicamente pelo menos um óleo e pelo menos um tensoativo, com os óleos e tensoativos sendo biodegradáveis (metabolizáveis) e biocompatíveis. As gotículas de óleo na emulsão têm geralmente menos que 5 μm de diâmetro, e têm um diâmetro até mesmo na escala sub-mícron, com esses pequenos tamanhos sendo atingidos com um microfluidificador para fornecer emulsões estáveis. As gotículas com um tamanho menor que 220 nm são preferidas uma vez que elas podem ser individualizadas para esterilização em filtro.

A emulsão pode compreender óleos como aqueles de um animal (como peixe) ou de fonte vegetal. As fontes para óleos vegetais incluem nozes, sementes e grãos. Óleo de amendoim, óleo de soja, óleo de coco, e óleo de oliva, os mais comumente disponíveis, exemplificam os óleos de noz. Óleo de jojoba pode ser usado, por exemplo, obtido da fava de jojoba. Óleos de semente incluem óleo de açafroa, óleo de algodão, óleo de semente de girassol, óleo de semente de gergelim e outros. No grupo de grãos, o óleo de milho é o mais facilmente disponível, mas o óleo de outros grãos cereais como trigo, aveias, centeio, arroz, teff, triticale e outros também pode ser usado. Ésteres de ácido graxo de 6-10 carbonos de glicerol e 1,2-propanodiol, embora não ocorram naturalmente em óleos de semente, podem ser preparados por hidrólise, separação e esterificação dos materiais adequados iniciado a partir do óleo da noz e semente. Gorduras e óleos de leite de mamífero são metabolizáveis e podem ser, portanto, usados na prática dessa invenção. os procedimentos para separação, purificação, saponificação e outros meios necessários para obtenção de óleos puros a partir de fontes animais são bem conhecidos na técnica. A maior parte dos peixes contém óleos metabolizáveis que podem ser facilmente recuperados. Por exemplo, óleo de fígado de bacalhau, óleo de fígado de tubarão, e óleo de baleia como espermacete exemplificam vários dos óleos de peixe que podem ser usados nessa. Inúmeros óleos de cadeia ramificada são sintetizados bioquimicamente em unidades de 5-carbono isopreno e são geralmente referidos como terpenóides. Óleo de fígado de tubarão contém um terpenóide ramificado, insaturado chamado esqualeno, 2,6,10,15,19,23-hexametil-2,6,10,14,18,22-

tetracosahexaeno, que é particularmente preferido nessa. Esqualano, o análogo saturado de esqualeno, é também um óleo preferido. Óleos de peixe, incluindo esqualeno e esqualano, são facilmente disponíveis de fontes comerciais ou podem ser obtidos por métodos conhecidos na técnica. Outros óleos preferidos são os tocoferóis (veja abaixo). Misturas de óleos podem ser usadas.

Tensoativos podem ser classificados por seu 'FILB' (equilíbrio hidrofílico/lipofílico). Tensoativos preferidos da invenção têm um HLB de pelo menos 10, preferivelmente pelo menos 15, e mais preferivelmente pelo menos 16. A invenção pode ser usada com tensoativos que incluem, sem limitação: os tensoativos de ésteres de polioxietileno sorbitano (comumente referidos como os Tweens), especialmente polissorbato 20 e polissorbato 80; copolímeros de óxido de etileno (EO), óxido de propileno (PO), e/ou óxido de butileno (BO), vendidos sob o nome comercial DOWFAX™, como copolímeros em bloco linear EO/PO; octoxinóis, que podem variar no número de grupos etoxi de repetição (oxi-1,2-etanodiil), com octoxinol-9 (Triton X-100, ou t-octilfenoxipolietoxietanol) sendo de interesse particular; (octilfenoxi)polietoxietanol (IGEPAL CA-630/NP-40); fosfolipídeos como fosfatidilcolina (lecitina); nonilfenol etoxilatos, como Tergitol™ série NP; os éteres graxos de polioxietileno derivados de lauril, cetil, estearil e oleil alcoóis (conhecidos como tensoativos Brij), como trietilenoglicol monolauril éter (Brij 30); e ésteres de sorbitano (comumente conhecidos como SPANs), como trioleato de sorbitano (Span 85) e monolaurato de sorbitano. Tensoativos não iônicos são preferidos. Tensoativos

preferidos para inclusão na emulsão são Tween 80 (monooleato de polioxietileno sorbitano), Span 85 (trioleato de sorbitano), lecitina e Triton X-100.

Misturas de tensoativos podem ser usadas, por exemplo, misturas de Tween 80/Span 85. Uma combinação de um éster de polioxietileno sorbitano como monooleato de polioxietileno sorbitano (Tween 80) e um octoxinol como t-octilfenoxipolietoxietanol (Triton X-100) é também adequada. Uma outra combinação útil compreende laureth 9 mais um éster de polioxietileno sorbitano e/ou um octoxinol.

Quantidades preferidas de tensoativos (% em peso) são: ésteres de polioxietileno sorbitano (como Tween 80) 0,01 a 1%, em particular cerca de 0,1%; octil- ou nonilfenoxi polioxietanóis (como Triton X-100, ou outros detergentes na série Triton) 0,001 a 0,1%, em particular 0,005 a 0,02%; éteres de polioxietileno (como laureth 9) 0,1 a 20%, preferivelmente 0,1 a 10% e em particular 0,1 a 1% ou cerca de 0,5%.

Adjuvantes de emulsão preferidos têm um tamanho de gotícula médio de ≤1μm, por exemplo, ≤750nm, ≤500nm, ≤400nm, ≤300nm, ≤250nm, ≤220nm, ≤200nm, ou menor. Esses tamanhos de gotícula podem ser convenientemente atingidos por técnicas como microfluidificação.

Adjuvantes específicos de emulsão óleo-em-água úteis com a invenção incluem, sem limitação:

- uma emulsão sub-mícron de esqualeno, Tween 80 e Span 85. A composição da emulsão em volume pode ser cerca de 5% esqualeno, cerca de 0,5% polissorbato 80 e cerca de 0,5% Span 85. Em termos de peso, essas proporções se tornam 4,3% esqualeno, 0,5% polissorbato 80 e 0,48% Span 85. Esse

adjuvante é conhecido como 'MF59' [84-86], como descrito em maiores detalhes no capítulo 10 da ref. 87 e capítulo 12 da ref. 88. A emulsão MF59 inclui vantajosamente íons de citrato, por exemplo, 10 mM de tampão de citrato de sódio.

- uma emulsão de esqualeno, tocoferol e polissorbato 80 (Tween 80). A emulsão pode incluir solução salina tamponada por fosfato. Ela pode também incluir Span 85 (por exemplo, a 1%) e/ou lecitina. Essas emulsões podem ter de 2 a 10% esqualeno, de 2 a 10% tocoferol e de 0,3 a 3% Tween 80, e a proporção de peso de esqualeno:tocoferol é preferivelmente ≤1 uma vez que essa fornece uma emulsão mais estável. Esqualeno e Tween 80 podem estar presentes em uma proporção de volume de cerca de 5:2 ou em uma proporção de volume de cerca de 11:5. Uma tal emulsão pode ser feita por dissolução de Tween 80 em PBS para gerar uma solução a 2%, então mistura de 90 ml dessa solução com uma mistura de (5 g de DL-α-tocoferol e 5 ml de esqualeno), então microfluidificação da mistura. A emulsão resultante pode ter gotículas de óleo sub-mícron, por exemplo, com um diâmetro médio entre 100 e 250 nm, preferivelmente cerca de 180 nm. A emulsão também pode incluir um 3-de-O-acilado monofosforil lipídeo A (3d MPL). Outra emulsão útil desse tipo pode compreender, por dose humana, 0,5-10 mg esqualenp, 0,5-11 mg tocoferol, e 0,1-4 mg polissorbato 80 [89].

- uma emulsão de esqualeno, tocoferol, e um detergente de Triton (por exemplo, Triton X-100). A emulsão também pode incluir um 3d-MPL (veja abaixo). A emulsão pode conter um tampão de fosfato.

- - uma emulsão que compreende um polissorbato (por exemplo, polissorbato 80), um detergente de Triton (por exemplo,

Triton X-100) e um tocoferol (por exemplo, um succinato de α-tocoferol). A emulsão pode incluir esses três componentes em uma proporção de massa de cerca de 75:11:10 (por exemplo, 750 µg/ml de polissorbato 80, 110 µg/ml de Triton X-100 e 100 µg/ml de succinato de α-tocoferol), e essas concentrações devem incluir qualquer contribuição desses componentes de antígenos. A emulsão também pode incluir esqualeno. A emulsão também pode incluir um 3d-MPL (veja abaixo). A fase aquosa pode conter um tampão de fosfato.

- uma emulsão de esqualano, polissorbato 80 e poloxâmero 401 ("Pluronic™ L121"). A emulsão pode ser formulada em solução salina tamponada por fosfato, pH 7,4. Essa emulsão é um veículo de liberação útil para muramil dipeptídeos, e tem sido usada com treoonil-MDP no adjuvante "SAF-1" [90] (0,05-1% Thr-MDP, 5% esqualano, 2,5% Pluronic L121 e 0,2% polissorbato 80). Ele também pode ser usado sem o Thr-MDP, como no adjuvante "AF" [91] (5% esqualano, 1,25% Pluronic L121 e 0,2% polissorbato 80). Microfluidificação é preferida.

- uma emulsão que compreende esqualeno, um solvente aquoso, um tensoativo não iônico hidrofílico de polioxietileno alquil éter (por exemplo polioxietileno (12) cetostearil éter) e um tensoativo não iônico hidrofóbico (por exemplo um éster de sorbitano ou éster de manida como monoleato de sorbitano ou 'Span 80'). A emulsão é preferivelmente termorreversível e/ou tem pelo menos 90% das gotículas de óleo (por volume) com um tamanho de menos que 200 nm [92]. A emulsão também pode incluir um ou mais de: alditol; um agente crioprotetor (por exemplo um açúcar, como dodecilmaltoside e/ou sacarose); e/ou um

alquilpoliglicosídeo. A emulsão pode incluir um agonista de TLR4 [93]. Tais emulsões podem ser liofilizadas.

- uma emulsão de esqualeno, poloxâmero 105 e Abil Care [98]. A concentração final (peso) desses componentes em vacinas com adjuvante são 5% esqualeno, 4% poloxâmero 105 (plurônico poliol) e 2% Abil Care 85 (Bis-PEG/PPG-16/16 PEG/PPG-16/16 dimeticona; triglicerídeo caprílico/cáprico).

- uma emulsão que tem de 0,5-50% d eum óleo, 0,1-10% de um fosfolipídeo, e 0,05-5% de um tensoativo não iônico. Como descrito na referência 95, componentes de fosfolipídeo preferidos são fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, esfingomielina e cardiolipina. Os tamanhos das gotículas sub-mícron são vantajosos.

- uma emulsão óleo-em-água sub-mícron de um óleo não metabolizável (como óleo mineral leve) e pelo menos um tensoativo (como lecitina, Tween 80 ou Span 80). Aditivos podem ser incluídos como QuilA saponina, colesterol, um conjugado saponina-lipófilo (como GPI-0100, descrito na referência 96, produzido por adição de amina alifática a desacilsaponina por meio do grupo carboxil de ácido glicurônico), brometo de dimetildioctadecilamônio e/ou N,N-dioctadecilN,N-bis (2-hidroxietil)propanodiamina.

- uma emulsão em que uma saponina (por exemplo, QuilA ou QS21) e um esterol (por exemplo, um colesterol) são associados como micelas helicoidais [97].

- uma emulsão que compreende um óleo mineral, um álcool graxo etoxilado lipofílico não iônico, e um tensoativo hidrofílico não iônico (por exemplo, um álcool graxo etoxilado e/ou copolímero em bloco de polioxietileno-

polioxipropileno) [98].

- Uma emulsão que compreende um óleo mineral, um álcool graxo etoxilado hidrofílico não iônico, e um tensoativo lipofílico não iônico (por exemplo, um álcool graxo etoxilado e/ou copolímero em bloco de polioxietileno-polioxipropileno) [98].

Em uma modalidade uma emulsão pode ser misturada com antígeno extemporaneamente, no momento da liberação. Assim, o adjuvante e antígeno podem ser mantidos separadamente em uma vacina embalada ou distribuída, pronta para formulação final no momento do uso. Em outras modalidades uma emulsão é misturada com antígeno durante a fabricação e assim a composição é embalada em uma forma líquida com adjuvante. O antígeno estará geralmente em uma forma aquosa, de modo que a vacina é finalmente preparada por mistura de dois líquidos. A proporção de volume dos dois líquidos pode variar (por exemplo, entre 5:1 e 1:5) mas é geralmente cerca de 1:1.

Quando as concentrações dos componentes são dadas nas descrições acima de emulsões específicas, essas concentrações são tipicamente para uma composição não diluída, e a concentração depois da mistura com uma solução de antígeno diminuirá.

Quando a composição inclui um tocoferol, qualquer um de α, β, γ, δ, ε, ou ξ tocoferóis podem ser usados, mas α-tocoferóis são preferidos. O tocoferol pode tomar várias formas, por exemplo, diferentes sais e/ou isômeros. Sais incluem sais orgânicos, como succinato, acetato, nicotinato etc. D-α-tocoferol e DL-α-tocoferol também podem ser usados. Tocoferóis são vantajosamente incluídos em vacinas para uso em pacientes mais idosos (por exemplo, de 60 anos ou mais)

porque foi relatado que a vitamina E tem um efeito positivo sobre a resposta imune nesse grupo de pacientes [99]. Ela também pode ter propriedades antioxidantes que podem ajudar a estabilizar as emulsões [100]. Um α-tocoferol preferido é DL-α-tocoferol, e o sal preferido desse tocoferol é o succinato. Foi constatado que o sal de succinato coopera com ligantes relacionados a TNF *in vivo*.

C. formulações de Saponina [capítulo 22 da ref. 82]

As formulações de saponina também podem ser usadas como adjuvantes na invenção. Saponinas são um grupo heterogêneo de glicosídeos de esterol e glicosídeos de triterpenóides que são encontrados na casca, folhas, galhos, raízes e até mesmo nas flores de uma ampla variedade de espécies de plantas. Saponina da casca da árvore *Quillaia saponaria* Molina tem sido amplamente estudada como adjuvante. Saponina também pode ser comercialmente obtida de *Smilax ornata* (sarsaprilla), *Gypsophilla paniculata* (véu de noiva), e *Saponaria officianalis* (raiz sabão). Formulações com adjuvante de saponina incluem formulações purificadas, como QS21, bem como formulações lipídicas, como ISCOMs. QS21 é comercializado como Stimulon™.

Composições de saponina foram purificadas com o uso de HPLC e RP-HPLC. Frações purificadas específicas que usam essas técnicas foram identificadas, incluindo QS7, QS17, QS18, QS21, QH-A, QHB e QH-C. Preferivelmente, a saponina é QS21. Um método de produção de QS21 é revelado na ref 101. As formulações de saponina também podem compreender um esterol, como colesterol [102].

Combinações de saponinas e colesteróis podem ser usadas para formar partículas únicas chamadas complexos

imunoestimulantes (ISCOMs) [capítulo 23 da ref 82]. ISCOMs tipicamente também incluem um fosfolipídeo como fosfatidiletanolamina ou fosfatidilcolina. Qualquer saponina conhecida pode ser usada em ISCOMs. Preferivelmente, o ISCOM inclui um ou mais de Qui1A, QHA & QHC. ISCOMs são também descritos nas refs. 102-104. Opcionalmente, os ISCOMS podem ser desprovidos de detergente adicional [105].

Uma revisão do desenvolvimento de adjuvantes com base em saponina pode ser encontrada nas refs. 106 & 107.

D. Virossomos e partículas vírus-*like*

Virossomos e partículas vírus-like (VLPs) podem ser também usados como adjuvantes na invenção. Essas estruturas geralmente contêm uma ou mais proteínas de um vírus opcionalmente combinadas ou formuladas com um fosfolipídeo. Elas são geralmente não patogênicas, não replicam, e geralmente não contêm qualquer um dos genomas virais nativos. As proteínas virais podem ser recombinantemente produzidas ou isoladas de vírus inteiros. Essas proteínas virais adequadas para uso em virossomos ou VLPs incluem proteínas derivadas de vírus influenza (como HA ou NA), vírus da Hepatite B (com proteínas de núcleo ou capsídeo), vírus da Hepatite E, vírus do sarampo, vírus Sindbis, Rotavírus, vírus da febre aftosa, Retrovírus, vírus Norwalk, Papiloma vírus humano, HIV, RNA-fagos, Qβ-fago (como proteínas de revestimento), GA-fago, fr-fago, AP205 fago, e Ty (como retrotransposon Ty proteína p1). VLPs são discutidos também nas refs. 108-113. Virossomos são discutidos adicionalmente, por exemplo, na ref. 114.

E. Derivados bacterianos ou microbianos

Adjuvantes adequados para uso na invenção incluem

derivados bacterianos ou microbianos como derivados não tóxicos de lipopolissacarídeo enterobacteriano (LPS), derivados de Lipídeo A, oligonucleotídeos imunoestimulantes, e toxinas de ribosilação de ADP e derivados desintoxicados destes.

Derivados não tóxicos de LPS incluem monofosforil lipídeo A (MPL) e MPL 3-O-desacilado (3dMPL). 3dMPL é uma mistura de lipídeo A monofosforil 3 de-O-acilado com 4,5 ou 6 cadeias aciladas. Uma forma de "partícula pequena" preferida de lipídeo A monofosforil 3 de-O-acilado é revelada na ref. 115. Tais "partículas pequenas" de 3dMPL são pequenas o suficiente para serem filtradas de modo estéril através de uma membrana de 0,22 μm [115]. Outros derivados de LPS não tóxicos incluem imitadores de monofosforil lipídeo A, como derivados de aminoalquil glicosaminida fosfato, por exemplo, RC-529 [116,117].

Derivados de lipídeo A incluem derivados de lipídeo A de *Escherichia coli* como OM-174. OM-174 é descrito, por exemplo, nas refs. 118 & 119.

Oligonucleotídeos imunoestimulantes adequados para uso como adjuvantes na invenção incluem sequências de nucleotídeos que contêm um motivo CpG (uma sequência de dinucleotídeo que contém uma citosina não metilada ligada por uma ligação de fosfato a uma guanosina). RNAs de duplo filamento e oligonucleotídeos contendo sequências palindrômicas ou poli(dG) também se mostraram imunoestimulantes.

As CpGs podem incluir modificações/análogos de nucleotídeo como modificações de fosforotioato e podem ser de filamento duplo ou de filamento único. As referências

120,121 e 122 revelam possíveis substituições de análogo, por exemplo, substituição de guanosina com 2'-desoxi-7-deazaguanosina. O efeito adjuvante de oligonucleotídeos CpG é também discutido nas refs. 123-128.

A sequência de CpG pode ser direcionada para TLR9, como o motivo GTCGTT ou TTCGTT [129]. A sequência de CpG pode ser específica para induzir uma resposta imune de Th1, como CpG-A ODN, ou ela pode ser mais específica para induzir uma resposta de célula B, como CpG-B ODN. CpG-A e CpG-B ODNs são discutidos nas refs. 130-132. Preferivelmente, CpG é um CpG-A ODN.

Preferivelmente, o oligonucleotídeo de CpG é construído de modo que a extremidade 5’ seja acessível para reconhecimento de receptor. Opcionalmente, duas sequências de oligonucleotídeos de CpG podem ser ligadas em suas extremidades 3’ para formar "imunômeros". Veja, por exemplo, refs. 129 & 133-135.

Um adjuvante de CpG útil é CpG7909, também conhecido como ProMune™ (Coley Pharmaceutical Grupo, Inc.). Outro é CpG1826. Como uma alternativa, ou em adição, ao uso de sequências de CpG, as sequências de TpG podem ser usadas [136] e esses oligonucleotídeos podem ser livres de motivos CpG não metilados. O oligonucleotídeo imunoestimulante pode ser rico em pirimidina. Por exemplo, ele pode compreender mais que um nucleotídeo consecutivo de timidina (por exemplo, TITT, como revelado na ref. 136), e/ou ele pode ter uma composição de nucleotídeos com >25% de timidina (por exemplo, >35%, >40%, >50%, >60%, >80% etc.). Por exemplo, ele pode compreender mais que um nucleotídeo consecutivo de citosina (por exemplo, CCCC, como revelado na ref. 136), e/ou ele

pode ter uma composição de nucleotídeos com >25% citosina (por exemplo, >35%, >40%, >50%, >60%, >80% etc.). Esses oligonucleotídeos podem ser livres de motivo de CpG não metilados. Oligonucleotídeos imunoestimulantes tipicamente compreenderão pelo menos 20 nucleotídeos. Eles podem compreender menos que 100 nucleotídeos.

Um adjuvante particularmente útil baseado em oligonucleotídeos imunoestimulantes é conhecido como IC 31™ [137]. Portanto, um adjuvante usado com a invenção pode compreender uma mistura de (i) um oligonucleotídeo (por exemplo entre 15-40 nucleotídeos) incluindo pelo menos um (e preferivelmente múltiplos) motivos CpI (ou seja, uma citosina ligada a uma inosina para formar um dinucleotídeo), e (ii) um polímero policatiônico, como um oligopeptídeo (por exemplo, entre 5-20 aminoácidos) incluindo pelo menos um (e preferivelmente múltiplas) sequências de tripeptídeo Lys-Arg-Lys. O oligonucleotídeo pode ser um desoxinucleotídeo que compreende sequência 26-mer 5'-(IC)13-3' (Id. de Seq. N°: 175). O polímero policatiônico pode ser um peptídeo que compreende a sequência de aminoácidos 11-mer KLKLLLLLKLK (Id. de Seq. N°: 176). O oligonucleotídeo e polímero podem formar complexos, por exemplo, como revelado nas referências 138 & 139.

Toxinas bacterianas de ribosilação de ADP e derivados desintoxicados destas, podem ser usados como adjuvantes na invenção. Preferivelmente, a proteína é derivada de *E.coli* (a enterotoxina instável ao calor de *E. coli* "LT"), toxina de cólera ("CT"), ou toxina de pertussis ("PT"). O uso de toxinas de ribosilação de ADP desintoxicadas como adjuvantes de mucosa é descrito na ref. 140 e como adjuvantes

parenterais na ref 141. A toxina ou toxóide está preferivelmente na forma de uma holotoxina, que compreende subunidades A e B. Preferivelmente, a subunidade A contém uma mutação de desintoxicação; preferivelmente a subunidade B não é mutada. Preferivelmente, o adjuvante é um mutante LT desintoxicado como LT-K63, LT-R72 e LT-G192. O uso de toxinas de ribosilação de ADP e derivados desintoxicados dessas, particularmente, LT-K63 e LT-R72, como adjuvantes pode ser encontrado nas refs. 123-149. Um mutante de CT útil é CT-E29H [150]. Referência numérica para substituições de aminoácido é preferivelmente baseada nos alinhamentos das subunidades A e B de toxinas de ribosilação de ADP apresentadas na ref. 151, especificamente incorporadas aqui em sua totalidade por referência.

F. Imunomoduladores humanos

Imunomoduladores humanos adequados para uso como adjuvantes na invenção incluem citocinas, como interleucinas (por exemplo IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 [152], etc.) [153], interferons (por exemplo interferon-γ), fator estimulante de colônia de macrófagos e fator de necrose tumoral. Um imunomodulador preferido é IL-12.

G. Bioadesivow e Mucoadesivos

Bioadesivos e mucoadesivos também podem ser usados como adjuvantes na invenção. Bioadesivos adequados incluem microesferas de ácido hialurônico esterificadas [154] ou mucoadesivos como derivados entrecruzados de ácido poli(acrílico), álcool polivinílico, polivinil pirollidona, polissacarídeos e carboximetilcelulose. Quitosana e derivados dessa também podem ser usados como adjuvantes na invenção [155].

H. Micropartículas

Micropartículas também podem ser usadas como adjuvantes na invenção. Micropartículas (ou seja, uma partícula de ~100 nm a 150 μm de diâmetro, mais preferivelmente ~200 nm a ~30 μm de diâmetro, e ainda mais preferivelmente ~500nm a ~10 μm de diâmetro) formadas a partir de materiais que são biodegradáveis e não tóxicos (por exemplo, uma ácido poli(α-hidroxi), um ácido polihidroxibutírico, um poliortoéster, uma polianidrido, uma policaprolactona etc.), com poli(lactide-co-glicolídeo) são preferidos, opcionalmente tratados para terem uma superfície negativamente carregada (por exemplo, como SDS) ou uma superfície positivamente carregada (por exemplo com uma detergente catiônico, como CTAB).

I. Lipossomos (capítulos 13 & 14 da ref. 82)

Exemplos de formulações de lipossomo adequadas para uso como adjuvantes são descritas nas refs 156-158.

J. Formulações de éter de polioxietileno e éster de polioxietileno

Adjuvantes adequados para uso na invenção incluem éteres de polioxietileno e ésteres de polioxietileno [159]. Tais formulações também incluem tensoativos de éster de polioxietileno sorbitano em combinação com um octoxinol [160] bem como éteres de polioxietileno alquil ou tensoativos de éster em combinação com pelo menos um tensoativo não iônico adicional como um octoxinol [161]. Éteres de polioxietileno preferidos são selecionados do seguinte grupo: polioxietileno-9-lauril éter (laureth 9), polioxietileno-9-esteoril éter, polioxietileno-8-esteoril éter, polioxietileno-4-lauril éter, polioxietileno-35-

lauril éter e polioxietileno-23-lauril éter.

K. Fosfazenos

Um fosfazeno, como poli[di(carboxilatofenoxi)fosfazeno] ("PCPP") como descrito, por exemplo, nas referências 162 e 163, pode ser usado.

L. Peptídeos de muramil

Exemplos de peptídeos de muramil adequados para uso como adjuvantes na invenção incluem N-acetilmuramil-L-treonil-D-isoglutamina (thr-MDP), N-acetil-normuramil-L-alanil-D-isoglutamina (norMDP), e N-acetilmuramil-L-alanil-D-isoglutaminil-L-alanina-2-(1'-2'-dipalmitoil-sn-glicero-3-hidroxifosforiloxi)-etilamina MTP-PE).

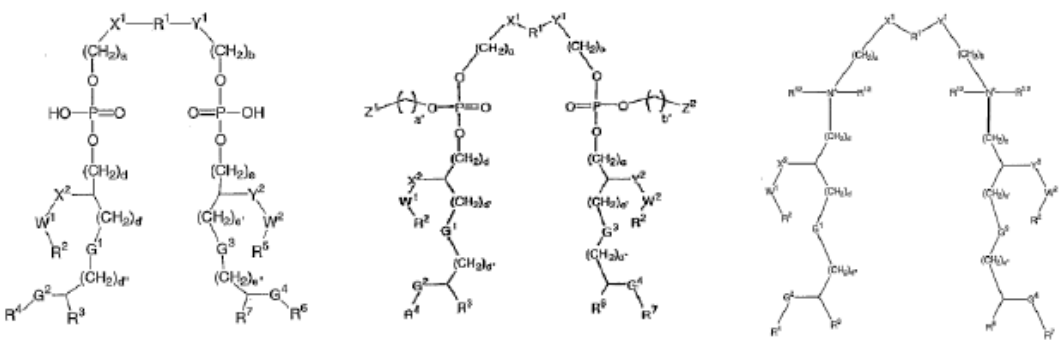
M. **Compostos de imidazoquinolona.**

Exemplos de compostos de imidazoquinolona adequados para uso como adjuvantes na invenção incluem Imiquamod ("R 837") [164,165], Resiquimod ("R 848") [166], e seus análogos e sais desses (por exemplo os sais de cloridrato). Detalhes adicionais a cerca de imidazoquinolinas imunoestimulantes podem ser encontrados nas referências 167 a 171.

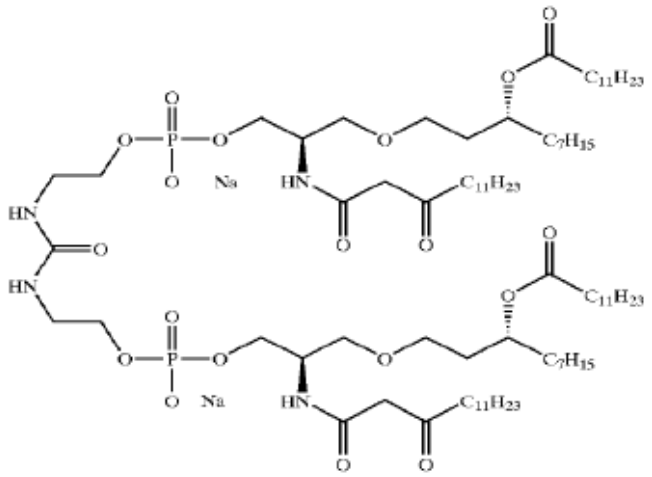
N. Uréias substituídas

Uréias substituídas úteis como adjuvantes incluem compostos de fórmula I, II ou III, ou sais desses:

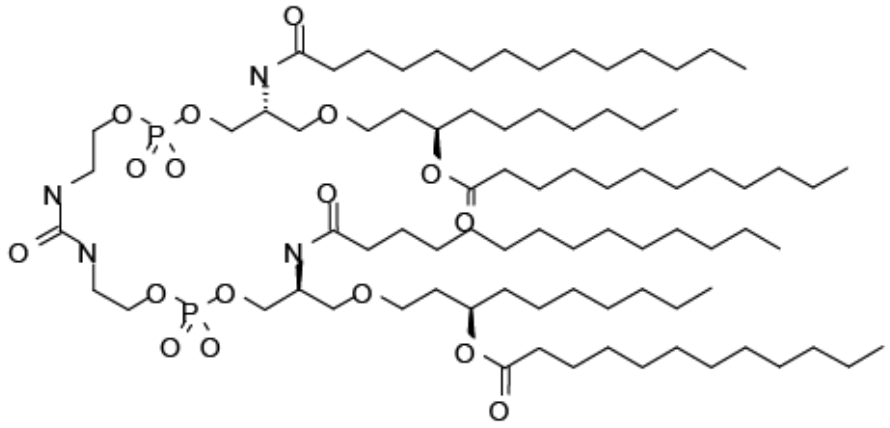
I II III



como definido na referência 172, como ‘ER 803058’, ‘ER 803732’, ‘ER 804053’, ER 804058’, ‘ER 804059’, ‘ER 804442’, ‘ER 804680’, ‘ER 804764’, ER 803022 ou ‘ER 804057’ por exemplo:



ER804057



ER-803022:

O. Adjuvantes adicinais

adjuvantes adicionais que podem ser usados com a invenção incluem:

- um derivado de aminoalquil glicosaminida fosfato, como RC 529 [173,174].

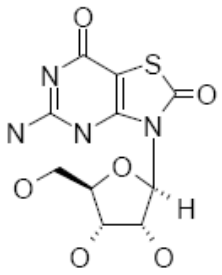
Diguanilato cíclico (‘c-di-GMP’), que foi relatado como um adjuvante útil para vacinas de *S.aureus* [175].

Um composto de tiosemicarbazona, como aqueles revelados

na referência 176. Métodos de formulação, manufatura e rastreamento por compostos ativos são também descritos na referência 176. As thiosemicarbazonas são particularmente eficazes na estimulação de células mononucleares humanas do sangue periférico para a produção de citocinas, como TNF-α.

Um composto de triptantrina, como aqueles revelados na referência 177. Métodos de formulação, manufatura e rastreamento por compostos ativos são também descritos na referência 177. As tiosemicarbazonas são particularmente eficazes na estimulação de células mononucleares humanas do sangue periférico para a produção de citocinas, como TNF-α.

- um análogo de nucleosídeo, como: (a) Isatorabina (ANA-245; 7-tia-8-oxoguanosina):



e pró-fármacos desses; (b) ANA975; (c) ANA-025-1; (d) ANA380; (e) os compostos revelados nas referências 178 a 180 Loxoribinq (7-alil-8-oxoguanosinq) [181].

- Compostos revelados na referência 182, incluindo: compostos de Acilpiperazina, compostos de Indoldiona, compostos de Tetrahidraisoquinolina (THIQ), compostos de benzociclodiona, compostos de aminoazavinil, compostos de aminobenzimidazol quinolinona (ABIQ) [183,184], compostos de

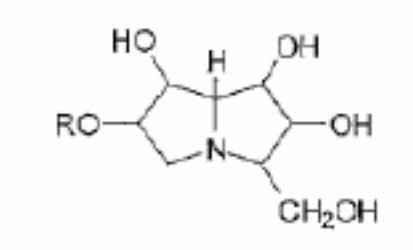
Hidraftalamida compostos compostos de Benzofenona, compostos de Isoxazol, compostos de esterol, compostos de Quinazilinona, compostos de pirrol [185], compostos de antraquinona, compostos de quinoxalina, compostos de Triazina, compostos de pirazalopirimidina, e compostos de Benzazol [186].

- Compostos que contêm lipídeos ligados a uma estrutura acíclica que contém fosfato, como o antagonista de TLR4 E5564 [187,188]:

- um polímero de polioxidônio [189,190] ou outro derivado N-oxidado de polietileno-piperazina.

- Metil inosina 5’-monofosfato (“MIMP”) [191].

Um composto polihidroxilado de pirrolizidina [192], como um que possui a fórmula:

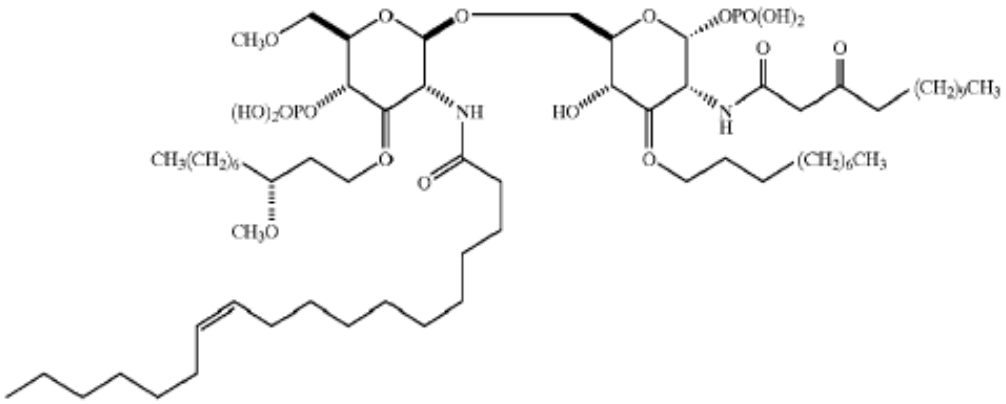


em que R é selecionado do grupo que compreende hidrogênio, grupos acil, alquil (por exemplo cicloalquil), alquenil, alquinil e aril lineares ou ramificados, não substituídos ou substituídos, saturados ou uinsaturados, ou um sal ou derivado farmaceuticamente aceitável desses. Exemplos incluem, sem limitação: casuarina, casuarina-6-α-D-glicopiranose, 3-epi-casuarina, 7-epi-casuarina, 3,7-diepi-casuarina etc.

- - um ligante de CD1d, como uma α-glicosilceramida [193-200] (por exemplo, α-galactosilceramida), α-glicosilceramidas que contêm fitosfingosina, OCH, KRN7000

[(2S,3S,4R)-1-O-(α-D-galactopiranosil)-2-(N-hexacosanoilamino)-1,3,4-octadecanotriol], CRONY-101, 3”-O-sulfo-galactosilceramida etc.

- uma gama inulina [201] ou derivado desta, como algamulina.



Combinações de adjuvantes

A invenção também pode compreender combinações de um ou mais dos adjuvantes identificados acima. Por exemplo, as seguintes composições de adjuvante podem ser usadas na - invenção: (1) uma saponina e uma emulsão óleo em água [202]; (2) uma saponina (por exemplo QS21) + um derivado não tóxico de LPS (por exemplo 3dMPL) [203]; (3) uma saponina (por exemplo QS21) + um derivado não tóxico de LPS (por exemplo 3dMPL) + um colesterol; (4) uma saponina (por exemplo QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + um esterol) [204]; (5) combinações de 3dMPL com, por exemplo, QS21 e/ou emulsões óleo em água [205]; (6) SAF, contendo 10% esqualeno, 0,4% Tween 80TM, 5% polímero de bloqueio plurônico L121, e thr-MDP, microfluidificados em uma emulsão submícron ou turbilhonados para gerar uma emulsão de maior tamanho de partícula. (7) sistema de adjuvante RibiTM (RAS), (Ribi Immunochem) contendo 2% esqualeno, 0,2% Tween 80, e um ou

mais componentes da parede celular bacteriana do grupo que consiste em monofosforilipídeo A (MPL), trehalose dimicolato (TDM), e esqueleto de parede celular (CWS), preferivelmente MPL + CWS (DetoxTM); e (8) um ou mais sais minerais (como um sal de alumínio) + um derivado não tóxico de LPS (como 3dMPL).

Outras substâncias que agem como agentes imunoestimulantes são reveladas no capítulo 7 da ref. 82.

O uso de um adjuvante de hidróxido de alumínio e/ou fosfato de alumínio é particularmente preferido, e os antígenos são geralmente adsorvidos a esses sais. Fosfato de cálcio é outro adjuvante preferido. Outras combinações de adjuvantes preferidos incluem combinações de adjuvantes Th1 e Th2 como CpG & alume ou resiquimod & alume. Uma combinação de fosfato de alumínio e 3dMPL pode ser usada.

As composições da invenção podem despertar uma resposta imune mediada por célula bem como um resposta imune humoral. Essa resposta imune induzirá preferivelmente anticorpos de longa duração (por exemplo neutralizantes) e uma imunidade mediada por célula que pode responder rapidamente após exposição ao pnuemococo.

Dois tipos de células T, células CD4 e CD8, são geralmente necessários para iniciar e/ou aumentar a imunidade mediada por célula e imunidade humoral. Células T CD8 podem expressar um co-receptor CD8 e são comumente referidas como linfócitos T citotóxicos (CTLs). Células T CD8 são capazes de reconhecer ou interagir com antígenos apresentados em moléculas MHC da Classe I.

Células T CD4 podem expressar um co-receptor CD4 e são comumente referidas como células T helper. As células T CD4

são capazes de reconhecer peptídeos antigênicos ligados a moléculas MHC classe II. Após interação com uma molécula MHC classe II, as células CD4 podem secretar fatores como citocinas. Essas citocinas secretadas podem ativar células B, células T citotóxicas, macrófagos, e outras células que participam em uma resposta imune. Células T helper ou células CD4+ também podem ser divididas em dois subconjuntos funcionalmente distintos: fenótipo TH1 e fenótipo TH2 que diferem em sal citocina e função efetora.

Células TH1 ativadas aumentam a imunidade celular (incluindo um aumento na produção de CTL antígeno-específico) e são portanto de valor particular na resposta a infecções intracelulares. As células TH1 ativadas podem secretar um ou mais de IL-2, IFN-γ, e TNF-β. Uma resposta imune de TH1 pode resultar em reações inflamatórias locais por macrófagos de ativação, células NK (*natural killer*), e células T CD8 citotóxicas (CTLs). Uma resposta imune de TH1 também pode agir para expandir a resposta imune por estimulação do crescimento de células B e T com IL-12. As células B estimuladas com TH1 podem secretar IgG2a.

As células TH2 ativadas aumentam a produção de anticorpo e são portanto de valor na resposta a infecções extracelulares. As células TH2 ativadas podem secretar um ou mais de IL-4, IL-5, IL-6, e IL 10. Uma resposta imune de TH2 pode resultar na produção de IgG1, IgE, IgA e células B de memória para futura proteção.

Uma resposta imune aumentada pode incluir um ou mais de uma resposta imune de TH1 e uma resposta imune de TH2 aumentada.

Uma resposta imune de TH1 pode incluir um ou mais de um

aumento em CTLs, um aumento em uma ou mais das citocinas associadas com uma resposta imune de TH1 (como IL-2, IFN-γ, e TNF-β), um aumento em macrófagos ativados, um aumento na atividade de NK, ou um aumento na produção de IgG2a. Preferivelmente, a resposta imune de TH1 aumentada incluirá um aumento na produção de IgG2a.

Uma resposta imune de TH1 pode ser desperta com o uso de um adjuvante de TH1. Um adjuvante de TH1 despertará geralmente níveis aumentados de produção de IgG2a em relação à imunização do antígeno sem adjuvante. Adjuvantes TH1 adequados para uso na invenção podem incluir, por exemplo, formulações de saponina, virossomos e partículas vírus-*like*, derivados não tóxicos de lipopolissacarídeo enterobacteriano (LPS), oligonucleotídeos imunoestimulantes. Os oligonucleotídeos imunoestimulantes, como oligonucleotídeos que contêm um motivo CpG, são adjuvantes TH1 preferidos para uso na invenção.

Uma resposta imune de TH2 pode incluir um ou mais de um aumento em uma ou mais das citocinas associadas com uma resposta imune de TH2 (como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), ou um aumento na produção de IgG1, IgE, IgA e células B de memória. Preferivelmente, a resposta imune de TH2 aumentada incluirá um aumento na produção de IgG1.

Uma resposta imune de TH2 pode ser ser desperta com o uso de um adjuvante de TH2. Um adjuvante de TH2 despertará geralmente níveis aumentados de produção de IgG1 em relação à imunização do antígeno sem adjuvante. Adjuvantes TH2 adequados para uso na invenção incluem, por exemplo, composições que contêm mineral, emulsões oleosas, e toxinas de ribosilação de ADP e derivados desintoxicados desses. As

composições que contêm mineral, como sais de alumínio são adjuvantes TH2 preferidos para uso na invenção.

Preferivelmente, a invenção inclui uma composição que compreende uma combinação de um adjuvante TH1 e um adjuvante TH2. Preferivelmente, tal composição desperta uma resposta aumentada de TH1 e uma resposta aumentada TH2, ou seja, um aumento na produção de IgG1 e IgG2a em relação à imunização sem um adjuvante. Ainda mais preferivelmente, a composição que compreende uma combinação de um adjuvante TH1 e um TH2 desperta uma resposta imune aumentada de TH1 e/ou resposta imune aumentada de TH2 em relação à imunização sem um adjuvante único (ou seja, em relação à imunização com um adjuvante TH1 isoladamente ou imunização com um adjuvante TH2 TH2).

A resposta imune pode ser uma ou ambas de uma resposta imune de TH1 e uma resposta de TH2. Preferivelmente, a resposta imune fornece uma ou ambas de uma resposta aumentada de TH1 e uma resposta aumentada de TH2.

A resposta imune aumentada pode ser uma ou ambas de uma resposta imune sistêmica e mucosa. Preferivelmente, a resposta imune fornece uma ou ambas de uma resposta imune aumentada sistêmica e uma resposta imune aumentada mucosa. Preferivelmente a resposta imune mucosa é uma resposta imune de TH2. Preferivelmente, a resposta imune mucosa inclui um aumento na produção de IgA.

As infecções por *S.aureus* podem afetar várias áreas do corpo e assim as composições da invenção pode ser preparada em várias formas. Por exemplo, as composições podem ser preparadas como injetáveis, como soluções ou suspensões líquidas. Formas sólidas adequadas para solução, ou

suspensão, em veículos líquidos antes da injeção também podem ser preparadas (por exemplo uma composição liofilizada ou uma composição seca de congelamento por spray). A composição pode ser preparada para administração tópica, por exemplo, como uma pomada, creme ou pó. A composição pode ser preparada para administração oral, por exemplo, como um comprimido ou cápsula, ou como um xarope (opcionalmente flavorizado). A composição pode ser preparada para administração pulmonar, por exemplo, como um inalador, com o uso de um pó fino ou um spray. A composição pode ser preparada como um supositório ou pessário. A composição pode ser preparada para administração nasal, aural ou ocular, por exemplo, como gotas. A composição pode estar em forma de kit, projetado de modo que uma composição combinada é reconstituída logo antes da administração a um paciente. Tais kits podem compreender um ou mais antígenos em forma líquida e um ou mais antígenos liofilizados.

Quando a composição deve ser preparada extemporaneamente antes do uso (por exemplo, quando um componente é apresentado em forma liofilizada) e é apresentado como um kit, o kit pode compreender dois frascos, ou ele pode compreender uma seringa já preenchida e um frasco, com o conteúdo da seringa sendo usado para reativar os conteúdos do frasco antes da injeção.

As composições imunogênicas usadas como vacinas compreendem uma quantidade imunologicamente eficaz de antígenos, bem como quaisquer outros dos componentes, como necessário. Por ` quantidade imunologicamente eficaz’, entende-se que a administração daquela quantidade a um indivíduo, em uma dose única ou como parte de uma série, é

eficaz para tratamento ou prevenção. Essa quantidade varia dependendo da saúde e condição física do indivíduo a ser tratado, idade, do grupo taxonômico do indivíduo a ser tratado (por exemplo, primata não humano, primata, etc.), da capacidade do sistema imune do indivíduo de sintetizar anticorpos, do grau de proteção desejado, da formulação da vacina, da avaliação da situação pelo médico que realiza o tratamento e de outros fatores relevantes. Espera-se que a quantidade esteja em uma escala relativamente ampla que possa ser determinada através de experimentos rotineiros. Quando mais de um antígeno é incluído na composição, então dois antígenos podem estar presentes na mesmas dose ou em diferentes doses.

Como acima mencionado, a composição pode incluir um agente de proteção da temperatura, e este componente pode ser particularmente útil em composições com adjuvante (particularmente aquelas que contêm um adjuvante mineral, como um sal de alumínio). Como descrito na referência 206, um agente de proteção da temperatura líquido pode ser adicionado a uma composição de vacina aquosa para diminuir seu ponto de congelamento, por exemplo, para reduzir o ponto de congelamento a abaixo de 0°C. Portanto, a composição pode ser estocada abaixo de 0°C, mas acima de seu ponto de congelamento, para inibir quebra térmica. O agente de proteção da temperatura também permite o congelamento da composição enquanto protege os adjuvantes de sal mineral contra aglomeração ou sedimentação depois do congelamento e descongelamento, e também podem proteger a composição em temperaturas elevadas, por exemplo, acima de 40°C. Uma vacina aquosa de início e o agente de proteção da temperatura

líquido podem ser misturados de modo que o agente de proteção da temperatura líquido forma de 1-80% por volume da mistura final. agentes de proteção da temperatura adequados devem ser seguros para administração humana, prontamente miscíveis/solúveis em água, e não devem danificar outros componentes (por exemplo, antígeno e adjuvante) na composição. Exemplos incluem glicerina, propileno glicol, e/ou polietileno glicol (PEG). PEGs adequados podem ter um peso molecular médio que varia de 200-20.000 Da. Em uma modalidade preferida, o polietileno glicol pode ter um peso molecular médio de cerca de 300 Da ('PEG-300').

A invenção fornece uma composição imunogênica que compreende: (i) um ou mais antígenos selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupo de antígenos; e (ii) um agente de proteção da temperatura. Essa composição pode ser formada por mistura de (i) uma composição aquosa que compreende um ou mais antígenos selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupo de antígenos, com (ii) um agente de proteção da temperatura. A mistura pode ser então estocada, por exemplo, abaixo de 0°C, de 0-20°C, de 20-35°C, de 35-55°C, ou mais. Ela pode ser estocada em forma líquida ou congelada. A mistura pode ser liofilizada. A composição pode ser alternativamente formada por mistura de (i) uma composição seca que compreende um ou mais antígenos selecionados do primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupo de antígenos, com (ii) uma composição líquida que compreende o agente de proteção da temperatura. Assim, o componente (ii) pode ser usado para reconstituir o componente (i).

Métodos de tratamento, e administração da vacina

A invenção também fornece um método para aumentar uma

resposta imune em um mamífero que compreende a etapa de administração de uma quantidade eficaz de uma composição da invenção. A resposta imune é preferivelmente protetora e preferivelmente envolve anticorpos e/ou imunidade mediada por célula. O método pode despertar uma resposta de reforço.

A invenção também fornece pelo menos dois antígenos da invenção para uso combinado como um medicamento, por exemplo, para uso em desperat uma resposta imune em um mamífero.

A invenção também fornece o uso de pelo menos dois antígenos da invenção na manufatura de um medicamento para despertar uma resposta imune em um mamífero.

Por despertar uma resposta imune no mamífero por esses usos e métodos, o mamífero pode ser protegido contra infecções por *S.aureus*, incluindo uma infecção hospitalar. Mais particularmente, o mamífero pode ser protegido contra uma infecção cutânea, pneumonia, meningite, osteomielite, endocardite, síndrome de choque tóxico, e/ou septicemia.

A invenção também fornece um kit que compreende um primeiro componente e um segundo componente em que nem o primeiro componente nem o segundo componente é uma composição da invenção como acima descrito, mas em que o primeiro componente e o segundo componente podem ser combinados para fornecer uma composição da invenção como acima descrito. O kit também pode incluir um terceiro componente que compreende um ou mais dos seguintes: instruções, seringa ou outro dispositivo de liberação, adjuvante, ou solução de formulação farmaceuticamente aceitável.

A invenção também fornece um dispositivo de liberação pré-preenchido com uma composição imunogênica da invenção.

O mamífero é preferivelmente um humano. Quando a vacina

é para uso profilático, o humano é preferivelmente uma criança (por exemplo, um bebê) ou um adolescente; quando a vacina é para uso terapêutico, o humano é preferivelmente um adolescente ou um adulto. Uma vacina para crianças também pode ser administrada a adultos, por exemplo, para avaliar a segurança, dosagem, imunogenicidade etc. Outros mamíferos que podem ser imunizados de acordo com a invenção são vacas, cães, cavalos, e porcos.

Um meio de checar a eficácia do tratamento terapêutico envolve o monitoramento da infecção por *S.aureus* depois da administração das composições da invenção. Um modo de checar a eficácia do tratamento profilático envolve o monitoramento das respostas imunes, sistemicamente (como o monitoramento do nível de produção de IgG1 e IgG2a) e/ou mucosamente (como o monitoramento do nível de produção de IgA), contra os antígenos na composições da invenção depois da administração da composição. Tipicamente, as respostas de anticorpo sérico específicas para antígeno são determinadas após imunização mas antes do ataque enquanto as respostas de anticorpo mucoso específicas para antígeno são determinadas após imunização e após o ataque.

Outro modo de avaliar a imunogenicidade das composições da presente invenção é a expressão das proteínas recombinantemente para rastrear soro do paciente ou secreções mucosas por *immunoblot* e/ou microarranjos. Uma reação positiva entre a proteína e a amostra do paciente indica que o paciente formou uma resposta imune à proteína em questão. Esse método também pode ser usado para identificar antígenos imunodominantes e/ou epitopos nos antígenos.

A eficácia das composições de vacina também pode ser determinada *in vivo* por ataque de modelos animais de infecção por *S.aureus*, por exemplo, porquinhos da Índia ou camundongos, com as composições da vacina. Em particular, há três modelos animais úteis para o estudo de doença infecciosa por *S.aureus*, ou seja: (i) o modelo de abscesso de murídeo [207], (ii) o modelo de infecção letal de murídeo [207] e (iii) o modelo de pneumonia de murídeo [208]. O modelo de abscesso refere-se a abscessos em rins de camundongo após ataque intravenoso. O modelo de infecção letal refere-se ao número de camundongos que sobrevivem depois de serem infectados por uma dose normalmente letal de *S.aureus* pela via intravenosa ou intraperitoneal. O modelo de pneumonia também refere-se à taxa de sobrevivência, mas usa infecção intranasal. Uma vacina útil pode ser eficaz em um ou mais desses modelos. Por exemplo, para algumas situações clínicas pode ser desejável proteger contra pneumonia, sem a necessidade de prevenir a disseminação hematológica ou promover opsonização; em outras situações o principal desejo pode ser a prevenção de disseminação hematológica. Diferentes antígenos, e diferentes combinações de antígeno, podem contribuir para diferentes aspectos de uma vacina eficaz.

As composições da invenção serão geralmente administradas diretamente a um paciente. A liberação direta pode ser realizada por injeção parenteral (por exemplo, subcutânea, intraperitoneal, intravenosa, intramuscular, ou ao espaço intersticial de um tecido), ou por administração mucosa, como por administração retal, oral (por exemplo comprimido, spray), vaginal, tópica, transdérmica ou

transmucosa, intranasal, ocular, aural, pulmonar ou outra administração mucosa.

A invenção pode ser usada para despertar imunidade sistêmica e/ou mucosa, preferivelmente para despertar uma imunidade sistêmica e/ou mucosa aumentada.

Preferivelmente a imunidade sistêmica e/ou mucosa aumentada é refletida em uma resposta imune aumentada de TH1 e/ou TH2. Preferivelmente, a resposta imune aumentada inclui um aumento na produção de IgG1 e/ou IgG2a e/ou IgA.

A dosagem pode ser por um um esquema de dose única ou um esquema de doses múltiplas. Doses múltiplas podem ser usadas em um esquema de imunização primária e/ou em um esquema de imunização de reforço. Em um esquema de doses múltiplas, as várias doses podem ser dadas pela mesma via ou por vias diferentes, por exemplo, uma dose inicial parenteral e um reforço mucoso, uma dose inicial mucosa e um reforço parenteral etc. As doses múltiplas serão tipicamente administradas com intervalo de pelo menos 1 semana (por exemplo, cerca de 2 semanas, cerca de 3 semanas, cerca de 4 semanas, cerca de 6 semanas, cerca de 8 semanas, cerca de 10 semanas, cerca de 12 semanas, cerca de 16 semanas etc.).

As vacinas preparadas de acordo com a invenção podem ser usadas para tratar tanto crianças quanto adultos. Assim, o paciente pode ter menos que 1 ano de idade, 1-5 anos de idade, 5-15 anos de idade, 15-55 anos de idade, ou pelo menos 55 anos de idade. Pacientes preferidos para receber as vacinas são os pacientes idosos (por exemplo >50 anos de idade, >60 anos de idade, e preferivelmente >65 anos), os jovens (por exemplo, <5 anos de idade), pacientes hospitalizados, profissionais da área de saúde, do serviço

militar e forças armadas, mulheres grávidas, os doentes crônicos ou pacientes imunodeficientes. Entretanto, as vacinas não adequadas apenas para esses grupos, e podem ser usadas mais geralmente na população.

As vacinas não são adequadas apenas para esses grupos, no entanto, e podem ser usadas mais geralmente na população.

As vacinas produzidas pela invenção podem ser administradas a pacientes substancialmente ao mesmo tempo que (por exemplo, durante a mesma consulta ao médico ou visita a um profissional de saúde ou centro de vacinação) que outras vacinas, por exemplo, ao mesmo tempo que a vacina de influenza, vacina de sarampo, vacina de caxumba, vacina de rubéola, vacina MMR, vacina de varicela, vacina de MMRV, vacina de difteria, vacina de tétano, vacina de pertussis, vacina DTP, vacina conjugada de *H. influenzae* tipo b, uma vacina de poliovírus inativada, uma vacina de vírus da hepatite B, um vacina meningocócica conjugada (como uma vacina tetravalente A-C-W135-Y), uma vacina de vírus sincicial respiratório, uma vacina conjugada pneumocócica etc. vacinas não estafilocócicas adicionais adequadas para coadministração podem incluir um ou mais antígenos listados nas páginas 33-46 da referência 51.

Imunização com ácido nucleico

As composições imunogênicas acima descritas incluem antígenos de polipeptídeo de *S.aureus*. em todos os casos, no entanto, os antígenos de polipeptídeo podem ser substituídos por ácidos nucleicos (tipicamente DNA) que codificam aqueles polipeptídeos, para gerar composições, métodos e usos baseados em imunização com ácido nucleico. A imunização com ácido nucleico é agora um campo desenvolvido (por exemplo,

veja as referências 209 a 216 etc.).

O ácido nucleico que codifica o immunógeno é expresso *in vivo* depois da liberação a um paciente e o immunógeno expresso então estimula o sistema imune. O ingrediente ativo tomará tipicamente a forma de um vetor de ácido nucleico que compreende: (i) um promotor; (ii) uma sequência que codifica o immunógeno, operacionalmente ligada ao promotor; e opcionalmente (iii) um marcador selecionável. Vetores preferidos podem também compreender (iv) uma origem de replicação; e (v) um terminador de transcrição *downstream* e operacionalmente ligado a (ii). Em geral, (i) & (v) será eucariótico (iii) & (iv) será procariótico.

Promotores preferidos são promotores virais, por exemplo, de citomegalovírus (CMV). O vetor também pode incluir sequências reguladoras de transcrição (por exemplo, intensificadores) além do promotor e que interage funcionalmente com o promotor. Vetores preferidos incluem o intensificador/promotor de CMV imediato-precoce, e vetores mais preferidos também incluem íntron A de CMV. O promotor é operacionalmente ligado a uma sequência *downstream* que codifica um imunógeno, de modo que a expressão da sequência que codifica imunógeno está sob o controle do promotor.

Quando um marcador é usado, ele funciona preferivelmente em um hospedeiro microbiano (por exemplo, em um procariota, em uma bactéria, em uma levedura). O marcador é preferivelmente um marcador selecionável procariótico (por exemplo, transcrito sob o controle de um promotor procarióotico). Para conveniência, marcadores típicos são genes de resistência a antibióticos.

O vetor da invenção é preferivelmente um vetor episssomal

autonomamente replicável ou extracromossômico, como um plasmídeo.

O vetor da invenção compreende preferivelmente uma origem de replicação. É preferível que a origem de replicação seja ativa em procariotas mas não em eucariotas.

Os vetores preferidos assim incluem um marcador procariótico para seleção do vetor, uma origem de replicação procariótica, mas um promotor eucariótico para dirigir a transcrição da sequência que codifica o imunógeno. Os vetores portanto (a) serão amplificados e selecionados em hospedeiros procarióticos sem expressão de polipeptídeo, mas (b) serão expressos em hospedeiros eucarióticos sem serem amplificados. Este arranjo é ideal para vetores de imunização de ácido nucleico.

O vetor da invenção pode compreender uma sequência terminadora de transcrição eucariótica *downstream* da sequência codificadora. Essa pode aumentar os níveis de transcrição. Quando a sequência codificadora não tem a sua própria, o vetor da invenção preferivelmente compreende uma sequências de poliadenilação. Uma sequência de poliadenilação preferida é do hormônio de crescimento bovino.

O vetor da invenção pode compreender um sítio de clonagem múltipla.

Além de sequências que codificam o imunógeno e um marcador, o vetor pode compreender uma segunda sequência codificadora eucariótica. O vetor também pode compreender um IRES abaixo da referida segunda sequência a fim de permitir a tradução de um segundo polipeptídeo eucariótico pelo mesmo transcrito que o imunógeno. Alternativamente, a

sequência codificadora do imunógeno pode estar abaixo de um IRES.

O vetor da invenção pode compreender motivos CpG não metilados, por exemplo, sequências de DNA não metiladas que possuem em comum uma citosina precedendo uma guanosina, flanqueada por duas purinas 5’ e duas pirimidinas 3’. Em sua forma não metilada, foi demonstrado que esses motivos de DNA são estimuladores potentes de vários tipos de célula imunológicas.

Os vetores podem ser liberados de forma direcionada. Técnicas de liberação de DNA mediada por receptor são descritas, por exemplo, nas referências 217 a 222. Composições terapêuticas que contêm um ácido nucléico são administradas em uma faixa de cerca de 100 ng até cerca de 200 mg de DNA para administração local em um protocolo de terapia gênica. Faixas de concentração de cerca de 500 ng até cerca de 50 mg, cerca de 1 μg até cerca de 2 mg, cerca de 5 μg até cerca de 500 μg, e de cerca de 20 μg até cerca de 100 μg de DNA também podem ser usadas durante um protocolo de terapia gênica. Fatores como o método de ação (por exemplo, para aumento ou inibição dos níveis do produto gênico codificado) e a eficácia de transformação e expressão são considerações que afetarão a dosagem necessária para a eficácia final. Quando se deseja uma maior expressão em detrimento de uma área maior de tecido, quantidades maiores de vetor ou as mesmas quantidades re-administradas em um protocolo de administrações sucessivas ou várias administrações em diferentes porções de tecido adjacentes ou próximas podem ser necessárias para efetuar um resultado terapêutico final positivo. Em todos os casos, a

experimentação de rotina em testes clínicos determinará as faixas específicas para um efeito terapêutico ótimo.

Os vetores podem ser liberados usando veículos de liberação de genes. O veículo de liberação de genes pode ser de origem viral ou não viral (veja geralmente as referências 223 a 226).

Vetores de base viral para liberação de um ácido nucléico desejado e a expressão em uma célula desejada são bem conhecidos na técnica. Veículos de base viral exemplares incluem, sem limitação, retrovírus recombinantes (por exemplo, referências 227 a 237), vetores baseados em alfavírus (por exemplo, vetores de vírus Sindbis, vírus Semliki Forest (ATCC VR-67; ATCC VR-1247), vírus Ross River (ATCC VR-373; ATCC VR-1246) e vírus da encefalite eqüina venezuelana (ATCC VR-923; ATCC VR-1250; ATCC VR 1249; ATCC VR-532); híbridos ou quimeras desses vírus também podem ser usados), vetores de poxvírus (por exemplo, vírus da vacínia, vírus da bouba aviária, *canarypox*, vírus da vacínia de Ankara modificado etc.), vetores de adenovírus e vetores de vírus adeno-associado (AAV) (por exemplo, veja as referências 238 a 243). A administração de DNA ligado a adenovírus mortos [244] também pode ser empregada.

Veículos e métodos de liberação não viral também podem ser empregados, incluindo, sem limitação, DNA policatiônico condensado ligado ou não ligado ao adenovírus morto isoladamente [por exemplo, 244], DNA ligado ao ligante [245], células de veículos de liberação de célula eucariótica [por exemplo, referências 246 a 250] e neutralização de carga nucléica ou fusão com membranas celulares. DNA *naked* também pode ser empregado. Métodos

exemplares de introdução de DNA *naked* são descritos nas referências 251 e 252. Lipossomos (por exemplo, imunolipossomos) que podem atuar como veículos de liberação de genes são descritos nas referências 253 a 257. Abordagens adicionais são descritas nas referências 258 e 259.

Liberação não viral adicional adequada para uso inclui sistemas de liberação mecânica como a abordagem descrita na referência 259. Além disso, a sequência codificadora e o produto da expressão desta podem ser liberados por meio de deposição de materiais de hidrogel fotopolimerizado ou com o uso de radiação ionizante [por exemplo, referências 260 e 261]. Outros métodos convencionais para liberação gênica que podem ser usados para a liberação da sequência codificadora incluem, por exemplo, o uso de arma manual de partícula de transferência gênica [262] ou uso de radiação ionizante para ativação dos genes transferidos [260 e 261].

A liberação de DNA usando micropartículas PLG {poli(lactida-co-glicolida)} é um método particularmente preferido, por exemplo, por adsorção às micropartículas, que são opcionalmente tratadas para terem uma superfície carregada negativamente (por exemplo, tratadas com SDS) ou uma superfície carregada positivamente (por exemplo, tratadas com um detergente catiônico, por exemplo, CTAB).

S.epidermidis

Embora a invenção seja focada em *S.aureus*, os inventores também perceberam que os antígenos sta006 e sta011 têm homólogos em *S.epidermidis*. Por exemplo, Id. de Seq. N°: 234 é a 'proteína de ligação, de transportador de cassete de ligação de ATP da superfamília de ferro (Fe+3) ABC' da cepa de *S.epidermidis* M23864:W1, com 73% de identidade ao Id. de

Seq. N°: 42 (sta006), e Id. de Seq. N°: 235 é a 'lipoproteína suposta' da cepa RP62A de *S.epidermidis*, com 67% de identidade ao Id. de Seq. N°: 47 (sta011).

S.epidermidis é comumente presente em pele humana e pode, algumas vezes, causar doença. A infecção é comumente associada com dispositivos médicos, como cateteres, e é uma causa de infecções hospitalares. Os resultados aqui revelados para sta006 e sta011 contra *S.aureus* sugerem que as proteínas homólogas em *S.epidermidis* podem ser úteis para imunização contra este patógeno.

A invenção fornece uma composição imunogênica que compreende:

(i) um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 234; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos 'n' aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 234, em que 'n' é 7 ou mais (por exemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais); e/ou

(ii) um polipeptídeo que compreende uma sequência de aminoácidos: (a) que possui 50% ou mais de identidade (por exemplo 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% ou mais) ao Id. de Seq. N°: 235; e/ou (b) que compreende um fragmento de pelo menos 'n' aminoácidos consecutivos de Id. de Seq. N°: 235, em que 'n' é 7 ou mais (por exemplo 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 ou mais).

A composição também pode incluir um adjuvante. Essas

composições são particularmente úteis para imunização de um mamífero (que incluem um ser humano) contra infecção por *S.epidermidis*.

Fragmentos preferidos de (b) compreendem um epitopo de Id. de Seq. N°: 234 ou 235, respectivamente. Outros fragmentos preferidos são desprovidos de um ou mais aminoácidos (por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal C e/ou um ou mais aminoácidos (por exemplo 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25 ou mais) do terminal N de Id. de Seq. N°: 234/235 enquanto retém pelo menos um epitopo de Id. de Seq. N°: 234/235.

Mais geralmente, a invenção fornece o uso do homólogo de sta006 e/ou sta011 de qualquer espécie de *Staphylococcus* para imunização de um mamífero contra aquela espécie.

Anticorpos

Anticorpos contra antígenos de *S.aureus* podem ser usados para imunização passiva. Dessa forma, a invenção fornece um anticorpo que é específico para um antígeno no primeiro, segundo, terceiro ou quarto grupos de antígenos. A invenção também fornece o uso desses anticorpos em terapia. A invenção também fornece o uso desses anticorpos na fabricação de um medicamento. A invenção também fornece um método para o tratamento de um mamífero que compreende a etapa de administração de uma quantidade eficaz de um anticorpo da invenção. Como descrito acima para composições imunogênicas, esses métodos e usos permitem que um mamífero seja protegido contra infecção por *S.aureus*.

O termo "anticorpo" inclui moléculas intactas de imunoglobulina, bem como fragmentos destas, que são capazes de se ligar a um antígeno. Esses incluem moléculas de

anticorpo híbrido (quimérico) [263, 264]; fragmentos $F(ab')_2$ e F(ab) e moléculas Fv; heterodímeros não covalentes [265, 266]; moléculas de Fv de cadeia única (sFv) [267]; construções diméricas e triméricas de fragmento de anticorpo; *minibodies* [268, 269]; moléculas de anticorpo humanizado [270-272]; e quaisquer fragmentos funcionais obtidos a partir dessas moléculas, bem como anticorpos obtidos por meio de processos não convencionais como, por exemplo, apresentação em fago. Preferivelmente, os anticorpos são anticorpos monoclonais. Métodos de obtenção de anticorpos monoclonais são bem conhecidos na técnica. Anticorpos humanizados ou totalmente humanos são preferidos.

Geral

A prática da presente invenção empregará, a menos que indicado de forma diferente, métodos convencionais de química, bioquímica, biologia molecular, imunologia e farmacologia, dentro dos conhecimentos da técnica. Essas técnicas são explicadas em sua totalidade na literatura. Veja, por exemplo, as referências 273-280 etc.

A numeração "GI" é usada acima. Um número GI, ou "Identificador GenInfo", é uma série de dígitos atribuídos consecutivamente a cada registro de sequência processado pelo NCBI quando são adicionadas sequências às suas bases de dados. O número GI não tem qualquer semelhança com o número de acesso do registro da sequência. Quando uma sequência é atualizada (por exemplo, para correção, ou para adicionar mais anotações ou informações), ela então recebe um novo número GI. Dessa forma, a sequência associada a certo número GI nunca é alterada.

Quando a invenção se refere a um "epitopo", esse

epitopo pode ser um epitopo de célula B e/ou um epitopo de célula T. Esses epitopos podem ser identificados empiricamente (por exemplo, usando PEPSCAN [281, 282] ou métodos similares), ou podem ser previstos (por exemplo, usando o índice antigênico de Jameson-Wolf [283], abordagens baseadas em matriz [284], MAPITOPE [285], TEPITOPE [286, 287], redes neurais [288], OptiMer e EpiMer [289, 290], ADEPT [291], Tsites [292], hidrofilicidade [293], índice antigênico [294] ou os métodos revelados nas referências 295-299 etc.). Epitopos são as partes de um antígeno que são reconhecidas e se ligam aos sítios de ligação de antígeno de anticorpos ou receptores de célula T, e também podem ser denominados “determinantes antigênicos”.

Quando um “domínio” de antígeno é omitido, isso pode envolver a omissão de um peptídeo sinalizador, de um domínio citoplasmático, de um domínio transmembrana, de um domínio extracelular etc.

O termo “que compreende” engloba “que inclui”, bem como “que consiste”, por exemplo, uma composição “que compreende” X pode consistir exclusivamente em X ou pode incluir algo adicional, por exemplo, X + Y.

O termo “cerca de” em relação a um valor numérico x significa, por exemplo, x ± 10%.

Referências a uma percentagem de identidade de sequência entre duas sequências de aminoácidos significam que, quando alinhadas, aquela percentagem de aminoácidos é a mesma na comparação das duas sequências. Esse alinhamento e o percentual de homologia ou identidade de sequência podem ser determinados com o uso de programas de computador conhecidos na técnica, por exemplo, aqueles descritos na

seção 7.7.18 da referência 300. Um alinhamento preferido é determinado pelo algoritmo de pesquisa de homologia de Smith-Waterman usando uma pesquisa de afinidade de gap com uma penalidade de lacuna aberta (*gap open*) de 12 e uma penalidade de extensão de lacuna de 2, matriz BLOSUM de 62. O algoritmo de pesquisa de homologia de Smith-Waterman é revelado na referência 301.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra contagens bacterianas (Log cfu/ml) após ataque de camundongos previamente imunizados com os antígenos indicados.

As Figuras 2 a 4 mostram sobrevida (%) após ataque de camundongos previamente imunizados com várias misturas de antígenos ao longo de 14 dias. Na Figura 2, os seis grupos de SA-10-a são, de cima para baixo no 14° dia: grupos (i), (iii) e (iv) juntos, (ii), IsdB, e depois o controle negativo. Na Figura 3, os seis grupos de SA-10-a são, de cima para baixo no 14° dia: grupos (i), (iii) e (iv) juntos, (ii), IsdB, e depois o controle negativo. Na Figura 3, os seis grupos de SA-10-b são, de cima para baixo no 14° dia: grupos (iii), (i), (iv), (ii) e IsdB juntos, e depois o controle negativo. Na Figura 4, os seis grupos de SA-14 são, de cima para baixo no 14° dia: grupos (iv), (ii), (i), (iii), controle negativo e IsdB.

A Figura 5 mostra dados coletados sobre a sobrevida de camundongos de quatro experimentos diferentes após ataque de camundongos previamente imunizados com várias composições (controle negativo de PBS; antígeno IsdB; e combinações de antígenos “Combo-1” e “Combo-2” da invenção). Os símbolos individuais mostram a duração da sobrevida de camundongos

individuais; a barra horizontal para cada grupo mostra a duração mediana da sobrevida; os números de percentagens são de sobrevida 14 dias após ataque; e os valores p no topo são comparações de Teste t das durações medianas da sobrevida entre grupos.

A Figura 6 mostra o número de unidades formadoras de colônia (cfu) em rins de camundongo após infecção com 9 X 10^6 cfu de cepa de Newman no modelo de abscesso. As barras horizontais são médias por grupo, e o número abaixo de cada grupo é a redução log em relação ao grupo de controle de PBS.

A Figura 7 mostra a contagem bacteriana (log CFU/ml) em rins de camundongos em um experimento de modelo de abscesso. Os camundongos foram atacados com as seguintes cepas: (A) MW2; (B) LAC; (C) Staph19; ou (D) MU50. Cada ponto é um animal individual e a barra mostra a contagem mediana por grupo. Os camundongos foram imunizados como mostrado no rótulo do eixo x.

A Figura 8 mostra a formação de oligômeros de Sta011 na presença de concentrações crescentes de íons de Ca^{++}. Os números indicam concentrações em mM, e um * indica a presença de 50 mM de EDTA.

A Figura 9 mostra titulações de IgG contra: (A) EsxAB (B) Sta006 (C) Hla-H35L (D) Sta011. Cada gráfico possui três grupos, com um par de barras por grupo. A barra à direita em um par mostra IgG pré-imune e a barra à esquerda mostra IgG pós-imune. Os três grupos são as composições usadas para imunização e, da esquerda para a direita, são: controle negativo de adjuvante isoladamente; a combinação Combo1; e o antígeno relevante isoladamente.

A Figura 10 mostra valores de contagens bacterianas (log CFU/ml) em camundongos após ataque com as cepas indicadas. Cada ponto é um animal individual e a barra mostra a CFU mediana. O valor P abaixo das colunas IsdB e Combo é uma comparação contra o controle apenas de adjuvante.

A Figura 11 mostra a área de abscessos (mm^2) em camundongos após ataque com a cepa de Newman.

A Figura 12 mostra dias de sobrevida de camundongos após ataque com quatro cepas diferentes: cepas Newman (○), ST-80 (□), USA300-FPR3757 (Δ) ou USA300-Lac (x). Cada ponto é um animal individual, a barra mostra a sobrevida mediana, e o número do cabeçalho mostra o % de animais que sobrevivem após 15 dias. Os camundongos receberam adjuvante de hidróxido de alumínio isoladamente, IsdB ou Combo1.

A Figura 13 mostra a sobrevida mediana (dias) de camundongos após ataque. Os camundongos foram imunizados com os antígenos indicados no eixo X. Cada ponto é um animal individual e a barra mostra a sobrevida mediana. Os números do cabeçalho mostram o % de animais que sobrevivem após 15 dias.

MODOS PARA REALIZAÇÃO DA INVENÇÃO

Seleção de antígeno

As proteínas de *S. aureus* foram selecionadas para uso como componentes de vacina com base em vários critérios.

IsdA é uma proteína de superfície envolvida na captação de ferro. Ela é detectável com um peso molecular elevado (> 250 kDa) em *imunoblots* de lisados de célula inteira e frações da parede celular de *S. aureus*. Além disso, anticorpos anti-IsdA marcados revelaram estruturas extracelulares. Essas estruturas foram observadas em diversas de condições

crescimento e infecção, incluindo condições ferro-positivas (em que a expressão de IsdA supostamente está suprimida). As estruturas possuem uma cauda com até 4 µm de comprimento, com uma orientação paralela típica à superfície da célula mamífera. Foi observado que estruturas destacadas IsdA-positivas aderem na superfície de células epiteliais, mas perdem a localização da junção celular. A interação epitélios/bactérias pode estimular a expressão das estruturas. Além disso, os inventores descobriram que IsdA está bem conservadas entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas; veja abaixo) oferecendo, dessa forma, proteção através de uma população ampla de cepas circulantes. A captação de ferro é importante para virulência e, portanto, a proteína provavelmente está disponível para ataque imune em estágios patológicos do ciclo de vida bacteriano. Os inventores descobriram que a proteína não é citotóxica para as células humanas (veja abaixo). A proteína também pode absorver razoavelmente bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para a formulação estável para liberação a seres humanos. É útil para o fornecimento de uma resposta imune para evitar a disseminação hemática da bactéria.

EsxA e EsxB são pequenas proteínas ácidas diméricas secretadas. Os inventores descobriram que EsxA está altamente conservada entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas; veja abaixo), enquanto EsxB está presente em 25/36 cepas. As proteínas estão envolvidas na persistência de uma infecção e, portanto, estão provavelmente disponíveis para ataque imune em estágios patológicos do ciclo de vida bacteriano. Os inventores

descobriram que uma fusão de EsxA e EsxB (“EsxAB”) não é citotóxica para células humanas (veja abaixo). Ela também pode adsorver bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para formulação estável para liberação aos seres humanos. Dessa forma, os antígenos são úteis para o fornecimento de uma resposta imune para evitar a disseminação hemática da bactéria.

Hla é uma toxina secretada formadora de poro. Essa proteína está bem conservada entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas; veja abaixo) oferecendo, dessa forma, proteção através de uma ampla população de cepas circulantes. É um fator de virulência importante e, portanto, é provável que esteja disponível para ataque imune em estágios patológicos do ciclo de vida bacteriano. Não é citotóxica para células humanas (veja abaixo). A proteína pode adsorver razoavelmente bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para formulação estável para liberação aos seres humanos. É útil para o fornecimento de uma resposta imune para evitar pneumonia.

Spa é uma proteína de superfície envolvida na ligação de Fc. Os inventores descobriram que essa proteína está bem conservada entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas) oferecendo, dessa forma, proteção através de uma ampla população de cepas circulantes. É importante para virulência e, portanto, é provável que esteja disponível para ataque imune em estágios patológicos do ciclo de vida bacteriano. A proteína também pode adsorver razoavelmente bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para formulação estável para liberação aos seres humanos. É útil para o fornecimento de uma resposta imune para evitar

a disseminação hemática da bactéria.

Sta006 (também conhecida como FhuD2) é uma proteína de superfície envolvida na captação de ferro. Os inventores descobriram que essa proteína está bem conservada entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas; veja abaixo) oferecendo, dessa forma, proteção através de uma ampla população de cepas circulantes. Os inventores descobriram que a proteína não é citotóxica para células humanas (veja abaixo). A proteína também pode adsorver bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para formulação estável para liberação aos seres humanos. É útil para o fornecimento de uma resposta imune para evitar a disseminação hemática da bactéria.

Sta011 é uma lipoproteína de superfície. Os inventores descobriram que essa proteína está bem conservada entre cepas diferentes (presente em 36/36 cepas testadas; veja abaixo) oferecendo, dessa forma, proteção através de uma ampla população de cepas circulantes. Os inventores descobriram que a proteína não é citotóxica para células humanas (veja abaixo). A proteína também pode adsorver razoavelmente bem ao hidróxido de alumínio (veja abaixo), o que é útil para formulação estável para liberação aos seres humanos. É útil para o fornecimento de uma resposta imune para evitar a disseminação hemática da bactéria. Foi demonstrado que essa proteína se monta em oligômeros na presença de íons de Ca^{++}, mas não íons de Mg^{++} (veja Figura 8). Esses experimentos usaram 5 µg de Sta011 recombinante sem *tag*, incubados a 37°C por 25 minutos com concentrações crescentes de $CaCl_2$ de 0,5-50 mM, e depois analisados por eletroforese em gel em um gel nativo transparente. Uma mudança de mobilidade (indicando

oligomerização) era evidente com 2 mM de Ca^{++}, e particularmente > 5 mM. Esses níveis equivalem a concentrações sangüíneas de Ca^{++} de cerca de 1,2 mM, concentrações séricas de cerca de 11 mM e concentrações no leite de cerca de 32 mM. EDTA reverteu a mudança.

A digestão de superfície [302] e/ou análise de proteínas secretadas revelaram fragmentos de peptídeo de ClfA, ClfB, coA, eap, ebhA, ebpS, efb, emp, FnBA, FnBB, hla, IsdA, IsdB, lsdH, ukD, lukS, sdrD, sdrE, sasB, sasD, sasF, spa, sta001, sta002, sta003, sta004, sta005, sta006, sta007, sta008, sta009, sta010, sta011, sta019, sta023, sta024, sta028, sta036, sta040, sta049, sta050, sta054, sta057, sta064, sta065, sta073, sta095, sta096, sta098, sta100, sta101, sta102, sta103, sta105, sta107, sta108, sta109, sta111, sta112, sta113, sta115, sta116, sta117, sta118, sta120, NW_06, NW_07, NW_08, NW_09 e NW_10, por exemplo, os Ids. de Seq. N^{os}: 228 e 229 foram identificados como fragmentos de sta019.

Sacarídeos capsulares conjugados são úteis para o fornecimento de imunidade opsônica. Os sorotipos 5 e 8 cobrem cerca de 85% dos isolados clínicos.

Cobertura de cepa

Um painel de 36 isolados clínicos foi usado para representar cepas circulantes, incluindo cepas que pertencem às cinco linhagens clonais que representam a grande maioria de CA MRSA circulante em todo o mundo (*S. aureus* meticilina-resistente associado à comunidade). HA-MRSA (MRSA com associação hospitalar) e cepas não-MRSA também foram incluídas. No geral. O painel incluiu 9 cepas de HA-MRSA, 7 cepas de CA-MRSA, 2 cepas de MRSA e 18 outras cepas.

Os genes que codificam IsdA, Hla, EsxA, Sta006, Sta011, Spa e ClfB estavam presentes em todas as 36 cepas. O gene para EsxB estava ausente de 11/36 cepas, e o gene para SdrD estava ausente de 6/36 cepas.

As sequências de IsdA codificadas eram 95-100% idênticas através do painel, e a proteína era expressa em condições com limitação de ferro na fase de crescimento estacionário. As sequências de SdrD codificadas eram 95-100% idênticas nos 30/36 membros $SdrD^{+ve}$ do painel. As sequências de EsxA codificadas eram 100% idênticas através do painel; as sequências de EsxB codificadas eram 95-100% idênticas nas 25 cepas $EsxB^{+ve}$. As sequências de ClfB codificadas eram 93-100% idênticas através do painel, e também foi verificado que essa proteína é altamente exposta na superfície na fase inicial de crescimento exponencial.

A conservação nas sequências de aminoácidos codificadas foi a seguinte (% de identidade):

Antígeno	**IsdA**	**ClfB**	**SdrD**	**Spa**	**Hla**	**EsxA**	**EsxB**	**Sta006**
%	95-100	97-100	88-100	98-100	97-100	100	95-100	99.7-100

Um painel maior de 61 cepas foi avaliado quanto à presença de genes que codificam Hla e Sta006, bem quanto à sua expressão. Esse painel cobria cepas tanto de MRSA quanto de MSSA, diversas origens geográficas e diversos tipos de complexo ST e clonal. 9/61 cepas não expressavam Hla, enquanto todas as cepas, exceto uma, expressava Sta006 (os dados para a 61ª cepa foram inconclusivos). Dessa forma, é improvável que uma vacina baseada exclusivamente em Hla gere cobertura adequada para uma vacina universal, mas esse problema poderia ser superado pela adição de Sta006.

Estudos de citotoxicidade e ligação à célula

A análise da citotoxicidade celular potencial por antígenos recombinantes de *S. aureus* Hla, Hla-H35L, IsdA, IsdB, sta006, sta011 e EsxAB foi realizada em HBMECs e células A549. A coloração com anexina V e iodeto de propídio foi usada para medir a percentagem de células apoptóticas iniciais e tardias por citometria de fluxo. Células endoteliais foram desenvolvidas em placas de 24 poços até totalmente confluentes. As células foram então incubadas por 24 horas com três concentrações diferentes de antígenos recombinantes (10 µg/ml, 1 µg/ml, 0,1 µg/ml). A combinação de TNF-α e cicloheximida (CHX), que supostamente induz apoptose em células endoteliais, foi usada como um controle positivo. A incubação com tampão de PBS isoladamente foi um controle negativo. A análise foi então realizada por FACS.

Nenhum dos antígenos induziu um efeito citotóxico em HBMECs ou células A549. Na verdade, a percentagem de população de células vivas comparada com células de controle permaneceu basicamente constante até 24 horas de incubação. Em contraste, a combinação de TNF-α e CHX induziu um aumento de 25% no número de células apoptóticas.

HBMECs também foram usadas como um modelo *in vitro* para testar a ligação de antígenos recombinantes de *S. aureus* às células endoteliais humanas. HBMECs foram desenvolvidas até a confluência a 37°C em atmosfera umidificada em meio RPMI 1640 suplementado com soro fetal de bezerro 10% inativado por aquecimento, NuSerum 10%, 2 mM de glutamina, 1 mM de piruvato, aminoácidos não essenciais 1%, vitaminas MEM 1%, 100 unidades/ml de penicilina e 100 µg/ml de estreptomicina. A ligação de antígenos recombinantes às células foi testada

por imunofluorescência indireta e analisada por FACS. As células positivas para ligação foram medidas como intensidade média líquida de fluorescência em relação aos controles negativos, identificados como reconhecimento inespecífico de anticorpo. Os experimentos de ligação foram realizados a 4°C. Anticorpos policlonais de camundongo específicos para cada um dos antígenos recombinantes foram usados como anticorpos primários e a ligação foi detectada por anticorpo secundário de cabra anti-IgG de camundongo conjugado à R-ficoeritrina. Como controle negativo, HBMECs foram incubadas com anticorpos policlonais primários detectados por anticorpo secundário marcado por fluorescência ou anticorpo secundário marcado por fluorescência isoladamente. A ligação de um antígeno de GBS exposto na superfície conhecido foi usada como controle positivo.

Hla e Hla-H35L foram os únicos antígenos capazes de se ligar fortemente às células endoteliais. A atividade hemolítica desses dois antígenos também foi testada.

Sangue desfibrinado de carneiro e coelho foi usado para medir a atividade hemolítica por ensaio espectrofotométrico. O sangue foi incubado a 37°C por 30 minutos com diluição serial de 1:4 das duas proteínas. A incubação com água, para causar lise osmótica, e incubação com uma proteína de *S. pyogenes*, foram controles positivos; como controle negativo, o sangue foi incubado com PBS + BSA 0,5%.

Hla nativa recombinante, mas não sua firma mutante H35L, mostrou atividade hemolítica em eritrócitos de coelho. O mutante foi pelo menos 150 vezes menos hemolítico do que o tipo selvagem. Ambas as proteínas não tiveram atividade

hemolítica sobre o sangue de carneiro.

Dessa forma, os candidatos recombinantes de *S. aureus* à vacina não mostram nenhuma citotoxicidade tanto na linhagem de células epiteliais A549 quanto na linhagem de células endoteliais HBMEC. Vale ressaltar que Hla, uma toxina secretada conhecida por formar poros na membrana plasmática de células hospedeiras, podia se ligar às células A549, mas não induziu citotoxicidade nelas; ela também foi capaz de induzir hemólise de eritrócitos de coelhos. Em contraste, Hla-H35L recombinante, uma toxina variante com uma única substituição de aminoácido que não pode formar poros citolíticos, não induziu danos celulares tanto nas linhagens de células humanas quanto em eritrócitos de coelhos. Esses achados indicam que essa forma mutante de Hla pode ser usada com mais segurança em uma composição de vacina. Nenhum dos outros antígenos mostrou a capacidade para se ligar às células hospedeiras.

Formulação de adjuvante

Candidatos a antígeno protéico de *S. aureus* selecionados foram formulados com hidróxido de alumínio, individualmente ou como uma combinação de proteínas, com ou sem conjugado(s) de polissacarídeo capsular. As formulações foram otimizadas quanto ao pH e osmolaridade.

Os antígenos foram EsxA-B, Sta006, Sta011, Hla-H35L, SdrD, IsdA, IsdA40-184, Sta019, Sta021, Sta073, ClfB45-552, SdrD53-592, SasF e IsdB. Estes são formulados como antígenos monovalentes a 100 µg/ml, ou como combinações a 50 µg/ml cada. Conjugados de sacarídeo capsular de cepas do tipo 5 ou do tipo 8 são adicionados a 5 µg/ml, 10 µg/ml ou 25 µg/ml. Hidróxido de alumínio foi usado a 2 mg/ml, em um tampão de

histidina 10 mM (pH 6,5) e com 9 mg/ml de NaCl.

Todas as formulações monovalentes e em combinação, com ou sem conjugados, podiam ser ajustadas com relação a um pH e osmolaridade desejada. As formulações tinham pH na faixa de 6,2-7,3, e osmolaridade na faixa de 248-360 mOsm/kg. Glicerol foi excluído das formulações, já que tem um impacto negativo sobre a osmolaridade.

Todas as proteínas testadas, em várias formulações monovalentes e em combinação, adsorveram bem ao adjuvante de hidróxido de alumínio, exceto para IsdA, IsdA40-184, Sta019 e Sta073.

As proteínas individuais Sta006, Sta011, EsxA-B e Hla-H35L foram completamente adsorvidas, e podiam ser desadsorvidas sem alterar seu perfil eletroforético pré-adsorção.

Cada antígeno em uma combinação de Sta006, Sta011, EsxA-B e Hla-H35L foi completamente adsorvido, sem competição entre antígenos pelo adjuvante. Os antígenos em uma combinação de Sta006, Sta011, EsxA-B e IsdA40-184 também foram completamente adsorvidos, exceto para IsdA40 184, que se comportou da mesma forma que a proteína monovalente. Para ambas as combinações, os antígenos podiam ser desadsorvidas sem alterar seu perfil eletroforético pré-adsorção.

A presença adicional de conjugados do tipo 5 e/ou do tipo 8 também não alterou as características de adsorção ou desadsorção dos antígenos, por exemplo, em combinação com Sta006+Sta011+EsxA-B.

Um estudo de estabilidade curto (2 semanas a 4°C) foi realizado para avaliar a estabilidade de formulações monovalentes e para avaliar a integridade do antígeno. Todas

as formulações testadas eram estáveis quanto ao seu pH e osmolaridade. Todos os antígenos permaneceram completamente adsorvidos ao adjuvante. Todos os antígenos mantiveram suas características de desadsorção. Não houve evidências de degradação ou agregação aumentada de antígenos após desadsorção.

Teste de eficácia

Antígenos individuais sta006, sta011, sta012, sta017, sta019, sta021 e sta028 foram testados quanto à sua habilidade para proteger contra ataque IV por 1,2 X 10^7 cfu de cepa de Newman (tipo 5). Os resultados são mostrados na Figura 1. Todos os antígenos reduziram os números bacterianos comparados com o controle, e os melhores resultados foram observados com sta006, sta011 e sta019.

Antígenos individuais adicionais foram testados: (i) NW_10; (ii) IsdA40-184; (iii) Sta002; (iv) Sta003; (v) Sta073; (vi) Sta101; (vii) Sta014; (viii) Hla-PSGS; (ix) SdrDCnaB. O aumento na sobrevida, comparado com o grupo de controle negativo, 15 dias após ataque foi de: (i) 50%; (ii) 19%; (iii) 37%; (iv) 43%; (v) 25%; (vi) 12%; (vii) 25%; (viii) 56%; (ix) 39%.

Os polipeptídeos híbridos também foram testados: (i) HlaH35L-EsxAB; (ii) Sta006-EsxAB. O aumento na sobrevida após ataque, comparado com o grupo de controle negativo, foi de: (i) 25%; (ii) 25%.

A Tabela 2 dá um resumo dos resultados obtidos com vários antígenos no modelo de abscesso.

Experimento SA-10-a testou a eficácia de combinações de antígenos. Seis grupos de doze camundongos CD-1 receberam um controle negativo (PBS), IsdB, ou uma das seguintes

combinações, com adjuvante de hidróxido de alumínio: (i) EsxAB + Hla-H35L; (ii) Sta006 + Sta011 + EsxAB; (iii) Sta006 + Sta011 + EsxAB + Hla-H35L; ou (iv) Sta006 + Sta011 + IsdA40-184 + EsxAB. Foram feitas duas administrações, no dia 0 e no 14° dia. No 24° dia, os camundongos receberam 3 x 10^8 cfu de estafilococo da cepa de Newman e a sobrevida em cada grupo foi avaliada a cada 24 horas por duas semanas. Os resultados são mostrados na Figura 2. Após 14 dias, 25% dos animais no grupo de controle positivo sobreviveram, mas 50% dos animais no grupo (ii) sobreviveram, assim como 58% dos animais nos grupos (iii) e (iv), e 75% no grupo (i).

Experimento SA-10-b usou os mesmos métodos para testar: (i) ClfB45-552 + Hla-H35L + Sta006 + EsxAB; (ii) ClfB45-552 + Sta011 + Sta006 + EsxAB; (iii) ClfB45-552 + IsdA40-184 + Sta006 + EsxAB; ou (iv) SdrD53-592 + IsdA40-184 + Sta006 + EsxAB. Os resultados são mostrados na Figura 3. Após 14 dias, 25% dos animais no grupo de controle positivo e no grupo (ii) sobreviveram, mas 33% dos animais no grupo (iv) sobreviveram, 75% dos animais no grupo (i) e 83% dos animais no grupo (iii).

Combinações adicionais também foram usadas para imunizar camundongos. As combinações eram tipicamente com adjuvante de hidróxido de alumínio (veja acima) e foram administradas no dia 0 e no 14° dia. As imunizações foram em camundongos CD1, 12 por grupo. No 24° dia, os camundongos foram atacados com uma dose letal de bactérias vivas e a sobrevida foi então acompanhada por mais 14 dias. Para comparação, PBS foi usado como um controle negativo e IsdB como um controle positivo [2].

Experimento SA-11 testou: (i) um conjugado do tipo 5

combinado com EsxAB + Sta006 + Sta011; (ii) EsxAB + Sta019 + Sta006 + Sta011; (iii) um conjugado do tipo 5 + Hla-H35L + Sta006 + Sta011; (iv) EsxAB + Hla-H35L + Sta006 + Sta011; ou (v) EsxAB + IsdA40-184 + Sta006 + Sta011. 14 dias após ataque todos os animais de controle negativo morreram, mas 42% dos animais de controle positivo sobreviveram. O resultados da sobrevivência nos grupos de teste foram como se segue: (i) 67%; (ii) 42%; (iii) 75%; (iv) 33%; e (v) 25%.

Experimento SA-12 testou: (i) Hla-H35L + IsdA40-184 + Sta006 + Sta011; (ii) Hla-H35L + EsxAB + Sta006 + Sta011; (iii) EsxAB + IsdA40-184 + Sta006 + Sta011; (iv) EsxAB + IsdA + Sta006 + Sta011. 14 dias após ataque 8% dos animais de controle negativo e 17% dos animais de controle positivo sobreviveram. Os resultados da sobrevivência nos grupos de teste foram como se segue: (i) 50%; (ii) 50%; (iii) 25%; (iv) 33%.

Experimento SA-14 testou: (i) EsxAB + Hla-H35L + Sta006 + Sta011; (ii) EsxAB + IsdA40-184 + Sta006 + Sta011; (iii) Sta006 + Sta011 + Sta019 + EsxAB; (iv) Sta006 + Sta011 + Sta019 + Hla-H35L. 14 dias após ataque com $5X10^8$ CFU de cepa de Newman, 18% dos animais de controle negativo e 9% dos animais de controle positivo sobreviveram; os resultados da sobrevida nos grupos de teste foram como se segue: (i) 58%; (ii) 67%; (iii) 42%; (iv) 83%. Os números de sobrevivência ao longo de 14 dias são mostrados na Figura 4, que mostra que todas as combinações funcionaram melhor que os dois controles sobre cada dia após o ataque.

Experimento SA-17a testou: (i) EsxAB + Sta006 + Sta011 + conjugado de sorotipo 5 + conjugado de sorotipo 8; (ii) EsxAB + Sta073 + Sta011 + conjugado de sorotipo 5 + conjugado

de sorotipo 8; (iii) EsxAB + Hla-H35L + Sta011 + Sta073. Comparado ao controle negativo, o aumento na sobrevida 15 dias após ataque com cepa de Newman foi: (i) 17%; (ii) 42%; (iii) 34%. A sobrevida mediana nos grupos (ii) e (iii) foi os 15 dias completos, e foi de 12 dias no grupo (i).

Experimentos adicionais de combinação de antígenos testaram: (a) conjugado de sorotipo 5 + conjugado de sorotipo 8 + EsxAB + Sta006 + Sta011; (b) Sta002+Sta003+Sta021+NW-10; (c) EsxAB+ HlaH35L + Sta006 + Sta019; e (d) EsxAB + Sta006+Sta019. Comparado ao controle negativo, o aumento na sobrevida após ataque com cepa de Newman foi: (a) 37%; (b) 36%; (c) 13%. ; e (d) 0%.

Dados de sobrevivência a partir de estudos SA-10, SA-11, SA-12 e SA-14 foram combinados para avaliar a eficácia de duas combinações quando comparados a PBS ou IsdB. "Combo-1" foi EsxAB+Hla-H35L+Sta006+Sta011 (com polipeptídeos que compreendem Id. de Seq. Nos: 241, 150, 246 e 247). "Combo 2" foi EsxAB+IsdA40 184+Sta006+Sta011. Os tempos de sobrevida mediana para cada grupo de 48 camundongos após 14 dias foram comparados. Enquanto os grupos de PBS e IsdB tiveram um tempo de sobrevida mediana de 1 dia, s camundongos bis grupos de "Combo-1" e "Combo-2" tiveram um tempo de sobrevida mediana de 14 dias. As diferenças na duração da sobrevida mediana foram comparadas por um teste t: sobrevida no grupo "Combo-1" foi estatisticamente superior ao grupo de PBS ($p<0,0001$) e ao grupo de IsdB ($p<0,0001$); a sobrevida no grupo "Combo-2" foi estatisticamente superior ao grupo de PBS ($p<0,0001$) e ao grupo de IsdB ($p=0,0049$). Esses dados são mostrados na Figura 5.

A Figura 6 mostra dados com com Combo-1 e Combo-2 no

modelo de abscesso. Os rins de camundongos são isolados após ataque e são então homogeneizados e plaqueados. A contagem de cfu indica o nível de formação de abscesso. A Figura 6 mostra dados de um experimento único. Os números abaixo dos dados mostram a redução de log em relação ao grupo de PBS. A redução é maior nos dois grupos de combinação que com IsdB isoladamente, com valores de teste U (uma cauda) de 0,0001 para Combo-1 e 0,0005 para Combo-2. o mesmo efeito foi observado nos dois grupos de combinação em um segundo experimento em que um grupo de IsdB não foi incluído.

Experimentos adicionais compararam a proteção atingida com Combo-1, IsdB ou PBS contra ataque com três diferentes cepas: Staph-19, FPR3757(USA300) e Lac(USA300). Havia 44 camundongos por grupo e os resultados foram como se segue (veja também a Figura 12), incluindo valores p de uma cauda para a proporção de sobrevida, em que: P1 compara Combo-1 com PBS; P2 compara Combo-1 com IsdB; e P3 comparou PBS com IsdB:

	EsxA-B	**Sta006**	**Sta011**	**HlaH35L**	**Combo1**	**IsdB**	**PBS**
Sobrevivência	34%	28%	16%	39%	59%	22%	5%
p	0,0017	0,0003	0,0064	<0,0001	<0,0001	0,0006	-
Dias	1	2	1	10	15	1	0

O modelo de abscesso de murídeo foi usado para comparar os quatro polipeptídeos individuais com a combinação Combo1.

Em alguns experimentos os camundongos foram imunizados com IsdB para comparação. Antígenos foram adjuvantados com hidróxido de alumínio, e o adjuvante foi usado isoladamente como um controle negativo. A Figura 7 mostra os números de bactérias nos rins de animais depois do ataque com quatro diferentes cepas. As menores contagens medias foram observadas para a combinação Combo1.

Os experimentos de ataque foram realizados após imunização com (i) os quatro polipeptídeos individuais, (ii) todos os pares, (iii) todos os tripletos, ou (iv) a combinação de Combo1 total. IsdB ou tampão isoladamente foram usados para comparação. Os resultados de sobrevivência de 24 camundongos por grupo (3 experimentos) depois de ataque com 5X108 CFU de cepa Newman são mostrados na Figura 13. A sobrevivência média para IsdB foi apenas de 2 dias. A sobrevivência média para os polipeptídeos individuais de Combo1 variaram de 1-6 dias. Pares dos polipeptídeos geraram sobrevivência média de 2-11 dias. Tripletos geraram sobrevivência média de 8-15 dias. A combinação de Combo1 inteiro gerou uma sobrevivência média de 15 dias inteiros, com 59% dos camundongos sobrevivendo por todo este tempo (cf. apenas 35% com IsdB).

Será subentendido que a invenção foi descrita apenas como forma de exemplo e que podem ser feitas modificações que permanecem ainda dentro do escopo e espírito da invenção.

TABELA 1: REFERÊNCIA CRUZADA DE NOMENCLATURA

		Cepa NCTC 8325		Cepa de Newman	
Id. De Seq.	**Nome**	**SAOUHSC_#**	**GI**	**NMWN_#**	**GI**

N°					
1	clfA	SAOUHSC_00812	88194572	NWMN_0756	151220968
2	clfB	SAOUHSC_02963	88196585	NWMN_2529	151222741
3	coA	SAOUHSC_00192	88194002	NWMN_0166	151220378
4	eap	SAOUHSC_02161	88195840	NWMN_1872	151222084
5	ebhA	SAOUHSC_01447	88195168	-	-
6	ebpS	SAOUHSC_01501	88195217	NWMN_1389	151221601
7	efb	SAOUHSC_01114	88194860	NWMN_1069	151221281
8	emp	SAOUHSC_00816	88194575	NWMN_0758	151220970
9	esaC	SAOUHSC_00264	88194069	-	-
10	esxA	SAOUHSC_00257	88194063	-	-
11	esxB	SAOUHSC_00265	88194070	-	-
12	FnBA	SAOUHSC_02803	88196438	NWMN_2399	151222611
13	FnBB	SAOUHSC_02802	88196437	NWMN_2397	151222609
14	hla	SAOUHSC_01121	88194865	NWMN_1073	151221285
15	hlgB	SAOUHSC_02710	88196350	-	-
16	hlgC	SAOUHSC_02709	88196349	-	-
17	isdA	SAOUHSC_01081	88194829	NWMN_1041	151221253
18	isdB	SAOUHSC_01079	88194828	-	-
19	isdC	SAOUHSC_01082	88194830	-	-
20	isdG	SAOUHSC_01089	88194836	-	-
21	isdH	SAOUHSC_01843	88195542	NWMN_1624	151221836
22	isdI	SAOUHSC_00130	88193943	-	-
23	lukD	SAOUHSC_01954	88195647	NWMN_1718	151221930
24	lukE	SAOUHSC_01955	88195648	-	-
25	lukF	SAOUHSC_02241	88195914	-	-
26	lukS	SAOUHSC_02243	88195915	NWMN_1928	151222140
27	nuc	SAOUHSC_01316	88195046	-	-
28	sasA	SAOUHSC_02990	88196609	-	-

29	sasB	SAOUHSC_02404	88196065	-	-
30	sasC	SAOUHSC_01873	88195570	-	-
31	sasD	SAOUHSC_00094	88193909	-	-
32	sasF	SAOUHSC_02982	88196601	-	-
33	sdrC	SAOUHSC_00544	88194324	-	-
34	sdrD	SAOUHSC_00545	88194325	-	-
35	sdrE2	-	-	NWMN_0525	151220737
36	spa	SAOUHSC_00069	88193885	NWMN_0055	151220267
37	sta001	SAOUHSC_00025	88193846	NWMN_0022	151220234
38	sta002	SAOUHSC_00356	88194155	NWMN_0364	151220576
39	sta003	SAOUHSC_00400	88194195	NWMN_0401	151220613
40	sta004	SAOUHSC_00749	88194514	NWMN_0705	151220917
41	sta005	SAOUHSC_01127	88194870	NWMN_1077	151221289
42	sta006	SAOUHSC_02554	88196199	NWMN_2185	151222397
43	sta007	SAOUHSC_02571	88196215	NWMN_2199	151222411
44	sta008	SAOUHSC_02650	88196290	NWMN_2270	151222482
45	sta009	SAOUHSC_02706	88196346	NWMN_2317	151222529
46	sta010	SAOUHSC_02887	88196515	NWMN_2469	151222681
47	sta011	SAOUHSC_00052	88193872	-	-
48	sta012	SAOUHSC_00106	88193919	-	-
49	sta013	SAOUHSC_00107	88193920	-	-
50	sta014	SAOUHSC_00137	88193950	-	-
51	sta015	SAOUHSC_00170	88193980	-	-
52	sta016	SAOUHSC_00171	88193981	-	-
53	sta017	SAOUHSC_00186	88193996	-	-
54	sta018	SAOUHSC_00201	88194011	-	-
55	sta019	SAOUHSC_00248	88194055	NWMN_0210	151220422
56	sta020	SAOUHSC_00253	88194059	-	-
57	sta021	SAOUHSC_00256	88194062	-	-

58	sta022	SAOUHSC_00279	88194083	-	-
59	sta023	SAOUHSC_00284	88194087	-	-
60	sta024	SAOUHSC_00300	88194101	-	-
61	sta025	SAOUHSC_00362	88194160	-	-
62	sta026	SAOUHSC_00404	88194198	-	-
63	sta027	SAOUHSC_00661	88194426	-	-
64	sta028	SAOUHSC_00671	88194436	NWMN_0634	151220846
65	sta029	SAOUHSC_00754	88194518	-	-
66	sta030	SAOUHSC_00808	88194568	-	-
67	sta031	SAOUHSC_00860	88194617	-	-
68	sta032	SAOUHSC_00958	88194715	-	-
69	sta033	SAOUHSC_00987	88194744	-	-
70	sta034	SAOUHSC_00988	88194745	-	-
71	sta035	SAOUHSC_00998	88194754	-	-
72	sta036	SAOUHSC_01084	88194831	-	-
73	sta037	SAOUHSC_01085	88194832	-	-
74	sta038	SAOUHSC_01088	88194835	-	-
75	sta039	SAOUHSC_01124	88194868	-	-
76	sta040	SAOUHSC_01125	88194869	NWMN_1076	151221288
77	sta041	SAOUHSC_01175	88194914	-	-
78	sta042	SAOUHSC_01180	88194919	-	-
79	sta043	SAOUHSC_01219	88194955	-	-
80	sta044	SAOUHSC_01508	88195223	-	-
81	sta045	SAOUHSC_01627	88195337	-	-
82	sta046	SAOUHSC_01918	88195613	-	-
83	sta047	SAOUHSC_01920	88195615	-	-
84	sta048	SAOUHSC_01949	88195642	-	-
85	sta049	SAOUHSC_01972	88195663	NWMN_1733	151221945
86	sta050	SAOUHSC_02127	88195808	-	-

87	sta051	SAOUHSC_02147	88195827	-	-
88	sta052	SAOUHSC_02246	88195918	-	-
89	sta053	SAOUHSC_02257	88195928	-	-
90	sta054	SAOUHSC_02333	88195999	-	-
91	sta055	SAOUHSC_02448	88196100	-	-
92	sta056	SAOUHSC_02463	88196115	-	-
93	sta057	SAOUHSC_02576	88196220	NWMN_2203	151222415
94	sta058	SAOUHSC_02690	88196330	-	-
95	sta059	SAOUHSC_02708	88196348	-	-
96	sta060	SAOUHSC_02767	88196403	-	-
97	sta061	SAOUHSC_02783	88196419	-	-
98	sta062	SAOUHSC_02788	88196424	-	-
99	sta063	SAOUHSC_02971	88196592	-	-
100	sta064	SAOUHSC_03006	88196625	NWMN_2569	151222781
101	sta065	SAOUHSC_00051	88193871	-	-
102	sta066	SAOUHSC_00172	88193982	-	-
103	sta067	SAOUHSC_00176	88193986	-	-
104	sta068	SAOUHSC_00327	88194127	-	-
105	sta069	SAOUHSC_00427	88194219	-	-
106	sta070	SAOUHSC_00773	88194535	-	-
107	sta071	SAOUHSC_00854	88194612	-	-
108	sta072	SAOUHSC_00872	88194629	-	-
109	sta073	SAOUHSC_00994	88194750	NWMN_0922	151221134
110	sta074	SAOUHSC_01220	88194956	-	-
111	sta075	SAOUHSC_01256	88194989	-	-
112	sta076	SAOUHSC_01263	88194996	-	-
113	sta077	SAOUHSC_01317	88195047	-	-
114	sta078	SAOUHSC_01857	88195555	-	-
115	sta079	SAOUHSC_01935	88195630	-	-

116	sta080	SAOUHSC_01936	88195631	-	-
170	sta081	SAOUHSC_01938	88195633		
117	sta082	SAOUHSC_01939	88195634	-	-
118	sta083	SAOUHSC_01941	88195635	-	-
119	sta084	SAOUHSC_01942	88195636	-	-
120	sta085	SAOUHSC_02171	88195848	-	-
121	sta086	SAOUHSC_02327	88195993	-	-
122	sta087	SAOUHSC_02635	88196276	-	-
123	sta088	SAOUHSC_02844	88196477	-	-
124	sta089	SAOUHSC_02855	88196486	-	-
125	sta090	SAOUHSC_02883	88196512	-	-
126	sta091	SAOUHSC_00685	88194450	-	-
127	sta092	SAOUHSC_00174	88193984	-	-
128	sta093	SAOUHSC_01854	88195552	-	-
129	sta094	SAOUHSC_01512	88195226	-	-
130	sta095	SAOUHSC_00383	88194180	NWMN_0388	151220600
131	sta096	SAOUHSC_00384	88194181	-	-
132	sta097	SAOUHSC_00386	88194182	-	-
133	sta098	SAOUHSC_00389	88194184	NWMN_0391	151220603
134	sta099	SAOUHSC_00390	88194185	-	-
135	sta100	SAOUHSC_00391	88194186	-	-
136	sta101	SAOUHSC_00392	88194187	NWMN_0394	151220606
137	sta102	SAOUHSC_00393	88194188	-	-
138	sta103	SAOUHSC_00394	88194189	-	-
139	sta104	SAOUHSC_00395	88194190	-	-
140	sta105	SAOUHSC_00399	88194194	NWMN_0400	151220612
141	sta106	SAOUHSC_01115	88194861	-	-
177	sta107	SAOUHSC_00354	88194153	NWMN_0362	151220574
178	sta108	SAOUHSC_00717	88194482	NWMN_0677	151220889

179	sta109	SAOUHSC_02979	88196599	NWMN_2543	151222755
180	sta110	SAOUHSC_01039	88194791		
181	sta111	SAOUHSC_01005	88194760	NWMN_0931	151221143
182	sta112	SAOUHSC_00634	88194402	NWMN_0601	151220813
183	sta113	SAOUHSC_00728	88194493	NWMN_0687	151220899
184	sta114	SAOUHSC_00810	88194570		
185	sta115	SAOUHSC_00817	88194576	NWMN_0759	151220971
186	sta116	SAOUHSC_01112	88194858	NWMN_1067	151221279
187	sta117	SAOUHSC_02240	88195913	NWMN_1926	151222138
188	sta118	SAOUHSC_01150	88194892	NWMN_1096	151221308
200	sta119	SAOUHSC_01100	88194846		
201	sta120	SAOUHSC_00365	88194163		
142	NW_6	-	-	NWMN_0757	151220969
143	NW_9	-	-	NWMN_0958	151221170
144	NW_10	-	-	NWMN_1066	151221278
145	NW_7	-	-	NWMN_1876	151222088
146	NW_8	-	-	NWMN_1877	151222089
147	NW_2	-	-	NWMN_1883	151222095
148	NW_1	-	-	NWMN_1924	151222136
149	NW_5	-	-	NWMN_2392	151222604

TABELA 2: Sumário de resultados de modelo de abscesso

Antígenos de imunização	**Adjuvante**	**Cepa e dose de infeção**		**Redução ****
Fnb	alume *	Newman	1,4E+07	2,13
Sta005	alume	Newman	1,4E+07	1,26
LukE	alume	Newman	1,4E+07	1,68
SasD	alume	Newman	1,4E+07	0,10
SpA	alume	Newman	1,4E+07	0,41
SasFHis	alume	Newman	1,4E+07	1,33

CoA	alume	Newman	1,4E+07	1,01
Sta028	alume	Newman	1,2E+07	1,85
Sta017	alume	Newman	1,2E+07	1,23
Sta006	alume	Newman	1,2E+07	2,33
Sta012	alume	Newman	1,2E+07	1,69
Sta011	alume	Newman	1,2E+07	2,66
Sta019	alume	Newman	1,2E+07	2,36
Sta021	alume	Newman	1,2E+07	1,58
IsdA + EsxAB	alume	Newman	1,8E+07	0,11
EsxAB	alume	Newman	1,8E+07	1,31
NW_1	alume	Newman	1,8E+07	1,00
NW_10	alume	Newman	1,8E+07	-0,65
Sta073	alume	Newman	1,8E+07	1,46
Sta002	alume	Newman	1,8E+07	0,17
Sta064	alume	Newman	1,8E+07	1,04
Sta014	alume	Newman	1,8E+07	1,74
Sta002	alume	Newman	1,0E+07	0,52
Sta014	alume	Newman	1,0E+07	1,02
Sta064	alume	Newman	1,0E+07	1,22
Sta006	alume	Newman	1,0E+07	0,80
Sta073	alume	Newman	1,0E+07	0,92
NW_1	alume	Newman	1,0E+07	0,77
NW_10	alume	Newman	1,0E+07	2,25
Sta017	alume	Newman	1,0E+07	2,13
Sta028	alume	Newman	1,0E+07	0,64
Sta021	alume	Newman	1,0E+07	1,03
Sta019	alume	Newman	1,0E+07	1,28
Sta011	alume	Newman	1,0E+07	0,78
IsdB	alume	Newman	1,0E+07	1,22

$IsdA_{40-184}$	none	Newman	1,0E+07	0,58
Sta006	none	Newman	1,0E+07	0,30
Sta011	none	Newman	1,0E+07	0,62
EsxAB	none	Newman	1,0E+07	1,09
Sasf	none	Newman	1,0E+07	0,11
IsdB	none	Newman	1,0E+07	0,93
$IsdA_{40-184}$	alume	Newman	1,0E+07	1,02
Sta006	alume	Newman	1,0E+07	0,45
Sta011	alume	Newman	1,0E+07	0,80
EsxAB	alume	Newman	1,0E+07	0,47
Sasf	alume	Newman	1,0E+07	-0,78
IsdB	alume	Newman	1,0E+07	1,24
Conjugado tipo 5 + $IsdA_{40-184}$	alume	Newman	1,5E+07	0,34
Conjugado tipo 5	alume	Newman	1,5E+07	0,72
$IsdA_{40-184}$	alume	Newman	1,5E+07	1,08
Conjugado tipo 5	MF59	Newman	1,5E+07	0,45
IsdB	alume	Newman	1,5E+07	1,50
$ClfB_{45-552}$	alume	Newman	1,5E+07	-0,05
Sta019	alume	Newman	1,5E+07	0,82
$IsdA_{40-184}$ + $ClfB_{45-552}$	alume	Newman	1,5E+07	0,72
Conjugado tipo 8	alume	Becker	4,0E+07	1,51
Conjugado tipo 8	MF59	Becker	4,0E+07	0,35
EsxAB + Sta019	alume	Newman	1,0E+07	1,54

+ Sta006 + Sta011				
combo1	alume	Newman	1,0E+07	2,04
EsxAB + $IsdA_{40-184}$ + Sta006 + Sta011	alume	Newman	1,0E+07	0,84
$SdrD_{53-592}$	alume	Newman	1,0E+07	1,15
Sta105	alume	Newman	1,0E+07	0,54
Sta101	alume	Newman	1,0E+07	1,51
Sta116	alume	Newman	1,0E+07	1,23
Sta106	alume	Newman	1,0E+07	1,20
Sta107	alume	Newman	1,0E+07	1,77
Sta004	alume	Newman	1,0E+07	0,70
Sta003	alume	Newman	1,0E+07	1,32
EsxAB + Sta019 + Sta006 + Sta011	alume	Newman	9,0E+06	3,04
combo1	alume	Newman	9,0E+06	2,53
EsxAB + $IsdA_{40-184}$ + Sta006 + Sta011	alume	Newman	9,0E+06	1,85
$SdrD_{53-592}$	alume	Newman	9,0E+06	1,80
Sta105	alume	Newman	9,0E+06	0,60
Sta101	alume	Newman	9,0E+06	0,83
Sta116	alume	Newman	9,0E+06	1,96
Sta106	alume	Newman	9,0E+06	2,56
IsdB	alume	Newman	9,0E+06	1,37
Sta004	alume	Newman	9,0E+06	1,01
Sta003	alume	Newman	9,0E+06	2,20

IsdB	alume	Newman	1,0E+07	0,83
Sta107	alume	Newman	1,0E+07	0,24
$SrdC_{51-518}$	alume	Newman	1,0E+07	0,84
$SdrE_{53-632}$	alume	Newman	1,0E+07	1,08
Hla_{27-76}	alume	Newman	1,0E+07	0,18
EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta021	alume	Newman	1,0E+07	0,59
EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta019	alume	Newman	1,0E+07	0,85
EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta017	alume	Newman	1,0E+07	1,88
EsxAB + Hla27-76 + Sta006 + Sta021	alume	Newman	1,0E+07	1,49
Hla_{27-76} + Sta006 + Sta017 + Sta019	alume	Newman	1,0E+07	0,00
IsdB	alume	Newman	1,2E+07	1,07
Sta107	alume	Newman	1,2E+07	1,35
$SrdC_{51-518}$	alume	Newman	1,2E+07	2,17
$SdrE_{53-632}$	alume	Newman	1,2E+07	2,82
Hla_{27-76}	alume	Newman	1,2E+07	0,17

EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta021	alume	Newman	1,2E+07	1,70
EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta019	alume	Newman	1,2E+07	1,20
EsxAB + HlaH35L + Sta006 + Sta017	alume	Newman	1,2E+07	1,52
EsxAB + Hla_{27-76} + Sta006 + Sta021	alume	Newman	1,2E+07	1,81
Hla_{27-76} + Sta006 + Sta017 + Sta019	alume	Newman	1,2E+07	0,89
IsdB	alume	Mu-50	3,8E+07	0,44
Combo1	alume	Mu-50	3,8E+07	1,73
IsdB	alume	USA 200	2,0E+07	1,17
Combo1	alume	USA 200	2,0E+07	1,87
IsdB	alume	USA 300	3,0E+07	0,09
Combo1	alume	USA 300	3,0E+07	2,19
IsdB	alume	Staph19	2,7E+07	0,66
Combo1	alume	Staph19	2,7E+07	0,46
IsdB	alume	Mu-50	4,5E+07	0,98
Combo1	alume	Mu-50	4,5E+07	0,76

IsdB	alume	USA 200	1,6E+07	0,18
Combo1	alume	USA 200	1,6E+07	0,19
IsdB	alume	USA 300	2,2E+07	-0,21
Combo1	alume	USA 300	2,2E+07	-0,29
IsdB	alume	Staph19	2,3E+07	0,57
Combo1	alume	Staph19	2,3E+07	0,80
IsdB	alume	LAC	3,50E+07	2,67
Sta011	alume	LAC	3,50E+07	1,35
EsxAB	alume	LAC	3,50E+07	2,21
HlaH35L	alume	LAC	3,50E+07	0,71
Sta006	alume	LAC	3,50E+07	2,39
Combo1	alume	LAC	3,50E+07	2,66
IsdB	alume	MW2	3,00E+07	1,17
Sta011	alume	MW2	3,00E+07	0,82
EsxAB	alume	MW2	3,00E+07	1,39
HlaH35L	alume	MW2	3,00E+07	0,87
Sta006	alume	MW2	3,00E+07	0,91
Combo1	alume	MW2	3,00E+07	2,69
IsdB	alume	LAC	4,00E+07	1,54
Sta011	alume	LAC	4,00E+07	1,95
EsxAB	alume	LAC	4,00E+07	1,31
HlaH35L	alume	LAC	4,00E+07	0,75
Sta006	alume	LAC	4,00E+07	1,74
Combo1	alume	LAC	4,00E+07	2,21
IsdB	alume	MW2	2,75E+07	1,22
Sta011	alume	MW2	2,75E+07	1,25
EsxAB	alume	MW2	2,75E+07	1,16
HlaH35L	alume	MW2	2,75E+07	1,61
Sta006	alume	MW2	2,75E+07	1,13

Combo1	alume	MW2	2,75E+07	1,97
Sta011	alume	Mu-50	4,00E+07	1,10
EsxAB	alume	Mu-50	4,00E+07	0,86
HlaH35L	alume	Mu-50	4,00E+07	0,71
Sta006	alume	Mu-50	4,00E+07	1,57
Combo1	alume	Mu-50	4,00E+07	1,72
Sta011	alume	Staph19	5,30E+07	1,23
EsxAB	alume	Staph19	5,30E+07	1,19
HlaH35L	alume	Staph19	5,30E+07	0,65
Sta006	alume	Staph19	5,30E+07	2,00
Combo1	alume	Staph19	5,30E+07	2,02
Sta011	alume	Mu-50	4,30E+07	1,33
EsxAB	alume	Mu-50	4,30E+07	0,36
HlaH35L	alume	Mu-50	4,30E+07	0,11
Sta006	alume	Mu-50	4,30E+07	1,05
Combo1	alume	Mu-50	4,30E+07	1,34
Sta011	alume	Staph19	4,40E+07	1,07
EsxAB	alume	Staph19	4,40E+07	0,94
HlaH35L	alume	Staph19	4,40E+07	1,19
Sta006	alume	Staph19	4,40E+07	2,31
Combo1	alume	Staph19	4,40E+07	2,45

* alume = hidróxido de alumínio

** redução de log em CFU de rim

REFERÊNCIAS

[1] Sheridan (2009) *Nature Biotechnology* 27: 499-501.

[2] Kuklin *e cols.* (2006) *Infect. Immun.* 74(4): 2.215-23.

[3] WO 2007/113222.

[4] WO 2005/009379.

[5] WO 2009/029132.

[6] WO 2008/079315.

[7] WO 2005/086663.

[8] WO 2005/115113.

[9] WO 2006/033918.

[10] WO 2006/078680.

[11] WO 2007/113224.

[12] WO 98/10788.

[13] WO 2007/053176.

[14] O'Brien *e cols.* (2000) *J. Dairy Sci.* 83: 1.758-66.

[15] *Revelação de Pesquisa*, 453077 (Jan 2002).

[16] EP-A-0372501.

[17] EP-A-0378881.

[18] EP-A 0427347.

[19] WO 93/17712.

[20] WO 94/03208.

[21] WO 98/58668.

[22] EP A 0471177.

[23] WO 91/01146.

[24] Falugi *e cols.* (2001) *Eur. J. Immunol.* 31: 3.816-3.824.

[25] Baraldo *e cols.* (2004) *Infect. Immun.* 72(8): 4.884-7.

[26] EP-A-0594610.

[27] Ruan *e cols.* (1990) *J. Immunol.* 145: 3.379-3.384.

[28] WO 00/56360.

[29] Kuo *e cols.* (1995) *Infect. Immun.* 63: 2.706-13.

[30] Michon *e cols.* (1998) *Vaccine*. 16: 1.732-41.

[31] WO 02/091998.

[32] WO 01/72337.

[33] WO 00/61761.

[34] WO 00/33882

[35] Patente U.S. 4.761.283.

[36] Patente U.S. 4.356.170.

[37] Patente U.S. 4.882.317.

[38] Patente U.S. 4.695.624.

[39] *Mol. Immunol.*, 1985, 22, 907-919.

[40] EP-A-0208375.

[41] Bethell G.S. *e cols.*, *J. Biol. Chem.*, 1979, 254, 2.572-4.

[42] Hearn M.T.W., *J. Chromatogr.*, 1981, 218, 509-18.

[43] WO 00/10599.

[44] Gever *e cols.*, *Med. Microbiol. Immunol.*, 165 : 171-288 (1979).

[45] Patente U.S. 4.057.685.

[46] Patentes U.S. 4.673.574, 4.761.283 e 4.808.700.

[47] Patente U.S. 4.459.286.

[48] Patente U.S. 4.965.338.

[49] Patente U.S. 4.663.160.

[50] WO 2007/000343.

[51] WO 2008/019162.

[52] Rable & Wardenburg (2009) *Infect. Immun.* 77: 2.712-8.

[53] WO 2007/145689.

[54] WO 2009/029831.

[55] WO 2005/079315.

[56] WO 2008/152447.

[57] Kim *e cols.* (2010) *Vaccine*

doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.097.

[58] WO 2005/009379.

[59] WO 2005/009378.

[60] Sjodahl (1977) *J. Biochem.* 73: 343-351.

[61] Uhlen *e cols.* (1984) *J. Biol. Chem.* 259: 1.695-1.702 e 1.3628 (Corr.).

[62] Schneewind *e cols.* (1992) *Cell* 70: 267-281.

[63] DeDent *e cols.* (2008) *EMBO J.* 27: 2.656-2.668.

[64] Sjoquist *e cols.* (1972) *Eur. J. Biochem.* 30: 190-194.

[65] DeDent *e cols.* (2007) *J. Bacteriol.* 189: 4.473-4.484.

[66] Deisenhofer *e cols.*, (1978) *Hoppe-Seyh Zeitsch. Physiol. Chem.* 359: 975-985.

[67] Deisenhofer (1981) *Biochemistry* 20: 2.361-2.370.

[68] Graille *e cols.* (2000) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 97: 5.399-5.404.

[69] O'Seaghdha *e cols.* (2006) *FEBS J.* 273: 4.831-41.

[70] Gomez *e cols.* (2006) *J. Biol. Chem.* 281: 20.190-20.196.

[71] WO 2007/071692.

[72] Sebulsky e Heinrichs (2001) *J. Bacteriol.* 183: 4.994-5.000.

[73] Sebulsky *e cols.* (2003) *J. Biol. Chem.* 278: 49.890-900.

[74] WO 2010/039563.

[75] Patente U.S. 5.707.829.

[76] "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel *e cols.* eds., 1987) Suplemento 30.

[77] Kuroda *e cols.* (2001) *Lancet* 357: 1.225-1.240.

[78] Needleman e Wunsch (1970) *J. Mol. Biol.* 48, 443-453.

[79] Rice *e cols.* (2000) *Trends Genet.* 16: 276-277.

[80] Patente U.S. 6355271.

[81] WO 00/23105.

[82] "Vaccine Design…" (1995) eds. Powell & Newman. ISBN: 030644867X. Plenum.

[83] WO 90/14837.

[84] WO 90/14837.

[85] Podda e Del Giudice (2003) *Expert. Rev. Vaccines* 2: 197-203.

[86] Podda (2001) *Vaccine* 19: 2.673-2.680.

[87] "Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach" (eds. Powell & Newman) Plenum Press 1995 (ISBN 0-306-44867-X).

[88] "Vaccine Adjuvants: Preparation Methods and Research Protocols" (Volume 42 da série "Methods in Molecular Medicine"). ISBN: 1-59259-083-7. Ed. O'Hagan.

[89] WO 2008/043774.

[90] Allison e Byars (1992) *Res. Immunol.* 143: 519-25.

[91] Hariharan *e cols.* (1995) *Cancer Res.* 55: 3.486-9.

[92] U.S. 2007/014805.

[93] US-2007/0191314.

[94] Suli *e cols.* (2004) *Vaccine* 22(25-26): 3.464-9.

[95] WO 95/11700.

[96] Patente U.S. 6.080.725.

[97] WO 2005/097181.

[98] WO 2006/113373.

[99] Han *e cols.* (2005) "Impact of Vitamin E on Immune Function and Infectious Diseases in the Aged at Nutrition", "Immune functions and Health EuroConference", Paris, 9-10 de junho de 2005.

[100] US- 6630161.

[101] U.S. 5.057.540.

[102] WO 96/33739.

[103] EP A 0109942.

[104] WO 96/11711.

[105] WO 00/07621.

[106] Barr *e cols.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32: 247-271.

[107] Sjolanderet *e cols.* (1998) *Advanced Drug Delivery Reviews* 32: 321-338.

[108] Niikura *e cols.* (2002) *Virology* 293: 273-280.

[109] Lenz *e cols.* (2001) *J. Immunol.* 166: 5.346-5.355.

[110] Pinto *e cols.* (2003) *J. Infect. Dis.* 188: 327-338.

[111] Gerber *e cols.* (2001) *J. Virol.* 75: 4.752-4.760.

[112] WO 03/024480.

[113] WO 03/024481.

[114] Gluck *e cols.* (2002) *Vaccine* 20:B10 B16.

[115] EP A 0689454.

[116] Johnson *e cols.* (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 2.273-2.278.

[117] Evans *e cols.* (2003) *Expert Rev. Vaccines* 2: 219-229.

[118] Meraldi *e cols.* (2003) *Vaccine* 21: 2.485-2.491.

[119] Pajak *e cols.* (2003) *Vaccine* 21: 836-842.

[120] Kandimalla *e cols.* (2003) *Nucleic Acids Research* 31: 2.393-2.400.

[121] WO 02/26757.

[122] WO 99/62923.

[123] Krieg (2003) *Nature Medicine* 9: 831-835.

[124] McCluskie *e cols.* (2002) *FEMS Immunology and Medical Microbiology* 32: 179-185.

[125] WO 98/40100.

[126] U.S. 6,207,646.

[127] U.S. 6.239.116.

[128] U.S. 6.429.199.

[129] Kandimalla *e cols.* (2003) *Biochemical Society Transactions* 31 (parte 3): 654-658.

[130] Blackwell *e cols.* (2003) *J. Immunol.* 170: 4.061-4.068.

[131] Krieg (2002) *Trends Immunol.* 23: 64-65.

[132] WO 01/95935.

[133] Kandimalla *e cols.* (2003) *BBRC* 306: 948-953.

[134] Bhagat *e cols.* (2003) *BBRC* 300: 853-861.

[135] WO 03/035836.

[136] WO 01/22972.

[137] Schellack *e cols.* (2006) *Vaccine* 24: 5.461-72.

[138] Kamath *e cols.* (2008) *Eur. J. Immunol.* 38: 1.247-56.

[139] Riedl *e cols.* (2008) *Vaccine* 26: 3.461-8.

[140] WO 95/17211.

[141] WO 98/42375.

[142] Beignon *e cols.* (2002) *Infect. Immun.* 70: 3.012-3.019.

[143] Pizza *e cols.* (2001) *Vaccine* 19: 2.534-2.541.

[144] Pizza *e cols.* (2000) *Int. J. Med. Microbiol.* 290: 455-461.

[145] Scharton-Kersten *e cols.* (2000) *Infect. Immun.* 68: 5.306-5.313.

[146] Ryan *e cols.* (1999) *Infect. Immun.* 67: 6.270-6.280.

[147] Partidos *e cols.* (1999) *Immunol. Lett.* 67: 209-216.

[148] Peppoloni *e cols.* (2003) *Expert Rev. Vaccines* 2: 285-293.

[149] Pine *e cols.* (2002) *J. Control Release* 85: 263-270.

[150] Tebbey *e cols.* (2000) *Vaccine* 18: 2.723-34.

[151] Domenighini *e cols.* (1995) *Mol. Microbiol.* 15: 1.165-1.167.

[152] WO 99/40936.

[153] WO 99/44636.

[154] Singh *e cols.* (2001) *J. Cont. Release* 70: 267-276.

[155] WO 99/27960.

[156] U.S. 6.090.406.

[157] U.S. 5.916.588.

[158] EP A 0626169.

[159] WO 99/52549.

[160] WO 01/21207.

[161] WO 01/21152.

[162] Andrianov *e cols.* (1998) *Biomaterials* 19: 109-115.

[163] Payne *e cols.* (1998) *Adv. Drug Delivery Review* 31: 185-196.

[164] U.S. 4.680.338.

[165] U.S. 4.988.815.

[166] WO 92/15582.

[167] Stanley (2002) *Clin. Exp. Dermatol.* 27: 571-577.

[168] Wu *e cols.* (2004) *Antiviral Res.* 64(2): 79-83.

[169] Vasilakos *e cols.* (2000) *Cell Immunol.* 204(1): 64-74.

[170] Patentes U.S. 4.689.338, 4.929.624, 5.238.944, 5.266.575, 5.268.376, 5.346.905, 5.352.784, 5.389.640, 5.395.937, 5.482.936, 5.494.916, 5.525.612, 6.083.505, 6.440.992, 6.627.640, 6.656.938, 6.660.735, 6.660.747, 6.664.260, 6.664.264, 6.664.265, 6.667.312, 6.670.372, 6.677.347, 6.677.348, 6.677.349, 6.683.088, 6.703.402, 6.743.920, 6.800.624, 6.809.203, 6.888.000 e 6.924.293.

[171] Jones (2003) *Curr. Opin. Investig. Drugs* 4: 214-218.

[172] WO 03/011223.

[173] Johnson *e cols.* (1999) *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9: 2.273-2.278.

[174] Evans *e cols.* (2003) *Expert Rev. Vaccines* 2: 219-229.

[175] Hu *e cols.* (2009) *Vaccine* 27: 4.867-73.

[176] WO 2004/060308.

[177] WO 2004/064759.

[178] U.S. 6.924.271.

[179] US2005/0070556.

[180] U.S. 5.658.731.

[181] Patente U.S. 5.011.828.

[182] WO 2004/87153.

[183] U.S. 6,605,617.

[184] WO 02/18383.

[185] WO 2004/018455.

[186] WO 03/082272.

[187] Wong *e cols.* (2003) *J. Clin. Pharmacol.* 43(7): 735-42.

[188] US2005/0215517.

[189] Dyakonova *e cols.* (2004) *Int. Immunopharmacol.* 4(13): 1.615-23.

[190] FR-2859633.

[191] Signorelli e Hadden (2003) *Int. Immunopharmacol.* 3(8): 1.177-86.

[192] WO 2004/064715.

[193] De Libero *e cols., Nature Reviews Immunology*, 2005, 5: 485-496.

[194] Patente U.S. 5.936.076.

[195] Oki *e cols., J. Clin. Investig.*, 113: 1.631-1.640.

[196] U.S. 2005/0192248.

[197] Yang *e cols., Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43: 3.818-3.822.

[198] WO 2005/102049.

[199] Goff *e cols., J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126: 13.602-13.603.

[200] WO 03/105769.

[201] Cooper (1995) *Pharm. Biotechnol.* 6: 559-80.

[202] WO 99/11241.

[203] WO 94/00153.

[204] WO 98/57659.

[205] Pedidos de Partente Européia 0835318, 0735898 e 0761231.

[206] WO 2006/110603.

[207] Stranger-Jones *e cols.* (2006) *PNAS USA* 103: 16.942-7.

[208] Wardenburg *e cols.* (2007) *Infect. Immun.* 75: 1.040-4.

[209] Donnelly *e cols.* (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15: 617-648.

[210] Strugnell *e cols.* (1997) *Immunol. Cell. Biol.* 75(4): 364-369.

[211] Cui (2005) *Adv. Genet.* 54: 257-89.

[212] Robinson e Torres (1997) *Seminars in Immunol.* 9: 271-283.

[213] Brunham *e cols.* (2000) *J. Infect. Dis.* 181 Supl. 3: S538-43.

[214] Svanholm *e cols.* (2000) *Scand. J. Immunol.* 51(4): 345-53.

[215] "DNA Vaccination - Genetic Vaccination" (1998) eds. Koprowski *e cols.* (ISBN 3540633928).

[216] "Gene Vaccination : Theory and Practice" (1998) ed. Raz (ISBN 3540644288).

[217] Findeis *e cols.*, *Trends Biotechnol.* (1993) 11: 202.

[218] Chiou *e cols.* (1994) "Gene Therapeutics: Methods And Applications Of Direct Gene Transfer". ed. Wolff.

[219] Wu *e cols.*, *J. Biol. Chem.* (1988) 263: 621.

[220] Wu *e cols.*, *J. Biol. Chem.* (1994) 269: 542.

[221] Zenke *e cols.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* (1990) 87: 3.655.

[222] Wu *e cols.*, *J. Biol. Chem.* (1991) 266: 338.

[223] Jolly, *Cancer Gene Therapy* (1994) 1: 51.

[224] Kimura, *Human Gene Therapy* (1994) 5: 845.

[225] Connelly, *Human Gene Therapy* (1995) 1: 185.

[226] Kaplitt, *Nature Genetics* (1994) 6: 148.

[227] WO 90/07936.

[228] WO 94/03622.

[229] WO 93/25698.

[230] WO 93/25234.

[231] Patente U.S. 5.219.740.

[232] WO 93/11230.

[233] WO 93/10218.

[234] Patente U.S. 4.777.127.

[235] Patente G.B. N° 2.200.651.

[236] EP-A-0345242.

[237] WO 91/02805.

[238] WO 94/12649.

[239] WO 93/03769.

[240] WO 93/19191.

[241] WO 94/28938.

[242] WO 95/11984.

[243] WO 95/00655.

[244] Curiel, *Hum. Gene Ther.* (1992) 3: 147.

[245] Wu, *J. Biol. Chem.* (1989) 264: 16.985.

[246] Patente U.S. 5.814.482.

[247] WO 95/07994.

[248] WO 96/17072.

[249] WO 95/30763.

[250] WO 97/42338.

[251] WO 90/11092.

[252] Patente U.S. 5.580.859.

[253] Patente U.S. 5.422.120.

[254] WO 95/13796.

[255] WO 94/23697.

[256] WO 91/14445.

[257] EP 0524968.

[258] Philip, *Mol. Cell. Biol*. (1994) 14: 2.411.

[259] Woffendin, *Proc. Natl. Acad. Sci*. (1994) 91: 11.581.

[260] Patente U.S. 5.206.152.

[261] WO 92/11033.

[262] Patente U.S. 5.149.655.

[263] Winter *e cols.*, (1991) *Nature* 349: 293-99.

[264] U.S. 4.816.567.

[265] Inbar *e cols.*, (1972) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 69: 2.659-62.

[266] Ehrlich *e cols.*, (1980) *Biochem.* 19: 4.091-96.

[267] Huston *e cols.*, (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 85: 5.897-83.

[268] Pack *e cols.*, (1992) *Biochem.* 31, 1.579-84.

[269] Cumber *e cols.*, (1992) *J. Immunology* 149B, 120-26.

[270] Riechmann *e cols.*, (1988) *Nature* 332, 323-27.

[271] Verhoeyan *e cols.*, (1988) *Science* 239, 1.534-36.

[272] G.B. 2.276.169.

[273] Gennaro (2000) "Remington: The Science and Practice of Pharmacy". 20ª Edição, ISBN: 0683306472.

[274] "Methods In Enzymology" (S. Colowick e N. Kaplan, eds., Academic Press, Inc.).

[275] "Handbook of Experimental Immunology", Vols. I-IV

(D.M. Weir e C.C. Blackwell, eds, 1986, Blackwell Scientific Publications).

[276] Sambrook *e cols.* (2001) "Molecular Cloning: A Laboratory Manual", 3ª Edição (Cold Spring Harbor Laboratory Press).

[277] "Handbook of Surface and Colloidal Chemistry" (Birdi, K.S. ed., CRC Press, 1997).

[278] Ausubel *e cols.* (eds) (2002) "Short protocols in molecular biology", 5ª Edição ("Current Protocols").

[279] "Molecular Biology Techniques: An Intensive Laboratory Course" (Ream *e cols.*, eds., 1998, Academic Press).

[280] "PCR (Introduction to Biotechniques Series)", 2ª Edição (Newton & Graham eds., 1997, Springer Verlag).

[281] Geysen *e cols.* (1984) *PNAS USA* 81: 3.998-4.002.

[282] Carter (1994) *Methods Mol. Biol.* 36: 207-23.

[283] Jameson, B.A. *e cols.* 1988, *CABIOS* 4(1): 181-186.

[284] Raddrizzani e Hammer (2000) *Brief. Bioinform.* 1(2): 179-89.

[285] Bublil *e cols.* (2007) *Proteins* 68(1): 294-304.

[286] De Lalla *e cols.* (1999) *J. Immunol.* 163: 1.725-29.

[287] Kwok *e cols.* (2001) *Trends Immunol.* 22: 583-88.

[288] Brusic *e cols.* (1998) *Bioinformatics* 14(2): 121-30.

[289] Meister *e cols.* (1995) *Vaccine* 13(6): 581-91.

[290] Roberts *e cols.* (1996) *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12(7): 593-610.

[291] Maksyutov e Zagrebelnaya (1993) *Comput. Appl. Biosci.* 9(3): 291-7.

[292] Feller e de la Cruz (1991) *Nature* 349(6311): 720-1.

[293] Hopp (1993) *Peptide Research* 6: 183-190.

[294] Welling *e cols.* (1985) *FEBS Lett.* 188: 215-218.

[295] Davenport *e cols.* (1995) *Immunogenetics* 42: 392-297.

[296] Tsurui e Takahashi (2007) *J. Pharmacol. Sci*. 105(4): 299-316.

[297] Tong *e cols.* (2007) *Brief Bioinform*. 8(2): 96-108.

[298] Schirle *e cols.* (2001) *J. Immunol.* Methods. 257 (1-2): 1-16.

[299] Chen *e cols.* (2007) *Amino Acids* 33(3): 423-8.

[300] "Current Protocols in Molecular Biology" (F.M. Ausubel *e cols.*, eds., 1987) Suplemento 30.

[301] Smith e Waterman (1981) *Adv. Appl. Math.* 2: 482-489.

[302] Doro *e cols.* (2009) *Molecular & Cellular Proteomics* 8: 1.728-1.737.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição imunogênica útil para imunização contra *Staphylococcus aureus* **caracterizada** por compreender uma combinação de antígenos, a referida combinação compreendendo:

um antígeno sta006 que (i) pode despertar uma resposta do anticorpo que reconhece a SEQ ID N°: 42; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 42; e

um antígeno sta011 que (i) pode despertar uma resposta do anticorpo que reconhece a SEQ ID N°: 47; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID N°: 47.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por compreender ainda:

- um antígeno hla que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 14; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

- um antígeno hla que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 14; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; e um antígeno isdA que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 17; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 17;

- um antígeno hla que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 14; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; e um antígeno SpA que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 36; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 36;

- um antígeno SpA que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 36; e (ii) compreende uma

sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 36;

- um antígeno sta019 que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 55; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55;

- um antígeno sta019 que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 55; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 55; e um antígeno hla que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 14; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

- um antígeno esxA que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 10; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; e um antígeno esxB que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 11; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; ou

- um antígeno esxA que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 10; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; e um antígeno esxB que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 11; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; e um antígeno hla que: (i) pode despertar um anticorpo que reconhece a SEQ ID NO: 14; e (ii) compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 14.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, **caracterizada** por os antígenos esxA e esxB serem expressos em uma única cadeia polipeptídica que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 151 ou 152.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 3,

caracterizada por compreender:

(i) um antígeno sta006 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 248;

(ii) um antígeno sta011 que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 249;

(iii) um antígeno hla que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 232; e

(iv) uma única cadeia polipeptídica compreendendo antígenos esxA e esxB que compreende uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 250.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** por um ou mais dos referidos antígenos serem adsorvidos a um adjuvante de hidróxido de alumínio.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** por incluir um tampão de histidina ou um tampão de fosfato.

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** por possuir um pH entre 5,0 e 8,1.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada** por compreender ainda um ou mais conjugados de:

(i) um exopolissacarídeo de *S. aureus* e uma proteína carreadora; e/ou

(ii) um polissacarídeo capsular de *S. aureus* e uma proteína carreadora.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** por estar na forma liofilizada.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** por estar na forma aquosa.

11. Método para preparar a composição, conforme definida na reivindicação 10, **caracterizado** por ser pela reconstituição da composição, conforme definida na reivindicação 9, com material aquoso.

12. Composição farmacêutica **caracterizada** por compreender o polipeptídeo, conforme definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, e um transportador e/ou excipiente farmacêutico.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10 e 12 , **caracterizada** por ser para terapia ou para aumentar uma resposta imune em um mamífero para imunização contra *S. aureus*.

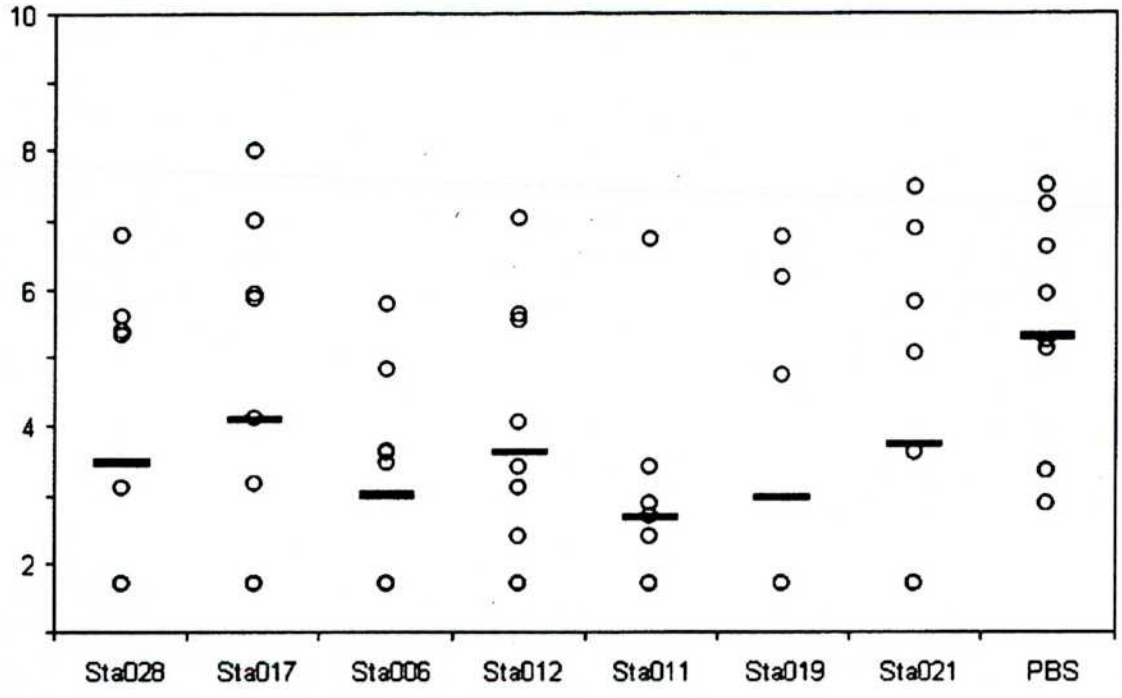


FIGURA 1

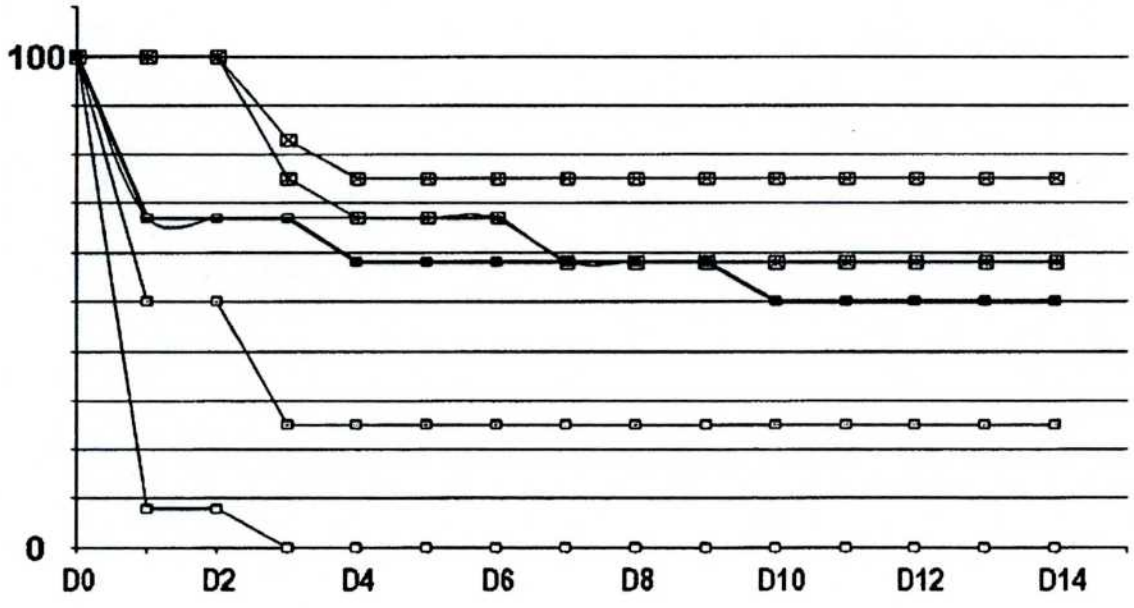


FIGURA 2

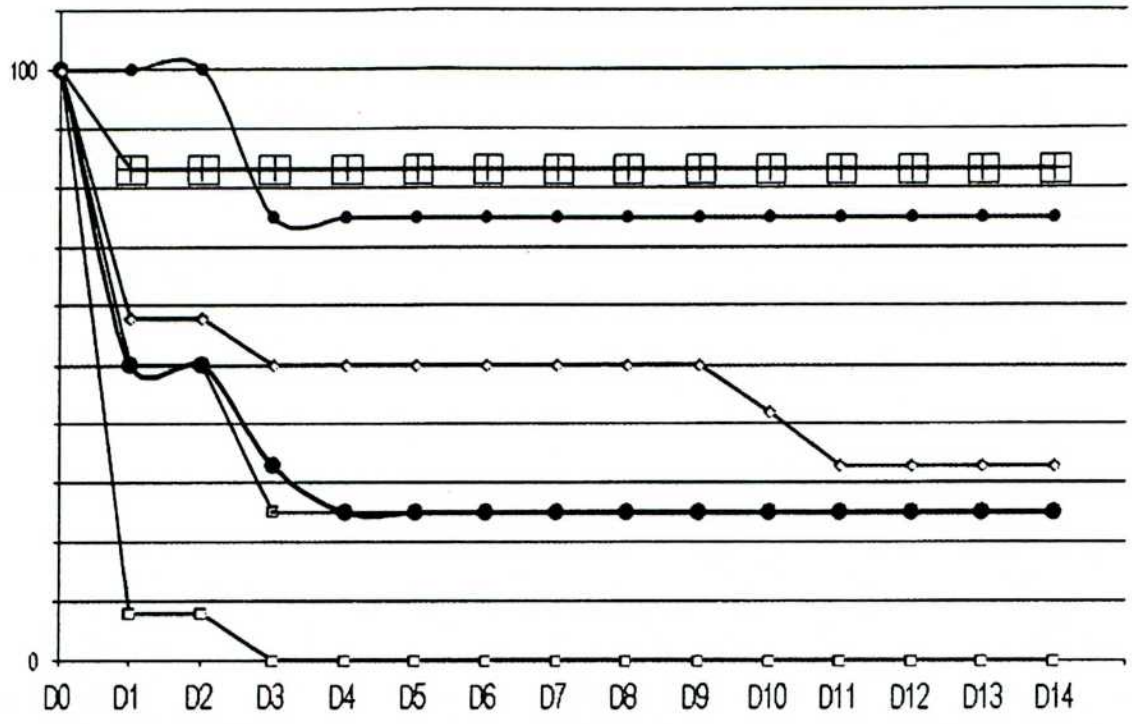


FIGURA 3

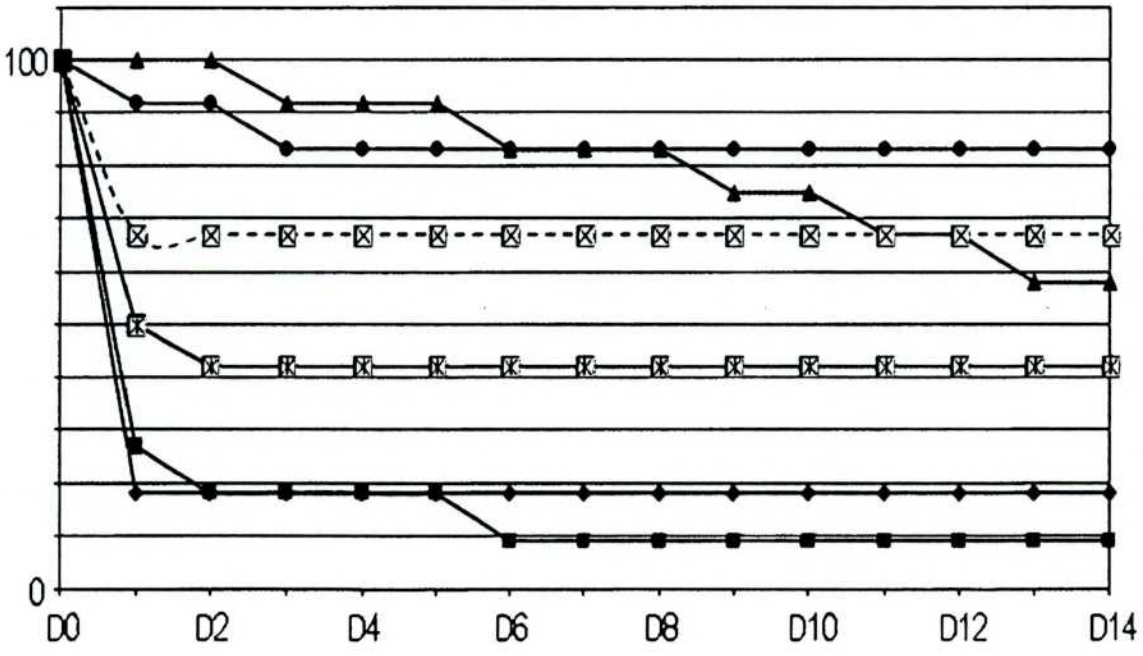


FIGURA 4

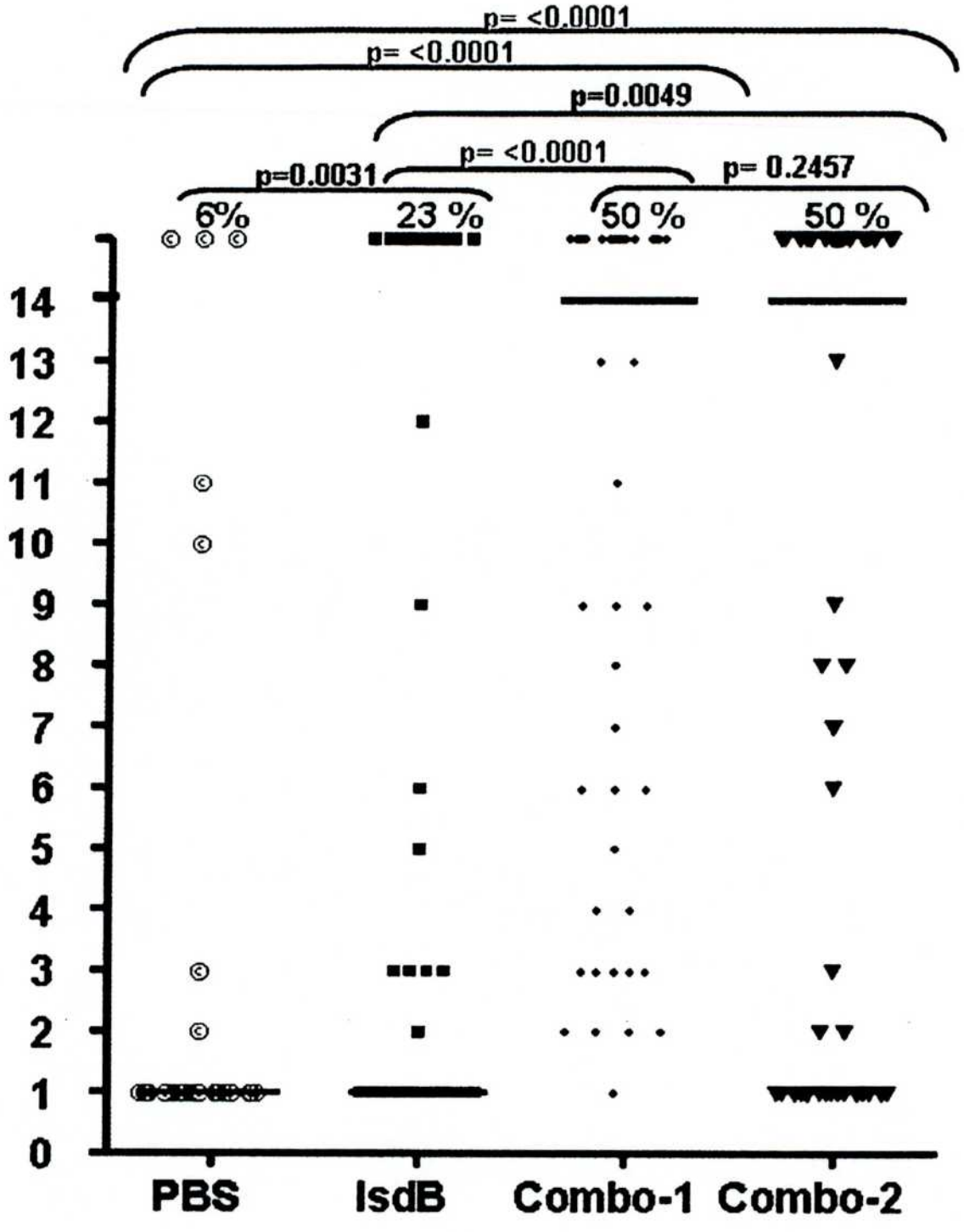

p= <0.0001
p= <0.0001
p=0.0049
p= <0.0001
p=0.0031
p= 0.2457
6%
23 %
50 %
50 %
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
PBS
IsdB
Combo-1
Combo-2

FIGURA 5

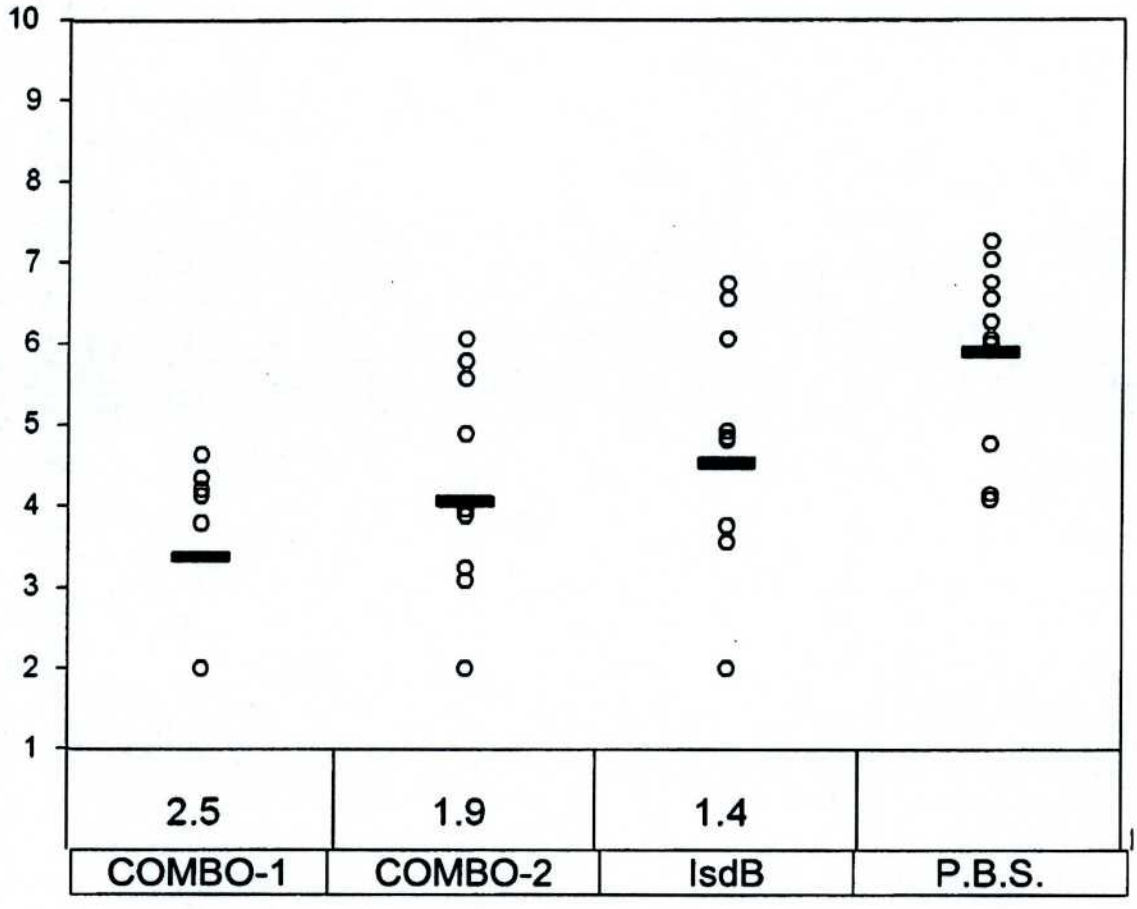


FIGURA 6

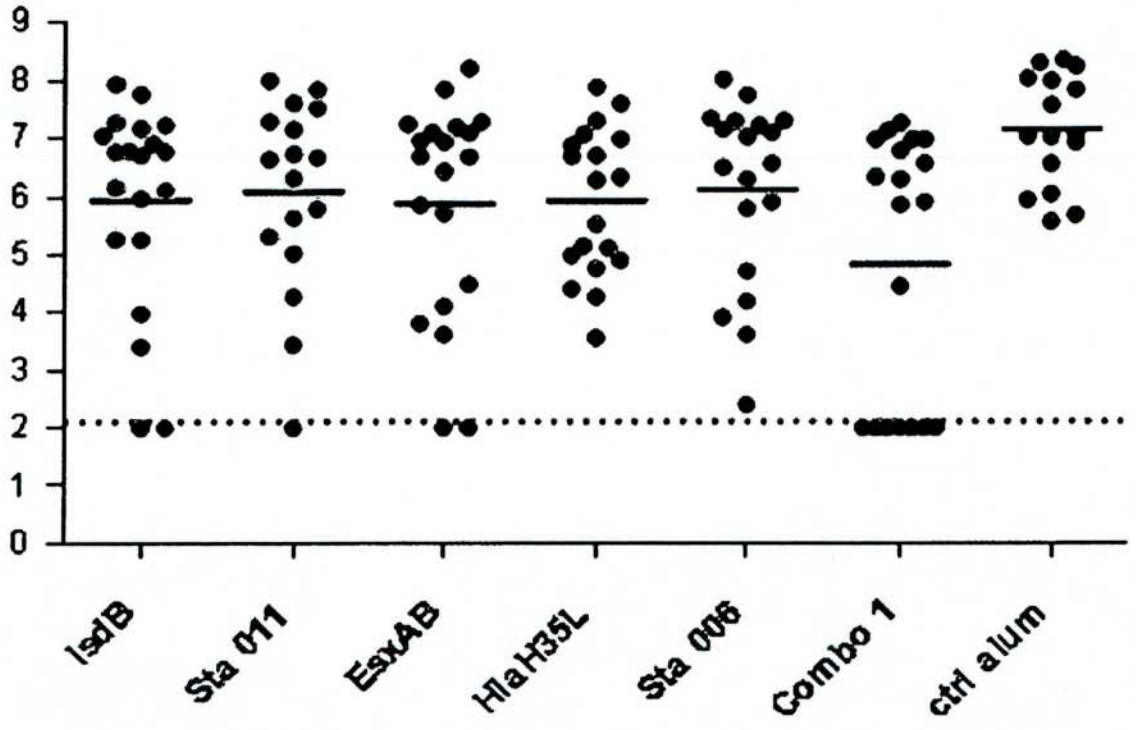


FIGURA 7A

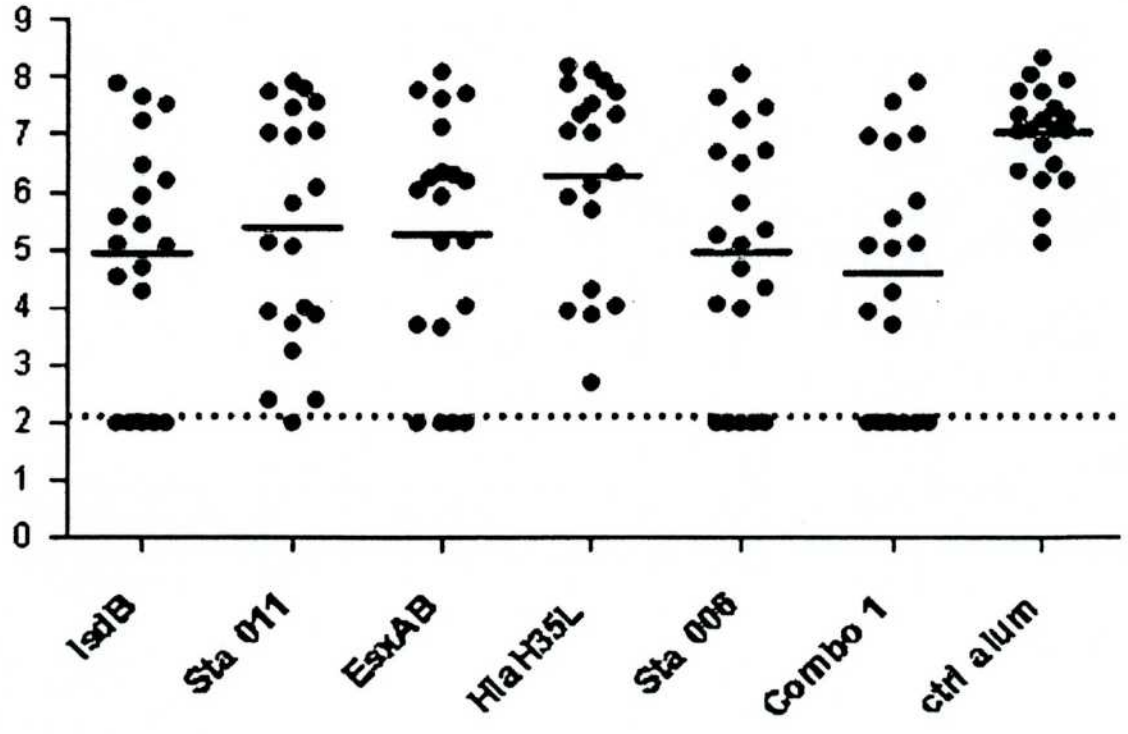


FIGURA 7B

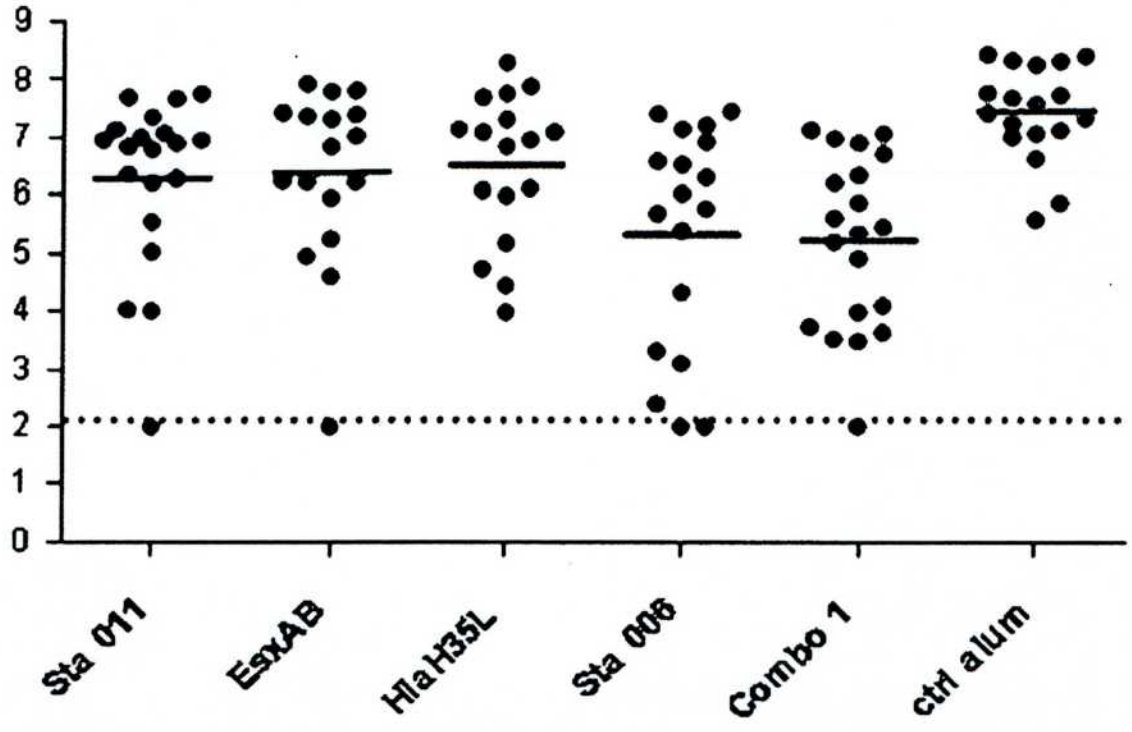


FIGURA 7C

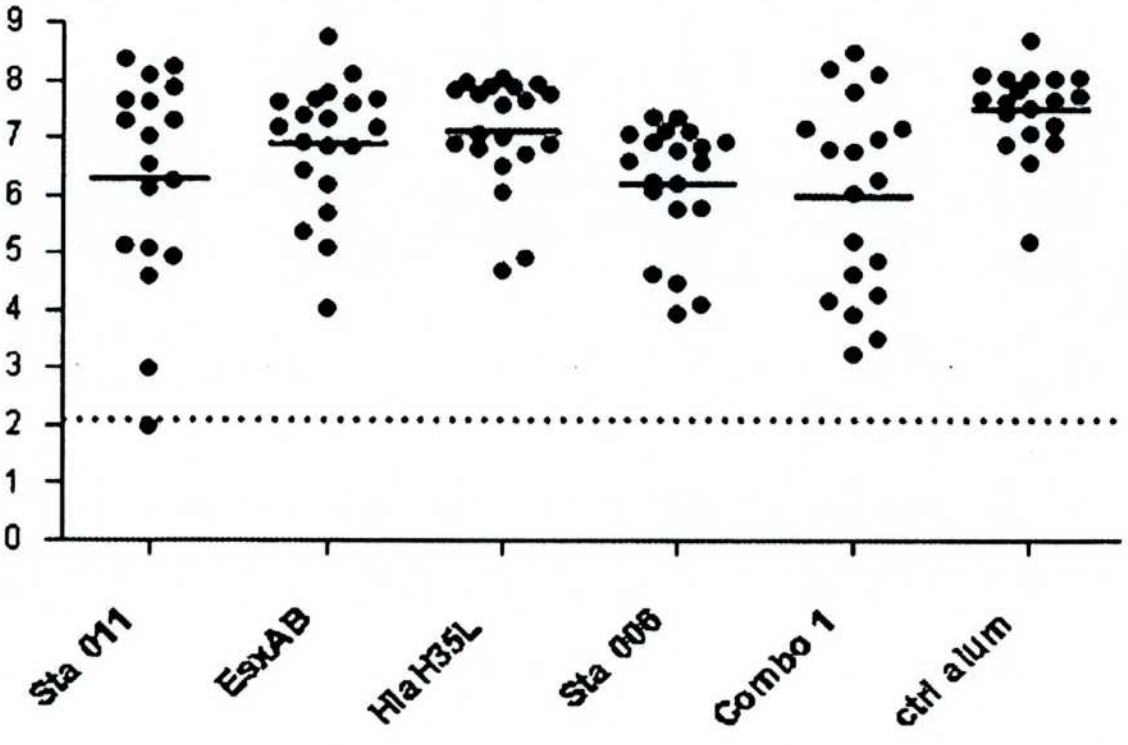


FIGURA 7D

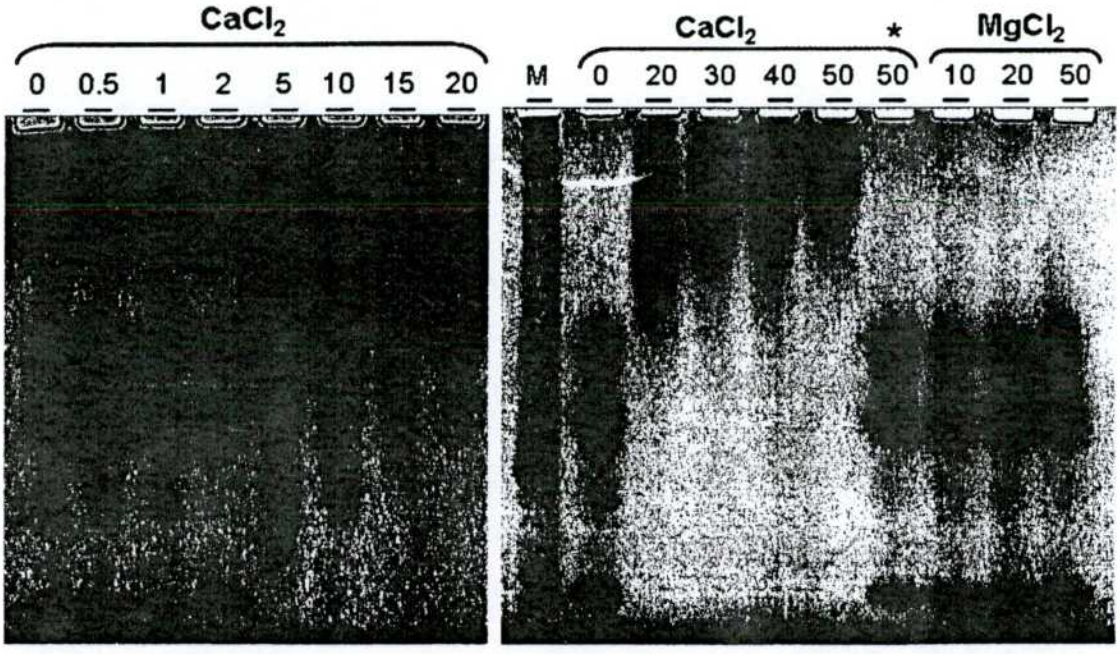


FIGURA 8

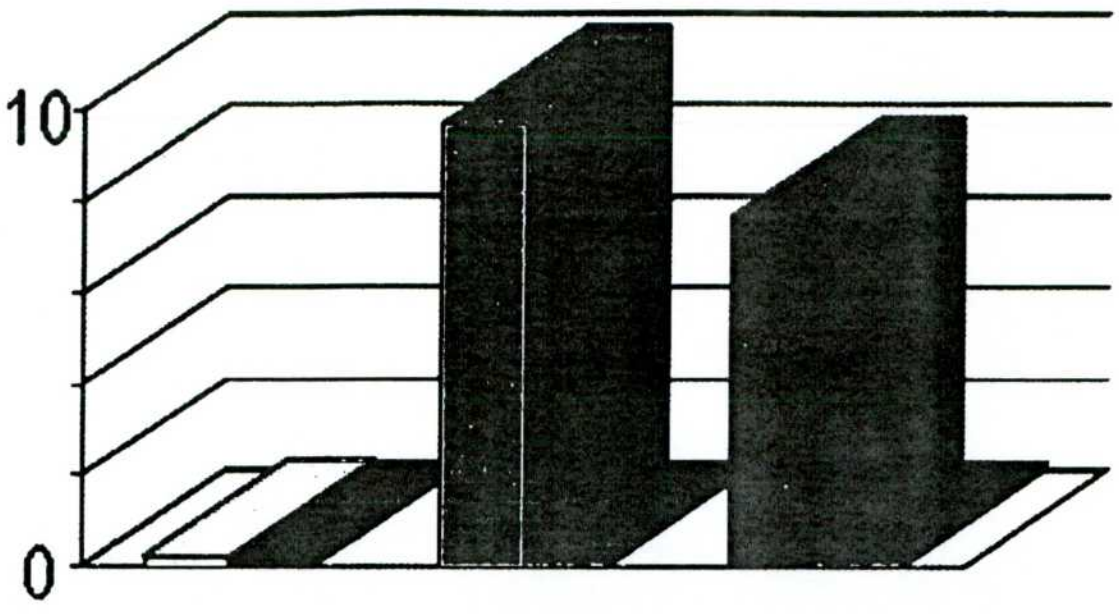


FIGURA 9A

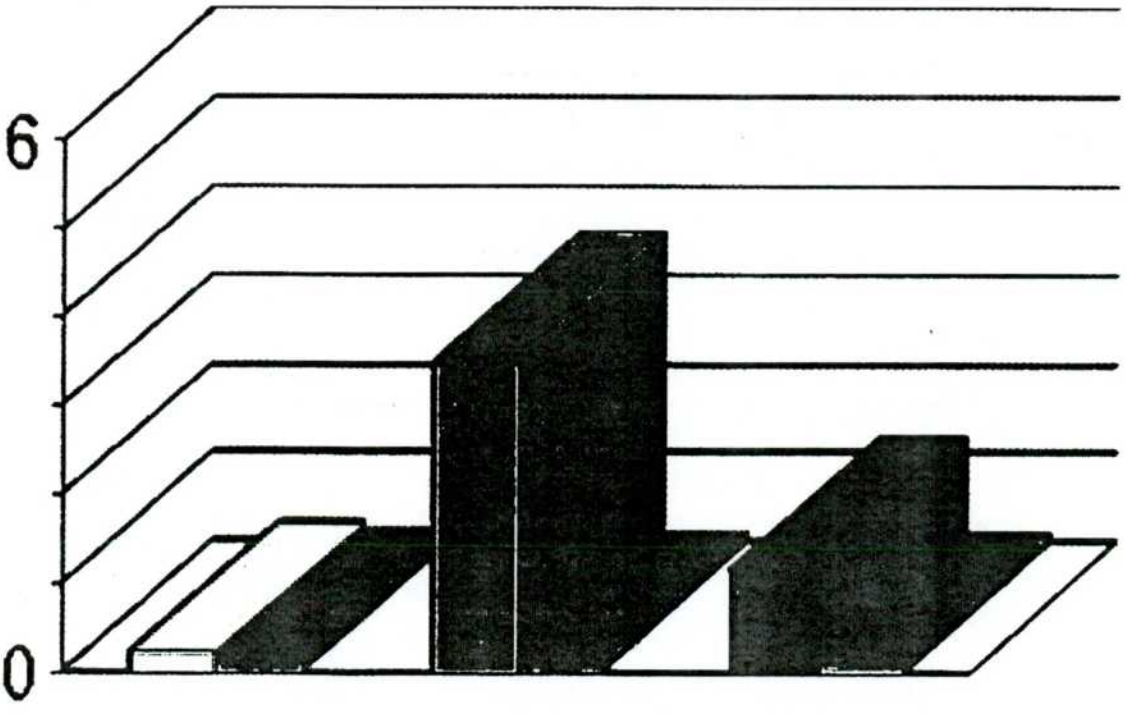


FIGURA 9B

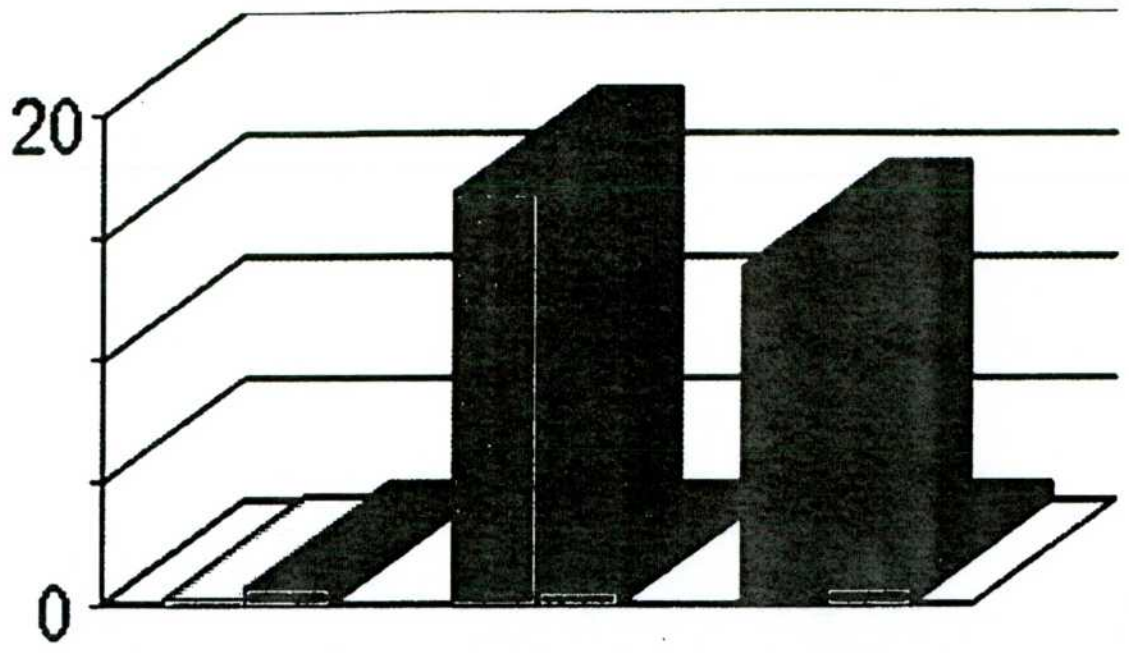


FIGURA 9C

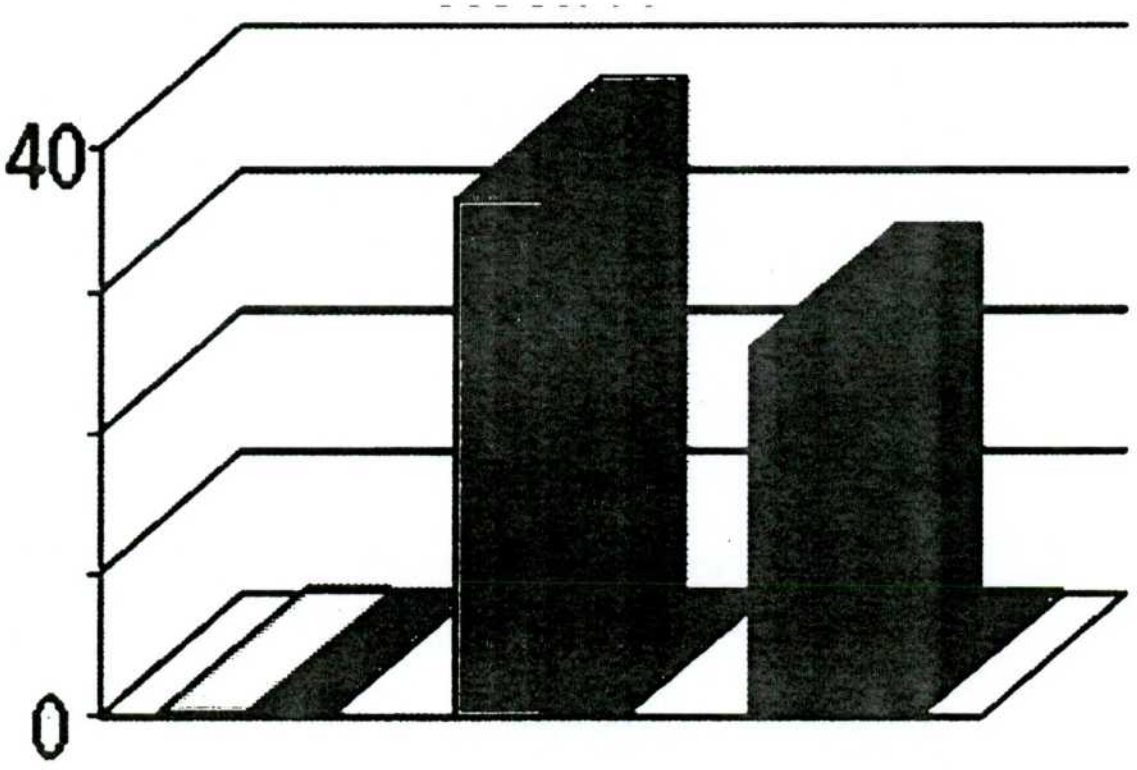


FIGURA 9D

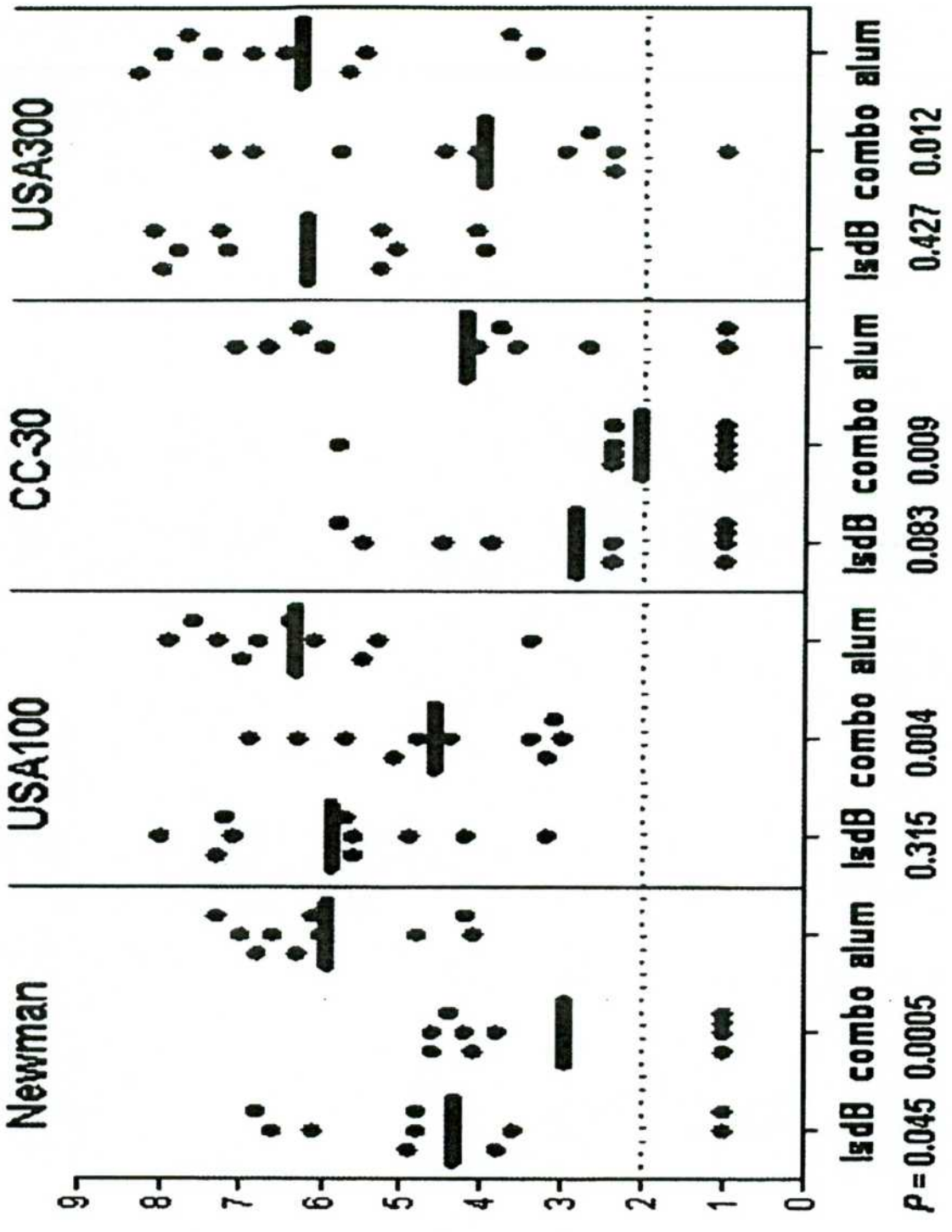

Newman
USA100
CC-30
USA300
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
lsdB combo alum lsdB combo alum lsdB combo alum lsdB combo alum
P=0.045 0.0005 0.315 0.004 0.083 0.009 0.427 0.012

FIGURA 10

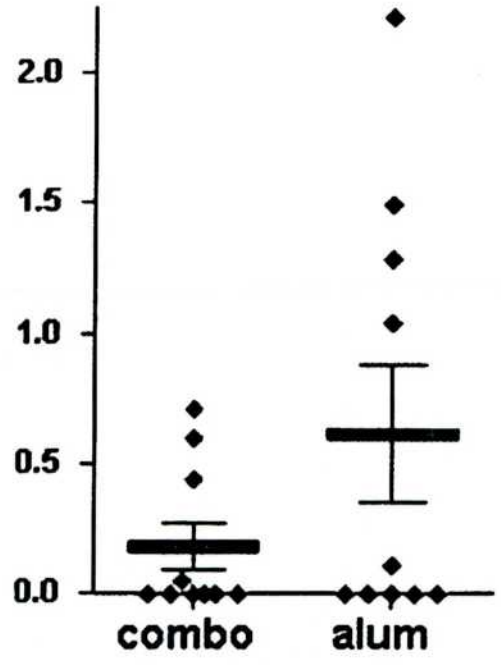


FIGURA 11

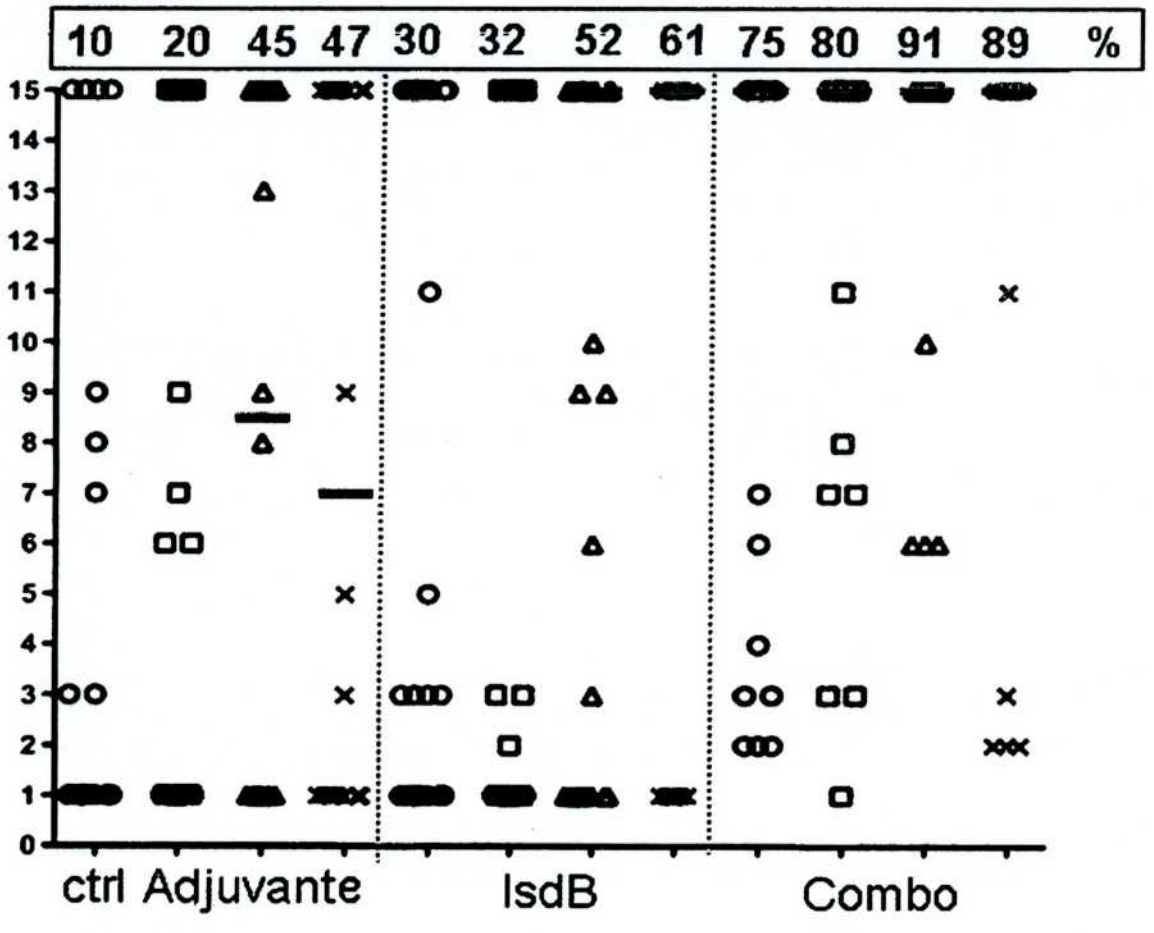


FIGURA 12

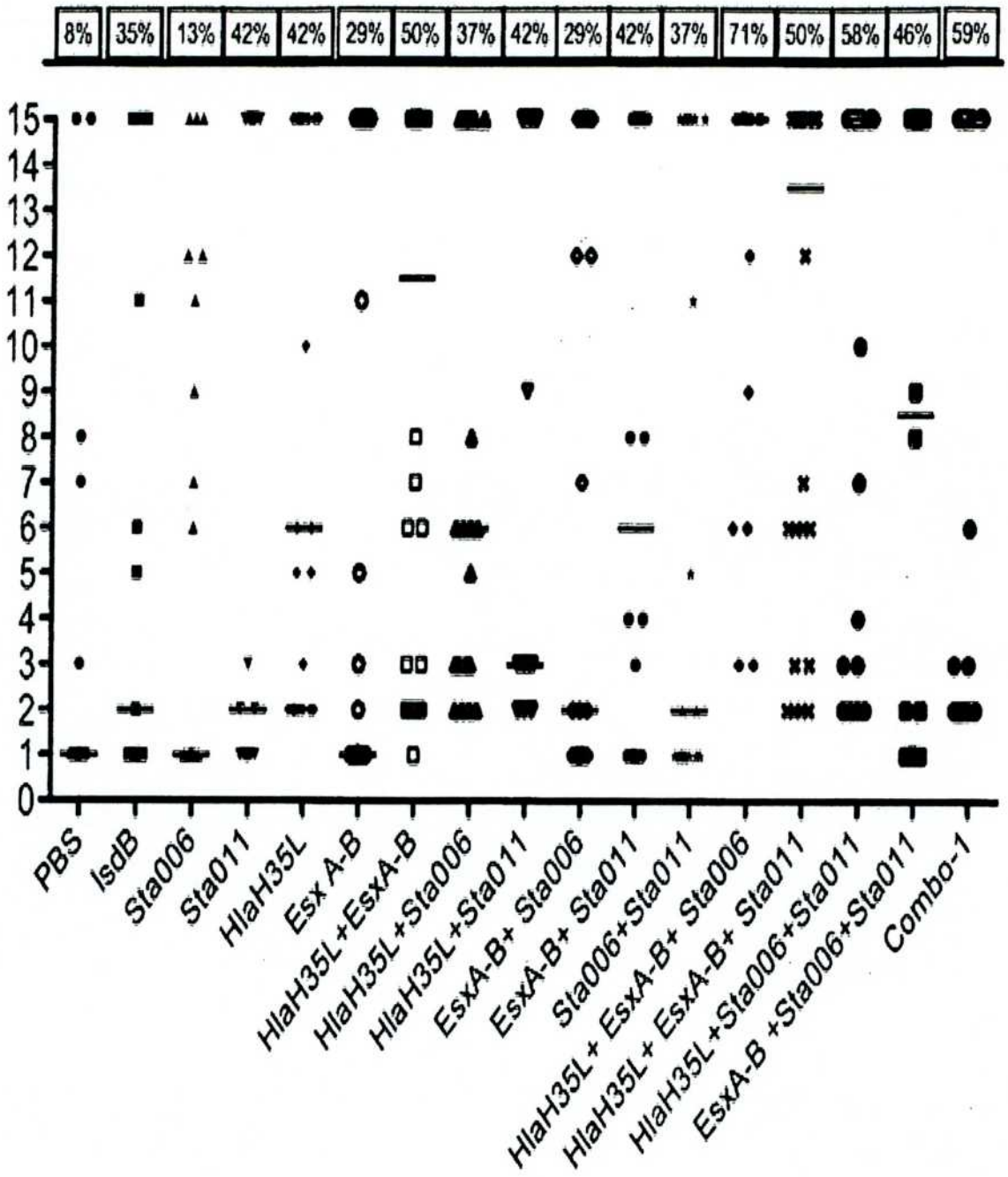

8%
35%
13%
42%
42%
29%
50%
37%
42%
29%
42%
37%
71%
50%
58%
46%
59%
15
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
PBS
IsdB
Sta006
Sta011
HlaH35L
Esx A-B
HlaH35L+EsxA-B
HlaH35L+Sta006
HlaH35L+Sta011
EsxA-B+ Sta006
EsxA-B+ Sta011
Sta006+Sta011
HlaH35L+ EsxA-B+ Sta006
HlaH35L+ EsxA-B+ Sta011
HlaH35L+Sta006+Sta011
EsxA-B +Sta006+Sta011
Combo-1

FIGURA 13