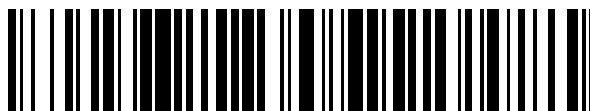


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 870**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)

A61K 39/36 (2006.01)

C07K 7/04 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09251252 .4**

96 Fecha de presentación: **01.05.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2153841**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.02.2010**

54 Título: **Vacuna que comprende péptidos Amb a 1 para uso en el tratamiento de alergia a ambrosía**

30 Prioridad:
15.08.2008 GB 0814986
20.08.2008 GB 0815218

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.04.2012

73 Titular/es:
CIRCASSIA LIMITED
MAGDALEN CENTRE THE OXFORD SCIENCE
PARK
OXFORD OX4 4GA, GB

72 Inventor/es:
Larche, Mark;
Hafner, Roderick Peter y
Laidler, Paul

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

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

ES 2 378 870 T3

DESCRIPCIÓN

Vacuna que comprende péptidos Amb a 1 para uso en el tratamiento de alergia a ambrosía

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para prevenir o tratar alergia a ambrosía.

10 **Antecedentes de la invención**

El reconocimiento de antígeno de células T requiere que las células presentadoras de antígeno (CPA) presenten fragmentos de antígeno (péptidos) en su superficie celular en asociación con moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH). Las células T usan sus receptores de células T específicos de antígeno (TCR) para reconocer los fragmentos de antígeno presentados por las CPA. Tal reconocimiento actúa como un desencadenante del sistema inmune para generar una diversidad de respuestas para erradicar el antígeno que se ha reconocido.

El reconocimiento de antígenos externos por el sistema inmune de un organismo, tal como el hombre, puede en algunos casos dar como resultado enfermedades, conocidas como afecciones atópicas. Los ejemplos de estas últimas son las enfermedades alérgicas incluyendo asma, dermatitis atópica y rinitis alérgica. En este grupo de enfermedades, los linfocitos B generan anticuerpos de la clase IgE (en seres humanos) que se unen a antígenos obtenidos externamente, que se denominan en este contexto alérgenos ya que estas moléculas provocan una respuesta alérgica. La producción de IgE específica de alérgeno es dependiente de linfocitos T que también se activan por (son específicos para) el alérgeno. Los anticuerpos de IgE específicos de alérgenos se unen a la superficie de células tales como basófilos y mastocitos debido a la expresión por estas células de receptores de superficie para IgE.

El entrecruzamiento de moléculas de IgE unidas a superficie por alérgenos da como resultado la desgranulación de estas células efectoras causando la liberación de mediadores inflamatorios tales como histamina, 5-hidroxitriptamina y mediadores lipídicos tales como los sulfidoleucotrienos. Además de los acontecimientos dependientes de IgE, determinadas enfermedades alérgicas tales como asma se caracterizan por acontecimientos independientes de IgE.

Las enfermedades alérgicas mediadas por IgE actualmente se tratan con agentes que proporcionan alivio o prevención sintomática. Los ejemplos de tales agentes son antihistaminas, agonistas β_2 y glucocorticoides. Adicionalmente, algunas enfermedades mediadas por IgE se tratan mediante procedimientos de desensibilización que implican la inyección periódica de componentes o extractos de alérgeno. Los tratamientos de desensibilización pueden inducir una respuesta de IgG que compite con IgE por el alérgeno o los mismos pueden inducir células T supresoras específicas que bloquean la síntesis de IgE dirigida frente al alérgeno. Esta forma de tratamiento no siempre es eficaz y comporta el riesgo de provocar efectos secundarios graves, particularmente choque anafiláctico general. Esto puede ser fatal a menos que se reconozca inmediatamente y se trate con adrenalina. Un tratamiento terapéutico que disminuiría o eliminaría la respuesta inmune alérgica indeseada a un alérgeno particular, sin alterar la reactividad inmune a otros antígenos extraños o desencadenar una respuesta alérgica él mismo sería de gran beneficio para los individuos alérgicos.

Los alérgenos de ambrosía se reconocen universalmente como una causa principal de enfermedades alérgicas en seres humanos y animales, incluyendo asma, rinitis alérgica y dermatitis alérgica. El documento WO 96/13589 describe péptidos de los alérgenos de proteína principales de polen de ambrosía corto y métodos de tratamiento y diagnóstico de sensibilidad a alérgenos de polen de ambrosía. Las proteínas presentes en el polen de ambrosía son particularmente importantes. Por ejemplo, aproximadamente el 75% de aquellos que sufren de fiebre del heno en los Estados Unidos son alérgicos al polen de ambrosía. Fiebre del heno es el término común para una forma de alergia estacional caracterizada por estornudos, mucosidad y picazón de ojos. El término "fiebre del heno" surgió debido a que esta forma de enfermedad alérgica es más frecuente durante la "temporada del heno" que corresponde con la época de floración de muchas plantas, que es cuando las mismas liberan las cantidades más elevadas de polen. Esto es particularmente frecuente desde el final del verano hasta el principio del otoño, típicamente desde el final de junio hasta el final de septiembre (en el Hemisferio Norte).

Se ha calculado que para adultos en los Estados Unidos, la fiebre del heno es la 5ª enfermedad principal crónica y una causa principal de ausentismo laboral, que da como resultado cerca de 4 millones de días laborales de ausencia o perdidos cada año, dando como resultado un coste total de más de 700 millones de dólares en pérdida de productividad total. Las alergias son la afección crónica más frecuentemente informada en niños, limitando las actividades de más del 40% de ellos. Cada año, las alergias provocan más de 17 millones de visitas ambulatorias al médico en los Estados Unidos; las alergias estacionales tales como la fiebre del heno representan más de la mitad de estas visitas por alergia.

Por lo tanto, un tratamiento terapéutico o preventivo sería de gran beneficio para seres humanos que sufren o que están en riesgo de sufrir alergia a ambrosía.

Sumario de la invención

La alergia a ambrosía está causada típicamente por ambrosía Común (*Ambrosia artemisiifolia*). El alérgeno principal en el polen de ambrosía es Amb a 1. Esta proteína existe como varias isoformas diferentes, Amb a 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4.

Los presentes inventores han descubierto que determinadas combinaciones de fragmentos peptídicos obtenidos a partir de las proteínas Amb a 1 son particularmente útiles para la desensibilización de individuos a estos alérgenos. Las combinaciones de polipéptidos de la invención se han seleccionado por su capacidad de unirse a muchas moléculas del CMH de Clase II, por ser altamente solubles, por no desencadenar liberación de histamina a partir de basófilos extraídos a partir de un panel de individuos alérgicos a la ambrosía y por inducir una respuesta de citoquina en una proporción elevada de sujetos a partir de un panel de individuos alérgicos a ambrosía. Por lo tanto, las composiciones, productos, vectores y formulaciones de la invención se pueden proporcionar a individuos para prevenir o tratar alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

Los péptidos de la invención se seleccionaron como epítopos de células T potenciales a través de métodos *in silico*. Cuando se identificaron las regiones que contenían epítopos, las mismas se analizaron adicionalmente para determinar cuáles de ellas estaban altamente conservadas entre las cuatro isoformas diferentes de Amb a 1. Estos polipéptidos candidatos después se seleccionaron adicionalmente para uso potencial en inducción de inmunotolerancia. Más específicamente, los mismos se analizaron para determinar características de solubilidad y la capacidad de inducir liberación de citoquina a partir de PBMC obtenidas de individuos alérgicos a ambrosía. En algunos casos, las secuencias peptídicas se sometieron a ingeniería genética para mejorar la solubilidad y/o reducir la formación de dímeros.

Una dificultad asociada con los enfoques de desensibilización basados en inmunización peptídica estriba en cómo seleccionar un tamaño apropiado y región del alérgeno como la base del péptido que se tiene que usar para la inmunización. El tamaño del péptido de elección es crucial. Si el péptido es demasiado pequeño, la vacuna no será eficaz para inducir una respuesta inmunológica. Si los péptidos son demasiado grandes o si el antígeno completo se introduce en un individuo, existe el riesgo de inducir reacciones adversas, tales como anafilaxis, que pueden ser fatales. Este riesgo puede ser mayor si los péptidos son poco solubles.

Los polipéptidos de la invención se han seleccionado para conservar especificidad de células T a la vez que tienen un tamaño lo suficientemente pequeño para no poseer una estructura terciaria significativa que les posibilitaría conservar la conformación de un epítipo de unión a IgE de la molécula completa. Por lo tanto, los polipéptidos de la invención no inducen entrecruzamiento significativo de moléculas de IgE específicas adyacentes en células tales como mastocitos y basófilos y han demostrado que no causan liberación de histamina significativa a partir de basófilos humanos.

Una ventaja de la invención es la capacidad de los péptidos de dirigirse ampliamente a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Los receptores de células T (TCR) son altamente variables en su especificidad. La variabilidad se genera, al igual que con las moléculas de anticuerpo, a través de acontecimientos de recombinación genética dentro de la célula. Los TCR reconocen antígenos en forma de péptidos cortos unidos a moléculas codificadas por los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH). Estos productos génicos son las mismas moléculas que dan origen a "tipos de tejido" usados en trasplante y también se denominan moléculas de Antígeno de Leucocitos Humano (HLA), términos que se pueden usar de forma intercambiable. Las moléculas del CMH individuales poseen ranuras de unión a péptido las cuales, debido a su forma y carga son capaces de unirse únicamente a un grupo limitado de péptidos. Los péptidos unidos por una molécula del CMH pueden no necesariamente unirse por otras moléculas del CMH.

Cuando una molécula de proteína tal como un antígeno o alérgeno se capta por células presentadoras de antígeno tales como linfocitos B, células dendríticas, monocitos y macrófagos, la molécula se degrada enzimáticamente dentro de la célula. El proceso de degradación da origen a fragmentos peptídicos de la molécula que, si son del tamaño, carga y forma apropiados, se pueden unir dentro de la ranuras de unión a péptido de determinadas moléculas del CMH y presentarse posteriormente sobre la superficie de las células presentadoras de antígeno. Si los complejos péptido/CMH están presentes en la superficie de las células presentadoras de antígeno en números suficientes los mismos pueden después activar células T que portan los receptores de células T específicos de péptido/CMH apropiados.

Debido a la naturaleza polimórfica del CMH, los individuos en una población no consanguínea tal como el hombre expresarán diferentes combinaciones de moléculas del CMH en sus superficies celulares. Debido a que las moléculas del CMH diferentes se pueden unir a péptidos diferentes de la misma molécula en base al tamaño, la carga y la forma del péptido, diferentes individuos presentarán un repertorio diferente de péptidos unidos a sus moléculas del CMH. La identificación de epítopos de péptidos de unión a CMH universales en una población no consanguínea tal como el hombre es más difícil que en animales endogámicos (tales como determinadas cepas de ratones de laboratorio). En base a la expresión del CMH diferencial entre individuos y las diferencias intrínsecas en la unión y presentación de péptido que esto presenta, es poco probable que un péptido único se pueda identificar

que será útil para la terapia de desensibilización en el hombre.

Otra ventaja de la invención es la selección de péptidos y combinaciones peptídicas en base a las respuestas observadas en PBMC aisladas recientemente a partir de individuos alérgicos a ambrosía. A diferencia de escenarios de artefacto donde se establecen líneas de células clonales a partir de pacientes alérgicos con el fin de ensayar las respuestas de células T, la evaluación de respuestas *ex vivo* de PBMC aisladas recientemente permite una visión representativa de la importancia de población relativa de diferentes péptidos sin distorsión potencial inducida por el proceso de cultivo.

Sin embargo, las combinaciones de péptidos de la invención proporcionan una amplia cobertura de eficacia sobre la población humana dirigiéndose a múltiples moléculas del CMH diferentes. Esta cobertura amplia se ilustra mediante la capacidad de combinaciones de péptidos de la invención de provocar una respuesta de citoquina positiva en muchos individuos dentro de la población. Una vacuna formulada con los péptidos de la invención tendría por lo tanto una utilidad amplia.

El trabajo de los inventores ha producido combinaciones de péptidos con las siguientes características:

- la combinación induce una respuesta de citoquina en una proporción elevada de sujetos a partir de un panel de individuos alérgicos a ambrosía
- los péptidos de las combinaciones son solubles
- los péptidos de las combinaciones no inducen liberación de histamina significativa en un panel de individuos alérgicos a ambrosía.

Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición que comprende:

(i) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW03B (RDLENGAIFLPSG; SEC ID N°: 9), RGW03A (DVFENGAIFVPSG; SEC ID N°: 8) o RGW03 (KDLENGAIFVTSG; SEC ID N°: 7) o una variante de los mismos;

(ii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW01 (GMIKSNDGPPI; SEC ID N°: 1), RGW01A (GLIKSHDGPV; SEC ID N°: 2) o RGW01B (GLIKSNDGPPA; SEC ID N°: 3) o una variante de los mismos;

(iii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW04 (KAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 10) o RGW04A (SAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 11) o una variante de los mismos; y

(iv) opcionalmente al menos un polipéptido original seleccionado entre cualquiera de SEC ID N°: 4-6 y 12-31 o una variante del mismo;

en la que dichas variantes de (i) a (iv) son:

(a) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en:

- la secuencia peptídica original equivalente; o
- una secuencia homóloga que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con la secuencia peptídica original equivalente, secuencia que es capaz de inducir la inmunotolerancia en un individuo a la secuencia peptídica original equivalente, o

(b) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en una secuencia que representa:

- un fragmento de al menos 9 aminoácidos contiguos de la secuencia peptídica original equivalente; o
- un homólogo de dicho fragmento que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con dichos al menos 9 aminoácidos contiguos de la secuencia peptídica original equivalente,

secuencia que es capaz de inducir la inmunotolerancia en un individuo a la secuencia peptídica original equivalente, para su uso en la prevención o el tratamiento de la alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra la proporción de individuos sensibles a diferentes combinaciones peptídicas de la invención medida mediante la producción de IL-13 o IFN-gamma.

La Figura 2 muestra la producción promedio de IL-10 (pg/ml) por PBMC a partir de individuos alérgicos a ambrosía cuando se estimulan con diferentes péptidos de la invención.

La Figura 3 muestra el nivel de IL-10 (pg/ml) producido por PBMC a partir de individuos alérgicos a ambrosía cuando se estimulan con diferentes combinaciones peptídicas.

Descripción de las secuencias mencionadas en el presente documento

SEC ID N°: 1 a 31 proporcionan secuencias polipeptídicas usadas en la invención. SEC ID N°: 32 en adelante proporcionan secuencias adicionales.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a combinaciones de péptidos que se pueden usar en inducción de inmunotolerancia. Tales combinaciones peptídicas se basan en péptidos que pueden comprender, consistir en o que consisten básicamente en las secuencias mostradas en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. También se pueden usar las variantes de estos péptidos específicos. Las variantes pueden comprender, consistir en o consisten básicamente en secuencias que son fragmentos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 u homólogos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

En una realización la invención se refiere a una composición para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía. La composición típicamente comprende o consiste en al menos cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once o doce polipéptidos, hasta un máximo de trece. En otras palabras, la composición comprende entre cuatro y trece polipéptidos. Los polipéptidos se seleccionan independientemente como se ha descrito anteriormente.

La invención también proporciona productos y formulaciones que comprenden los polipéptidos de la invención y composiciones y productos que comprenden polinucleótidos capaces de expresar las combinaciones de polipéptidos de la invención para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia. Tal inducción de inmunotolerancia típicamente será a un epítipo (por ejemplo, un epítipo del CMH de clase II) presente en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

En una realización, la invención proporciona una composición para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia que comprende:

(i) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW03B (RDLENGAIFLPSG; SEC ID N°: 9), RGW03A (DVFENGAIFVPSG; SEC ID N°: 8) o RGW03 (KDLENGAIFVTSG; SEC ID N°: 7) o una variante de los mismos;

(ii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW01 (GMIKSNDGPPI; SEC ID N°: 1), RGW01A (GLIKSHDGPPIV; SEC ID N°: 2) o RGW01B (GLIKSNDGPPA; SEC ID N°: 3) o una variante de los mismos;

(iii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW04 (KAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 10) o RGW04A (SAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 11) o una variante de los mismos; y

(iv) opcionalmente uno o más polipéptidos originales seleccionados independientemente entre cualquiera de SEC ID N°: 4-6 y 12-31 o variantes de los mismos;

en la que dichas variantes son:

(a) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en:

- la secuencia peptídica original equivalente; o
 - una secuencia homóloga que tiene una homología de al menos el 65% con la secuencia peptídica original equivalente,
- secuencia que es capaz de inducir inmunotolerancia en un individuo a la secuencia peptídica original equivalente o

(b) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en una secuencia que representa:

- un fragmento de la secuencia peptídica original equivalente; o
- un homólogo de un fragmento de la secuencia peptídica original equivalente,

secuencia que es capaz de inducir inmunotolerancia en un individuo a la secuencia peptídica original equivalente y que tiene una longitud de al menos 9 aminoácidos y en la que dicho homólogo tiene una homología de al menos el 65% con cualquiera de 9 aminoácidos contiguos en la secuencia peptídica original equivalente.

Especies de ambrosía

Las especies de ambrosía *Ambrosia artemisiifolia* (ambrosía común) y en un menor alcance *Ambrosia trifida* (ambrosía gigante), son responsables de una alta proporción de alergia a la ambrosía en el mundo entero, particularmente alergias asociadas con polen de ambrosía, tal como la fiebre del heno. La ambrosía común es nativa de Norteamérica, pero se ha extendido a casi todos los continentes del mundo entero. La ambrosía florece en el hemisferio norte desde principios de julio-mediados de agosto o hasta que llega el tiempo más frío. La ambrosía es

una planta pionera que está bien adaptada a la colonización de suelo disturbado recientemente. Aunque en hábitats naturales está limitada con frecuencia por competición con otras plantas, en áreas en las que los humanos han limpiado la vegetación existente, la ambrosía rápidamente se establece ampliamente y de forma agresiva. Por tanto, la ambrosía es muy abundante en vías rurales, líneas de vallas, terrenos baldíos, excavaciones nuevas, campos cultivados, jardines y prados mal mantenidos. Por lo tanto, está bien adaptada a una amplia diversidad de climas, puede tolerar un intervalo de pH del suelo amplio (desde aproximadamente 4,5 hasta aproximadamente 8,5) y también es resistente a salinidad elevada.

Fragmentos peptídicos de alérgenos de polen de ambrosía

El alérgeno principal en el polen de ambrosía es Amb a 1. Esta proteína existe como varias isoformas diferentes, Amb a 1.1, 1.2, 1.3 y 1.4. Estas isoformas se exponen en su totalidad en el Ejemplo 1. Los presentes inventores han identificado las regiones en Amb a 1 que comprenden epítomos de células T de unión a CMH de Clase II y que están altamente conservados entre isoformas (véase el análisis en el Ejemplo 1). En base a esta información, los péptidos obtenidos a partir de las regiones pertinentes de Amb a 1 son adecuados para prevenir o tratar alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia a todas las isoformas de Amb a 1.

Los términos “péptido” y “polipéptido” se usan de forma intercambiable en el presente documento. Las proteínas anteriores también se denominan en el presente documento “los alérgenos”.

Las Tablas 3, 4 y 6 exponen las secuencias de péptidos de la invención, indicando, cuando es apropiado, la proteína parental a partir de la cual se obtiene cada péptido.

Combinaciones peptídicas

La composición típicamente comprende una combinación de al menos tres polipéptidos diferentes de la invención, hasta un máximo de trece polipéptidos diferentes. Por consiguiente, la composición de la invención puede consistir en tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce y trece péptidos.

Las combinaciones de polipéptidos en la composición de la invención se seleccionan para proporcionar una cobertura amplia de la población humana hasta donde sea posible, es decir, la composición de la invención producirá una respuesta inmune en una proporción elevada de individuos alérgicos a ambrosía, preferentemente más del 30%, el 40%, el 45%, el 50%, el 60% o el 70% de individuos alérgicos a ambrosía en un panel o población de tales individuos. El número de individuos en una población de individuos alérgicos a ambrosía puede ser cualquier número adecuado, típicamente al menos 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o al menos 100 individuos. Preferentemente la población tiene frecuencias alélicas del CMH dentro del intervalo de frecuencias que son ilustrativas de la población caucásica. Las frecuencias alélicas de la población de referencia para 11 familias alélicas de DRB1 comunes se muestran en la Tabla 1 (Datos de HLA Facts Book, Parham and Barber).

La composición de la invención comprende:

- al menos un polipéptido seleccionado entre un polipéptido de RGW01, RGW01A o RGW01B o una variante de los mismos; y
- al menos un polipéptido seleccionado entre un polipéptido de RGW03, RGW03A o RGW03B o una variante de los mismos; y
- al menos un polipéptido seleccionado entre un polipéptido de RGW04 o RGW04A (también denominado RGW4A) o una variante de los mismos.

Opcionalmente, la composición puede comprender adicionalmente al menos un polipéptido adicional seleccionado entre un polipéptido de cualquiera de RGW02, RGW09, RGW06 o RGW06A, RGW10, RGW10A, RGW05 o RGW05A o una variante de los mismos.

Opcionalmente, la composición puede comprender adicionalmente al menos un polipéptido adicional seleccionado entre un polipéptido de cualquiera de RGW07, RGW07C, RGW07D o una variante de los mismos. El al menos un polipéptido adicional es preferentemente un polipéptido de RGW07D o una variante del mismo.

Más específicamente, en una realización, la invención proporciona por lo tanto una composición que comprende entre tres y trece polipéptidos, que consisten en:

- a) al menos uno de los polipéptidos de RGW01, RGW01A o RGW01B o una variante de los mismos, preferentemente RGW01; y
- b) al menos uno de los polipéptidos de RGW03, RGW03A o RGW03B o una variante de los mismos, preferentemente RGW03B; y
- c) al menos uno de los polipéptidos de cualquiera de RGW04 o RGW04A o una variante de los mismos, preferentemente RGW04A; y opcionalmente
- d) al menos uno, preferentemente dos, más preferentemente tres de los polipéptidos de cualquiera de RGW02,

RGW09, RGW06, RGW06A, RGW10, RGW10A, RGW05 o RGW05A o una variante de los mismos, preferentemente RGW02 y/o RGW06A y/o RGW05; y opcionalmente e) al menos uno de los polipéptidos de cualquiera de RGW07, RGW07C, RGW07D o una variante de los mismos, preferentemente RGW07D.

5 En otras palabras, una realización específica de la invención proporciona una composición para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia que comprende entre tres y trece secuencias peptídicas, en la que la composición consiste en:

10 a) al menos uno de los polipéptidos con las siguientes secuencias:

RGW01 GMIKSNDGPPI;
RGW01A GLIKSHDGPPV;
RGW01B GLIKSNDGPAA;

o una variante de los mismos, y;

15 b) al menos uno de los polipéptidos con las siguientes secuencias:

RGW03 KDLENGAIFVTSG;
RGW03A DVFENGAIFVPSG;
RGW03B RDLENGAIFLPSG;

o variantes de los mismos y;

20 c) al menos uno de los polipéptidos con las siguientes secuencias:

RGW04 KAGMIPAEPGEA
RGW4A SAGMIPAEPGEA;

o variantes de los mismos y opcionalmente;

25 d) al menos uno de los polipéptidos con las siguientes secuencias:

RGW02 GSSQIWIDHSSLKSKS;
RGW04 KAGMIPAEPGEA;
RGW4A SAGMIPAEPGEA;
RGW06 VVNSDKTIDGRGVKVE;
RGW06A AINNDKTIDGRGAKVE;
RGW09 ETRRSLKTSGAYN;
RGW10 FGFFQVVNNNYD;
RGW10A HGFFQVVNNNYD;
RGW05 KEGTLRFAAAQNRP;
RGW05A KEGTLRFGAAQNRP;

o variantes de los mismos y opcionalmente;

e) al menos uno de los polipéptidos con las siguientes secuencias:

RGW07 GEAAIKLTSSAGVLS;
RGW07C KGEAAIKLTSSAGVLSK;
RGW07D KGEAAIKLTSSAGVLSKK;

30 o variantes de los mismos.

Se apreciará que (a) a (e) anteriormente representan criterios rigurosos y altamente selectivos para la identificación de combinaciones adecuadas de la invención. Por ejemplo, si se seleccionan seis péptidos aleatoriamente a partir de las secuencias de la invención habría cerca de un millón de combinaciones posibles para elegir. Por el contrario, es útil considerar un ejemplo de una combinación de seis polipéptidos en la cual se aplican los criterios anteriores. Por ejemplo, considerar una combinación en la que se seleccionan los siguientes polipéptidos:

i) uno cualquiera de los polipéptidos de RGW01, RGW01A o RGW01B y uno cualquiera de los polipéptidos de

RGW03, RGW03A o RGW03B y uno cualquiera de los polipéptidos de RGW04 y RGW04A; y
 ii) tres polipéptidos adicionales seleccionados entre los polipéptidos de cualquiera de RGW02, RGW09, RGW06, RGW06A, RGW10, RGW10A, RGW05 o RGW05A; y finalmente

5 En base a una selección de este tipo, el número de combinaciones posibles representa una fracción de minuto de las combinaciones disponibles totales si los criterios determinados por los inventores no se aplican.

En base a lo anterior, una combinación particularmente preferida de la invención comprende o consiste en los polipéptidos de RGW01, RGW03B, RGW04A, RGW02, RGW05 y RGW06A o variantes de los mismos.

10 Una combinación preferida adicional comprende o consiste en los polipéptidos de RGW01, RGW03B, RGW04A, RGW02, RGW05, RGW06A y RGW07D.

15 Sujeto a lo anterior, la composición puede comprender opcionalmente polipéptidos adicionales hasta un total de trece polipéptidos únicos. Estos polipéptidos adicionales están relacionados con (es decir, son típicamente homólogos y/o fragmentos de) las otras secuencias, es decir SEC ID N°: 1 a 31, que no están entre los polipéptidos ya seleccionados. Los péptidos adicionales son típicamente variantes funcionales de uno de los péptidos de SEC ID N°: 1 a 31. Los polipéptidos adicionales pueden ser idénticos a cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Por lo tanto, la composición puede comprender hasta trece polipéptidos diferentes proporcionados en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Sin embargo, los polipéptidos adicionales opcionales no necesitan ser el 100% idénticos a cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Los mismos son al menos el 65% idénticos a al menos 9 (por ejemplo al menos 10, 11, 12 ó 13) o más aminoácidos contiguos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31, no seleccionados previamente entre el polipéptido o polipéptidos seleccionados previamente. Estos aminoácidos contiguos pueden comprender un epítipo del CMH de clase II, por ejemplo que se una a cualquiera de las moléculas del CMH mencionadas en el presente documento. En otras palabras, la composición puede comprender opcionalmente polipéptidos adicionales hasta un total de trece polipéptidos únicos, en los que los polipéptidos adicionales:

- (i) comprenden una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con al menos 9 o más aminoácidos contiguos en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 anteriores no seleccionados en (a) a (e) anteriormente; y
- 30 (ii) tienen de 9 a 20 aminoácidos de longitud.

en la que cada polipéptido diferente es para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

35 Por lo tanto, con más detalle la invención proporciona un producto que contiene entre tres y trece polipéptidos como se define en (a) a (e) anteriormente; y opcionalmente:

(f) Un polipéptido:

- 40 (i) que comprende una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con al menos 9 o más aminoácidos contiguos en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 no seleccionados en a) a d) anteriormente; y
- (ii) que tiene de 9 a 20 aminoácidos de longitud; y opcionalmente (g) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) anteriormente; y opcionalmente

45 (h) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a g) anteriormente; y opcionalmente

(i) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a h) anteriormente; y opcionalmente

50 (j) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a i) anteriormente; y opcionalmente

(k) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a j) anteriormente; y opcionalmente

(l) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a k) anteriormente; y opcionalmente

55 (m) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a l) anteriormente; y opcionalmente

(n) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a m) anteriormente; y opcionalmente

60 (o) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a n) anteriormente; y opcionalmente

(p) Un polipéptido como se define en f), pero adicionalmente no seleccionado en f) a o) anteriormente para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

65 Las composiciones o productos de la invención pueden comprender variantes de cualquiera de las secuencias

definidas anteriormente. La variante típicamente comprende 1, 2, 3 o más de los epítomos del CMH de clase II presentes en el péptido correspondiente de SEC ID N°: 1 a 31.

Las variantes funcionales se mencionan en el presente documento. Tales variantes pueden ser capaces de inducir inmunotolerancia en un individuo a un epítomo del CMH de clase II presente en el péptido correspondiente de SEC ID N°: 1 a 31 y por tanto comprenderá típicamente una secuencia que se une a la misma molécula del CMH de clase II y/o se reconoce por una célula T que reconoce el epítomo correspondiente en el polipéptido de SEC ID N°: 1 a 31.

Las variantes de SEC ID N°: 1 a 31 pueden ser fragmentos obtenidos mediante truncamiento. El truncamiento se refiere a la eliminación de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más aminoácidos de los extremos N y/o C terminales de un polipéptido de SEC ID N°: 1 a 31.

Los fragmentos también se pueden generar mediante una o más supresiones internas, con la condición de que el núcleo de 9 aminoácidos que forma el epítomo de la célula T no se altere de forma sustancial.

Por ejemplo, una variante de SEC ID N°: 1 puede comprender un fragmento de SEC ID N°: 1, es decir, una secuencia más corta. Ésta puede incluir una supresión de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más aminoácidos del extremo N terminal de SEC ID N°: 1 o del extremo C terminal de SEC ID N°: 1. Tales supresiones se pueden realizar a partir de ambos extremos de SEC ID N°: 1. Una variante de SEC ID N°: 1 puede incluir aminoácidos adicionales (por ejemplo a partir de la secuencia de la proteína parental a partir de la cual se obtiene el péptido) que se extienden más allá del extremo o extremos de SEC ID N°: 1. Una variante puede incluir una combinación de las supresiones y adiciones descritas anteriormente. Por ejemplo, se pueden suprimir aminoácidos a partir de un extremo de SEC ID N°: 1, pero se pueden añadir aminoácidos adicionales a partir de la secuencia de proteína parental de longitud completa en el otro extremo de SEC ID N°: 1. El mismo análisis de variantes anteriores también se aplica a SEC ID N°: 2 a 31.

Un péptido variante puede incluir una o más sustituciones de aminoácidos a partir de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 o un fragmento de las mismas. Un péptido variante comprende una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con al menos 9 o más aminoácidos contiguos en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Más preferentemente, una variante adecuada puede comprender una identidad de aminoácidos de al menos el 70%, al menos el 75%, al menos el 80%, al menos el 85%, al menos el 90%, al menos el 95% o al menos el 98% con al menos 9 aminoácidos contiguos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Este nivel de identidad de aminoácidos se puede observar en cualquier sección del péptido, aunque preferentemente es en la región del núcleo. El nivel de identidad de aminoácidos es a lo largo de al menos 9 aminoácidos contiguos pero también puede ser de al menos 10, 11, 12, 13, 14, 15 o al menos 16 ó 17 aminoácidos dependiendo del tamaño de los péptidos de comparación. Por consiguiente, cualquiera de los niveles de identidad especificados anteriormente puede ser a través de la longitud completa de la secuencia.

En relación con secuencias de aminoácidos, "identidad de secuencia" se refiere a las secuencias que tienen el valor indicado cuando se evaluó usando ClustalW (Thompson *et al*, Nucleic Acids Res. 11 de Nov de 1994; 22(22): 4673-80) con los siguientes parámetros:

Parámetros de alineamiento por pares – Método: preciso, Matriz: PAM, Penalización de apertura de hueco: 10,00, Penalización de extensión de hueco: 0,1; Parámetros de alineamiento múltiple – Matriz: PAM, Penalización de apertura de hueco: 10,00, % de identidad por retraso: 30, Penalización de huecos finales: activada, Distancia de separación de hueco: 0, Matriz negativa: no, Penalización de extensión de hueco: 0,20, Penalizaciones de hueco específicas de resto: activada, Penalizaciones de hueco hidrófilo: activada, Restos hidrófilos: GPSNDQEKR. La identidad de secuencia en un resto particular tiene por objeto incluir restos idénticos que simplemente se han derivatizado.

Un péptido variante puede comprender 1, 2, 3, 4, 5 o más o hasta 10 sustituciones de aminoácido a partir de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

Las variantes de sustitución preferentemente implican el reemplazo de uno o más aminoácidos con el mismo número de aminoácidos y la realización de sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, un aminoácido se puede sustituir con un aminoácido alternativo que tiene propiedades similares, por ejemplo, otro aminoácido básico, otro aminoácido ácido, otro aminoácido neutro, otro aminoácido cargado, otro aminoácido hidrófilo, otro aminoácido hidrófobo, otro aminoácido polar, otro aminoácido aromático u otro aminoácido alifático. Algunas propiedades de los 20 aminoácidos principales que se pueden usar para seleccionar sustituyentes adecuados son las siguientes:

Ala	alifático, hidrófobo, neutro	Met	hidrófobo, neutro
Cys	polar, hidrófobo, neutro	Asn	polar, hidrófilo, neutro
Asp	polar, hidrófilo, cargado (-)	Pro	hidrófobo, neutro
Glu	polar, hidrófilo, cargado (-)	Gln	polar, hidrófilo, neutro
Phe	aromático, hidrófobo, neutro	Arg	polar, hidrófilo, cargado (-)
Gly	alifático, neutro	Ser	polar, hidrófilo, neutro
His	aromático, polar, hidrófilo, cargado (-)	Thr	polar, hidrófilo, neutro
Ile	alifático, hidrófobo, neutro	Val	alifático, hidrófobo, neutro
Lys	polar, hidrófilo, cargado (+)	Trp	aromático, hidrófobo, neutro
Leu	alifático, hidrófobo, neutro	Tyr	aromático, polar, hidrófobo

Las variantes adicionales incluyen aquellas en las cuales en lugar del aminoácido de origen natural el aminoácido que aparece en la secuencia es un análogo estructural del mismo. Los aminoácidos usados en las secuencias también se pueden modificar, por ejemplo, marcar, con la condición de que la función del péptido no se afecte negativamente de forma significativa.

Cuando el péptido tiene una secuencia que varía de la secuencia de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 o un fragmento de las mismas, las sustituciones se pueden producir a través de la longitud completa de la secuencia, dentro de la secuencia de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 o fuera de la secuencia de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Por ejemplo, las variaciones descritas en el presente documento, tales como adiciones, supresiones, sustituciones y modificaciones, se pueden producir dentro de la secuencia de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Un péptido variante puede comprender o consistir básicamente en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 en la cual se han realizado una, dos, tres, cuatro o más sustituciones de aminoácidos. Un péptido variante puede comprender un fragmento de la proteína parental que es más grande que cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. En esta realización, las variaciones descritas en el presente documento, tales como sustituciones y modificaciones, se pueden producir dentro y/o fuera de la secuencia de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

Los péptidos variantes de la invención tienen de 9 a 20 o más preferentemente de 13 a 17 aminoácidos de longitud. Los péptidos pueden ser de la misma longitud que las secuencias peptídicas en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

Los péptidos se pueden obtener químicamente a partir del alérgeno de polipéptido, por ejemplo mediante escisión proteolítica o se pueden obtener en un sentido intelectual a partir del alérgeno de polipéptido, por ejemplo usando la secuencia de aminoácidos del alérgeno de polipéptido y sintetizando péptidos en base a la secuencia. Los péptidos se pueden sintetizar usando métodos bien conocidos en la técnica.

Cuando los polipéptidos comprenden restos que son típicamente difíciles de conservar durante la preparación, estos restos se pueden reemplazar. Por ejemplo, glutamato forma espontáneamente piroglutamato en solución particularmente cuando está presente en el extremo N de un péptido. Por tanto, los restos de los péptidos de la invención que corresponden a un glutamato o un resto de glutamina en la secuencia de una secuencia de proteína de alérgeno nativa se pueden reemplazar con piroglutamato en los péptidos de la invención cuando un resto de este tipo está presente en el extremo N de un péptido.

El término "péptido" incluye no sólo moléculas en las cuales los restos de aminoácidos se unen mediante enlaces peptídicos (-CO-NH-) sino también moléculas en las cuales el enlace peptídico está invertido. Tales peptidomiméticos retro-inversos se pueden preparar usando métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, tales como los que se describen en Meziere *et al* (1997) J. Immunol. 159.3230-3237. Este enfoque implica preparar pseudopéptidos que contienen cambios que implican a la estructura principal y no la orientación de las cadenas laterales. Meziere *et al* (1997) muestran que, al menos para respuestas del CMH de clase II y células T auxiliares, estos pseudopéptidos son útiles. Los péptidos retro-inversos, que contienen enlaces NH-CO en lugar de enlace peptídico CO-NH son mucho más resistentes a la proteólisis.

De forma similar, se puede prescindir del enlace peptídico con todo siempre que se use un resto enlazador apropiado que conserve la separación entre los átomos de carbono del resto de aminoácido; es particularmente preferido si el resto enlazador tiene sustancialmente la misma distribución de carga y sustancialmente la misma planitud que el enlace peptídico. También se apreciará que el péptido se puede bloquear de forma conveniente en su extremo N o C de forma de ayudar a reducir la susceptibilidad a digestión exoproteolítica. Por ejemplo, el grupo amino N terminal de los péptidos se puede proteger sometiéndolo a reacción con un ácido carboxílico y el grupo carboxilo C terminal del péptido se puede proteger sometiéndolo a reacción con una amina. Otros ejemplos de modificaciones incluyen glicosilación y fosforilación. Otra modificación potencial es que los hidrógenos en las aminas de cadena lateral de R o K se pueden reemplazar con grupos metileno (-NH₂ → -NH(Me) o -N(Me)₂).

Los análogos de péptidos de acuerdo con la invención también pueden incluir variantes peptídicas que aumentan o disminuyen la semivida del péptido *in vivo*. Los ejemplos de análogos capaces de aumentar la semivida de péptidos usados de acuerdo con la invención incluyen análogos peptoides de los péptidos, derivados de D-aminoácidos de

los péptidos e híbridos péptido-peptóide. Una realización adicional de los polipéptidos de variante usados de acuerdo con la invención comprende formas de D-aminoácidos del polipéptido. La preparación de polipéptidos usando D-aminoácidos en lugar de L-aminoácidos reduce enormemente cualquier degradación indeseada de un agente de este tipo mediante procesos metabólicos normales, reduciendo las cantidades de agente que se necesita administrar, junto con la frecuencia de su administración.

Los péptidos proporcionados por la presente invención se pueden obtener a partir de variantes de corte y empalme de las proteínas parentales codificadas por ARNm generados mediante corte y empalme alternativo de los transcritos primarios que codifican las cadenas de proteína parental. Los péptidos también se pueden obtener a partir de mutantes de aminoácido, variantes de glicosilación y otros derivados covalentes de las proteínas parentales que conservan al menos una propiedad de unión al CMH de los alérgenos. Los derivados ilustrativos incluyen moléculas en las que los péptidos de la invención se modifican covalentemente mediante sustitución, química, enzimática u otro medio apropiado con un resto diferente a un aminoácido de origen natural. Además se incluyen variantes de origen natural de las proteínas parentales encontradas en diferentes ácaros. Una variante de este tipo se puede codificar por una variante alélica o representar una variante de corte y empalme alternativo.

Las variantes como se describen anteriormente se pueden preparar durante la síntesis del péptido o mediante modificación post-producción o cuando el péptido esté en forma recombinante usando las técnicas conocidas de mutagénesis dirigida, mutagénesis aleatoria o escisión enzimática y/o ligamiento de ácidos nucleicos.

De acuerdo con la invención, los péptidos adicionales que la composición puede comprender preferentemente son variantes funcionales de cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31. Es decir, los péptidos son preferentemente capaces de inducir una respuesta inmune. En particular, los péptidos son preferentemente capaces de inducir producción de citoquina en individuos alérgicos a ambrosía. Típicamente, la composición de la invención comprenderá por lo tanto, al menos un polipéptido o variante del mismo que produce una respuesta de citoquina en más del 45, 50, 55%, preferentemente el 60% o el 65% de individuos en una población de individuos alérgicos a ambrosía. El número de individuos en un panel de individuos alérgicos a ambrosía puede ser cualquier número mayor de uno, por ejemplo al menos 20, 30, 40, 50, 80 o al menos 100 individuos. Preferentemente la composición comprende al menos dos, tres o más preferentemente cuatro péptidos de este tipo. Preferentemente la respuesta de citoquina es producción de IL-13 o IFN-gamma. La producción de citoquina se puede medir mediante cualquier método adecuado. La producción de una citoquina típicamente se considera que ha ocurrido como respuesta a un péptido si el nivel de citoquina producido en presencia del péptido es al menos 2, 3, 4 ó 5 veces superior al nivel de fondo de dicha citoquina que se produce en la ausencia de un estímulo (es decir, el nivel producido por el mismo individuo en ausencia del péptido o cualquier otro estímulo). Como alternativa, la producción de una citoquina se puede considerar que ha ocurrido si la cantidad de citoquina producida supera un límite reconocido, típicamente 90, 95 o preferentemente 100 µg/ml, típicamente a partir de una muestra de aproximadamente $1,25 \times 10^6$ células en 250 µl.

Los métodos adecuados para medir producción de citoquina típicamente incluyen la medición de la liberación de citoquina a partir de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) o partir de una muestra tomada de un sujeto. La muestra típicamente es sangre o suero. La liberación de citoquina a partir de PBMC se mide después de incubar las células en presencia de un péptido determinado. Los sobrenadantes de la mezcla de incubación después se ensayan para determinar la presencia de una citoquina, usando cualquier ensayo adecuado, por ejemplo, un ensayo de ELISA, ELISPOT o ensayo citométrico de flujo. Los métodos particularmente preferidos incluyen ensayos en serie Multiplex bead como se describe en, por ejemplo, Jager *et al*; Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, 2003, Vol 10(1) pág. 133-139. Típicamente, la composición puede comprender al menos un péptido adicional o variante del mismo que no esté entre los polipéptidos seleccionados previamente, hasta un total de trece péptidos diferentes, que producen una respuesta de citoquina en más del 30%, el 35%, el 40%, preferentemente el 45% o el 50% de individuos en una población de individuos alérgicos a ambrosía.

La composición comprende además uno o más péptidos adicionales o variantes de los mismos que no están entre los polipéptidos seleccionados previamente, hasta un total de trece péptidos diferentes, que producen una respuesta de citoquina en más del 10%, el 15%, el 20%, el 25%, preferentemente el 30% o el 35% de individuos en una población de individuos alérgicos a ambrosía.

La composición puede comprender además uno o más péptidos adicionales que inducen la liberación de IL-10. IL-10 se conoce como un modulador inmune que puede cambiar la respuesta de células T de una respuesta de tipo alérgica. Una liberación de IL-10 significativa puede conducir a la inducción de células T reguladoras que dan origen a o que mejoran la tolerancia de la presencia de otros péptidos en la composición.

Preferentemente, dicho péptido puede inducir la liberación de IL-10 en al menos el 35, el 40, el 45, el 50 o el 55% de una población. En esta realización, por lo tanto el péptido es capaz de unirse a un subconjunto de alelos del CMH que es ilustrativo de una proporción equivalente de la población de muestra. Preferentemente, los péptidos inducen la liberación de IL-10 en el 55% o más, el 65% o más, el 70% o más, el 75% o más, el 80% o más, el 85% o más o el 90% o más de una población.

“Inducción de liberación de IL-10” se define en el presente documento como una liberación que es medible mediante métodos usados comúnmente en la técnica. Típicamente, la respuesta se mide *in vitro* usando células T obtenidas a partir de los individuos alérgicos. Una “inducción” se valora como un nivel de IL-10 que es mayor que aquél observado en una muestra de control cuando las células T no están expuestas al péptido. En algunas realizaciones, una inducción de liberación de IL-10 adecuada para inducción de inmunotolerancia se puede definir como una liberación de IL-10 de al menos el 35, el 40, el 45, el 50 o el 55% de la cantidad promedio de IL-10 liberada como respuesta al alérgeno de proteína completa del cual el primer polipéptido es un fragmento. Se ha de comprender que el alérgeno de proteína usado como una comparación puede ser el polipéptido intacto completo o puede ser una forma truncada que comprende los epítomos de células T que median la respuesta inmune al alérgeno de proteína. Comúnmente, los péptidos individuales obtenidos a partir del alérgeno de proteína demostrarán una liberación de IL-10 promedio que es mucho más baja que la obtenida como respuesta al alérgeno de proteína completo o truncado como se ha definido anteriormente. Sin embargo, los péptidos individuales que muestran liberación de IL-10 de al menos el 35, el 40, el 45, el 50 o el 55% de la liberación de IL-10 al alérgeno de proteína completo o truncado pueden ser agentes de inducción de inmunotolerancia particularmente adecuados. Los péptidos también pueden presentar una respuesta promedio que es igual que o mayor que, la respuesta observada en respuesta al alérgeno de proteína completo o truncado.

Como alternativa el nivel promedio de IL-10 liberado se puede medir en términos absolutos, en cuyo caso un nivel promedio por encima de aproximadamente 400, 450, 500 ó 550 pg/ml se considerará que es una inducción, típicamente a partir de una muestra de aproximadamente $1,25 \times 10^6$ células en 250 μ l.

Se ha de comprender que el promedio puede ser la media, la mediana o la moda de las liberaciones de IL-10 individuales observadas en la población. Se ha de comprender que cuando un individuo en la población presenta una liberación inusualmente baja o inusualmente alta de IL-10 en comparación con los otros miembros de la población, se pueden excluir del promedio. Esto puede permitir la medición de un promedio que sea más ilustrativo de las respuestas mostradas en la población. El término “inusualmente bajo” o “inusualmente alto” se puede referir a diferenciales de 10 veces o 20 veces en comparación con un promedio más ilustrativo de las liberaciones de IL-10 que excluye los individuos que muestran características de liberación de IL-10 inusuales.

Las variantes adecuadas capaces de unirse a TCR se pueden obtener empíricamente o seleccionarse de acuerdo con criterios conocidos. Dentro de un péptido único existen determinados restos que contribuyen a la unión dentro de la ranura de unión a antígeno del CMH y otros restos que interaccionan con regiones hipervariables del receptor de células T (Allen *et al* (1987) Nature 327: 713-5).

Dentro de los restos que contribuyen a la interacción de receptor de células T, se ha demostrado una jerarquía que corresponde a la dependencia de activación de células T tras la sustitución de un resto peptídico determinado. Usando péptidos que han tenido uno o más restos de contacto de receptor de células T sustituidos por un aminoácido diferente, varios grupos han demostrado efectos profundos sobre el proceso de activación de células T. Evavold & Allen (1991) Nature 252: 1308-10 demostraron la disociación de proliferación de células T y producción de citoquina. En este modelo *in vitro*, un clon de células T específico de restos 64-76 de hemoglobina (en el contexto de I-E^k), se expuso a un análogo peptídico en el que cual se había realizado una sustitución conservativa de ácido glutámico por ácido aspártico. Esta sustitución no interfirió significativamente con la capacidad del análogo de unirse a I-E^k.

A continuación de la exposición *in vitro* de un clon de células T a este análogo, no se detectó proliferación aunque se mantuvo la secreción de IL-4, al igual que la capacidad del clon de ayudar a respuestas de células B. En un estudio posterior el mismo grupo demostró la separación de citólisis mediada por células T de la producción de citoquinas. En este caso, el primero permaneció inalterado mientras que el último estuvo alterado. La eficacia de ligandos peptídicos alterados *in vivo* se demostró inicialmente en un modelo murino de EAE (encefalomielitis alérgica experimental) por McDevitt y colegas (Smilek *et al* (1991) Proc Natl Acad Sci USA 88: 9633-9637). En este modelo se induce EAE mediante inmunización con el péptido encefalitogénico Ac1-11 de MBP (proteína básica de mielina). La sustitución en la posición cuatro (lisina) con un resto de alanina generó un péptido que se unió bien a su elemento limitante (A α -A β ^u), pero que era no inmunogénico en la cepa susceptible PL/JxSJLF1 y que, además prevenía la aparición de EAE cuando se administraba antes o después de la inmunización con el péptido encefalitogénico. Por tanto, se pueden identificar restos que influyen sobre la capacidad de los péptidos de inducir diversas funciones de las células T.

De forma provechosa, los péptidos se pueden diseñar para favorecer la proliferación de células T y la inducción de de desensibilización. Metzger y Wraith han demostrado capacidad de inducción de tolerancia mejorada de péptidos en los cuales se han realizado sustituciones que aumentan la afinidad péptido-CMH (Meztler & Wraith (1993) Int Immunol ~: 1159-65). Sloan-Lancaster *et al* (1993) Nature 363: 156-9 demostraron que un ligando de péptido alterado puede provocar anergia a largo plazo y profunda en células T clonadas.

Las composiciones de la invención son capaces de inducir una respuesta de fase tardía en un individuo que está sensibilizado a los alérgenos. La expresión “respuesta de fase tardía” incluye el significado como se expone en Allergy and Allergic Diseases (1997) A. B. Kay (Ed.), Blackwell Science, págs. 1113-1130. La respuesta de fase

tardía puede ser cualquier respuesta de fase tardía (LPR). Preferentemente, los péptidos son capaces de inducir una respuesta asmática tardía (LAR) o una respuesta rinitica tardía o una respuesta dérmica de fase tardía o una respuesta ocular de fase tardía. Si un péptido particular puede dar origen a una LPR o no se puede determinar usando métodos bien conocidos en la técnica; un método particularmente preferido es el que se describe en Cromwell O, Durham SR, Shaw RJ, Mackay J y Kay AB. Provocation tests and measurements of mediators from mast cells and basophils in asthma and allergic rhinitis. En: Handbook of Experimental Immunology (4) Capítulo 127, Editor: Weir DM, Blackwell Scientific Publications, 1986.

Por tanto, preferentemente, los péptidos individuales de la invención son capaces de inducir una LPR en un individuo que se ha sensibilizado a los alérgenos. Si un individuo se ha sensibilizado o no a los alérgenos se puede determinar mediante procedimientos bien conocidos tales como ensayo de punción de piel con soluciones de extractos de alérgenos, inducción de LPR cutánea, historia clínica, exposición a alérgeno y ensayo de radioalergoabsorbencia (RAST) para medición de IgE específica de alérgeno. Si un individuo particular se espera o no que se beneficie del tratamiento se puede determinar mediante el médico en base a, por ejemplo, tales ensayos.

La desensibilización o inducción de inmunotolerancia de un individuo a los alérgenos significa inhibición o amortiguación de reacciones tisulares alérgicas inducidas por los alérgenos en individuos sensibilizados apropiadamente. Se ha demostrado que las células T se pueden activar selectivamente y posteriormente volverlas no sensibles. Además la inducción de anergia o eliminación de estas células T conduce a la desensibilización del paciente para un alérgeno particular. La desensibilización se manifiesta en sí misma como una reducción de una respuesta a un alérgeno o un péptido obtenido de un alérgeno o preferentemente una eliminación de una respuesta de este tipo, a la segunda administración o administraciones adicionales del alérgeno o péptido obtenido de alérgeno. La segunda administración se puede realizar después de que un período de tiempo adecuado ha pasado para permitir que ocurra la desensibilización, esto es preferentemente cualquier período entre un día y varias semanas. Un intervalo de aproximadamente dos semanas es preferido.

Aunque las composiciones de la invención son capaces de inducir una LPR en un individuo alérgico a ambrosía, se debe apreciar que cuando se usa una composición para tratar a un paciente es preferible que se use una concentración suficientemente baja de la composición de forma de que no ocurra LPR observable pero que la respuesta sea suficiente para desensibilizar parcialmente las células T de forma que se pueda proporcionar la próxima dosis (preferentemente más elevada) y así sucesivamente. De esta manera la dosis se acumula para proporcionar una desensibilización completa pero con frecuencia sin inducir nunca una LPR en el paciente. Sin embargo, la composición o péptido es capaz de hacerlo a una concentración más elevada que la que se administra.

Las composiciones de la invención preferentemente son capaces de inducir una respuesta de fase tardía en el 50% o más de un panel de individuos alérgicos a ambrosía de la población. Más preferentemente, las composiciones son capaces de inducir una LPR en el 55% o más, el 60% o más, el 65% o más, el 70% o más, el 75% o más, el 80% o más, el 85% o más o el 90% o más de individuos sensibilizados en un panel. Si las composiciones son capaces o no de inducir una LPR en un porcentaje determinado de un panel de sujetos se puede determinar mediante métodos que se conocen bien en la técnica.

Se comprenderá que los péptidos de la invención comprenden un epítipo de célula T que consiste en un núcleo de 9 aminoácidos que son la secuencia esencial mínima necesaria para la unión al CMH de clase II. Sin embargo, los péptidos también pueden comprender restos adicionales flanqueantes del núcleo de 9 aminoácidos. Por lo tanto, los péptidos pueden comprender una región que contiene un epítipo de célula T, en la que algunos restos se pueden modificar sin afectar la función del epítipo. Por consiguiente, las variantes funcionales de los péptidos como se ha definido anteriormente incluyen péptidos que se alteran para mejorar su solubilidad con relación a la secuencia nativa de los péptidos. La solubilidad mejorada es provechosa para la inducción de inmunotolerancia de sujetos a alérgenos a partir de los cuales se obtienen los péptidos de la invención, ya que la administración de agentes poco solubles a sujetos provoca respuestas inflamatorias no inductoras de inmunotolerancia indeseadas. La solubilidad de los péptidos se puede mejorar alterando los restos que flanquean la región que contiene un epítipo de célula T. Un péptido de la invención se puede someter a ingeniería genética para ser más soluble de forma que el mismo comprenda:

- i) N terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T: uno a seis aminoácidos contiguos que corresponden a los dos a seis aminoácidos contiguos inmediatamente N terminales a dichos restos en la secuencia de la proteína a partir de la cual se obtiene el péptido; y/o
- i) C terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T: uno a seis aminoácidos contiguos que corresponden al uno a seis aminoácidos contiguos inmediatamente C terminales a dichos restos en la secuencia de la proteína a partir de la cual se obtiene el péptido; o
- ii) N y/o C terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T, al menos un aminoácido seleccionado entre arginina, lisina, histidina, glutamato y aspartato.

Opcionalmente, los péptidos se pueden someter a ingeniería genética adicionalmente para ser más solubles de forma que:

- i) cualquier resto de cisteína en la secuencia nativa del péptido se reemplaza con serina o ácido 2-aminobutírico; y/o
- ii) cualquier resto en el extremo N y/o C de la secuencia nativa del péptido, que no esté comprendido en un epítipo de célula T, se suprimen; y/o
- iii) cualquiera de dos aminoácidos consecutivos que comprenden la secuencia Asp-Gly en los hasta cuatro aminoácidos en el extremo N y/o C de la secuencia nativa del péptido, que no están comprendidos en un epítipo de célula T, se suprimen.

Ácidos nucleicos y vectores

Los péptidos individuales que forman las composiciones y productos de la invención se pueden administrar directamente o se pueden administrar indirectamente mediante expresión a partir de una secuencia codificante. Por ejemplo, se puede proporcionar un polinucleótido que codifica un péptido de una composición o un producto de la invención, tal como cualquiera de los péptidos descritos anteriormente. Un péptido usado en la invención se puede producir de esta manera partir de o administrarse en forma de un polinucleótido que lo codifica y es capaz de expresarlo. Cualquier referencia en el presente documento al uso, suministro o administración de un péptido de la invención tiene por objeto incluir el uso indirecto, suministro o administración de un péptido de este tipo a través de la expresión a partir de un polinucleótido que lo codifica.

Los términos “molécula de ácido nucleico” y “polinucleótido” se usan de forma intercambiable en el presente documento y se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, bien sea desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos o análogos de los mismos. Los ejemplos no limitantes de polinucleótidos incluyen un gen, un fragmento génico, ARN mensajero (ARNm), ADNc, polinucleótidos recombinantes, plásmidos, vectores, ADN aislado a partir de cualquier secuencia, ARN aislado de cualquier secuencia, sondas de ácido nucleico y cebadores. Un polinucleótido se puede proporcionar en forma aislada o purificada. Una secuencia de ácido nucleico que “codifica” un polipéptido seleccionado es una molécula de ácido nucleico que se transcribe (en el caso de ADN) y se traduce (en el caso de ARNm) en un polipéptido *in vivo* cuando se coloca bajo el control de una secuencia reguladora apropiada. Los límites de la secuencia codificante están determinados por un codón de inicio en el extremo 5' (amino) y un codón de parada de traducción en el extremo 3' (carboxi). Para los propósitos de la invención, tales secuencias de ácido nucleico pueden incluir, pero sin limitación ADNc a partir de ARNm viral, procariota o eucariota, secuencias genómicas a partir de ADN o ARN viral o procariota e incluso secuencias de ADN sintético. Una secuencia de terminación de la transcripción se puede localizar 3' de la secuencia codificante.

Los polinucleótidos se pueden sintetizar de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica, como se describe a modo de ejemplo en Sambrook *et al* (1931, Molecular Cloning – a laboratory manual; Cold Spring Harbor Press).

Las moléculas de polinucleótido se pueden proporcionar en forma de un casete de expresión que incluye secuencias de control unidas operativamente a la secuencia insertada, permitiendo de ese modo la expresión del péptido de la invención *in vivo* en un sujeto diana. Estos casetes de expresión, a su vez, típicamente se proporcionan dentro de vectores (por ejemplo, plásmidos o vectores virales recombinantes) que son adecuados para uso como reactivos para inmunización de ácido nucleico. Un casete de expresión de este tipo se puede administrar directamente a un sujeto hospedador. Como alternativa, un vector que comprende un polinucleótido se puede administrar a un sujeto hospedador. Preferentemente el polinucleótido se prepara y/o administra usando un vector genético. Un vector adecuado puede ser cualquier vector que sea capaz de aportar una cantidad suficiente de información genética y permitir la expresión de un péptido de la invención.

Por tanto, la presente invención utiliza vectores de expresión que comprenden tales secuencias polinucleotídicas.

Además, se apreciará que las composiciones y productos de la invención pueden comprender una mezcla de polipéptidos y polinucleótidos. Por consiguiente, la invención proporciona una composición o producto como se define en el presente documento, en la que en lugar de uno cualquiera del polipéptido está un polinucleótido capaz de expresar dicho polipéptido.

Los vectores de expresión se construyen de forma rutinaria en la técnica de biología molecular y pueden implicar, por ejemplo, el uso de ADN plasmídico e iniciadores, promotores, potenciadores y otros elementos apropiados, tales como por ejemplo señales de poliadenilación que pueden ser necesarias y que se posicionan en la orientación correcta, con el fin de permitir la expresión de un péptido de la invención. Otros vectores adecuados serán evidentes para los expertos en la materia. A modo de ejemplo adicional a este respecto se hace referencia a Sambrook *et al*.

Por tanto, se puede proporcionar un polipéptido usado en la invención suministrando un vector de este tipo a una célula y permitiendo que ocurra la transcripción a partir del vector. Preferentemente, un polinucleótido para uso en la invención en un vector está unido operativamente a una secuencia de control que es capaz de proporcionar la expresión de la secuencia codificante por la célula hospedadora, es decir, el vector es un vector de expresión.

“Unido operativamente” se refiere a una disposición de elementos en la que los componentes descritos se configuran de forma de realizar su función habitual. Por lo tanto, una secuencia reguladora dada, tal como un

promotor, unido operativamente a una secuencia de ácido nucleico es capaz de lograr la expresión de esa secuencia cuando las enzimas apropiadas están presentes. El promotor no tiene que ser contiguo a la secuencia, siempre y cuando el mismo funcione para dirigir la expresión de la misma. Por tanto, por ejemplo, pueden estar presentes secuencias intermedias no traducidas pero transcritas entre la secuencia promotora y la secuencia de ácido nucleico y la secuencia promotora puede aún considerarse que está “unida operativamente” a la secuencia codificante.

Se han descrito varios sistemas de expresión en la técnica, cada uno de los cuales consiste típicamente en un vector que contiene un gen o secuencia de nucleótidos de interés unido operativamente a secuencias de control de expresión. Estas secuencias de control incluyen secuencias promotoras transcripcionales y secuencias de inicio y terminación de la transcripción. Los vectores de la invención pueden ser por ejemplo, vectores de plásmido, virus o fago provistos de un origen de replicación, opcionalmente un promotor para la expresión de dicho polinucleótido y opcionalmente un regulador del promotor. Un “plásmido” es un vector en forma de un elemento genético extra cromosómico. Los vectores pueden contener uno o más genes marcadores seleccionables, por ejemplo un gen de resistencia a ampicilina en el caso de un plásmido bacteriano o un gen de resistencia para un vector fúngico. Los vectores pueden usarse *in vitro*, por ejemplo para la producción de ADN o ARN o usarse para transfectar o transformar una célula hospedadora, por ejemplo, una célula hospedadora de mamífero. Los vectores también se pueden adaptar para usarse *in vivo*, por ejemplo para permitir la expresión *in vivo* del polipéptido.

Un “promotor” es una secuencia de nucleótidos que inicia y regula la transcripción de un polinucleótido que codifica un polipéptido. Los promotores pueden incluir promotores inducibles (donde la expresión de una secuencia polinucleotídica unida operativamente al promotor se induce por un analito, cofactor, proteína reguladora, etc.), promotores represibles (donde la expresión de una secuencia polinucleotídica unida operativamente al promotor se reprime por un analito, cofactor, proteína reguladora, etc.) y promotores constitutivos. El término “promotor” o “elemento de control” tiene por objeto incluir regiones promotoras de longitud completa y segmentos funcionales (por ejemplo, que controla transcripción o traducción) de estas regiones.

Un polinucleótido, casete de expresión o vector de acuerdo con la presente invención puede comprender adicionalmente una secuencia de péptido señal. La secuencia de péptido señal generalmente se inserta en unión operativa con el promotor de forma que el péptido señal se exprese y facilite la secreción de un polipéptido codificado por secuencia codificante también en unión operativa con el promotor.

Típicamente una secuencia de péptido señal codifica un péptido de 10 a 30 aminoácidos por ejemplo 15 a 20 aminoácidos. Con frecuencia los aminoácidos son principalmente hidrófobos. En una situación típica, un péptido señal dirige a una cadena polipeptídica en crecimiento que porta el péptido señal al retículo endoplasmático de la célula que lo expresa. El péptido señal se escinde en el retículo endoplasmático, permitiendo la secreción del polipéptido a través del aparato de Golgi. Por tanto, un péptido de la invención se puede proporcionar a un individuo mediante expresión a partir de células dentro del individuo y secreción a partir de esas células.

Como alternativa, los polinucleótidos de la invención se pueden expresar de una manera adecuada para permitir la presentación de un péptido de la invención mediante una molécula del CMH de clase II en la superficie de una célula presentadora de antígeno. Por ejemplo, un polinucleótido, casete de expresión o vector de la invención se puede dirigir a células presentadoras de antígeno o la expresión de péptido codificado se puede estimular preferentemente o inducir de forma preferencial en tales células.

Los polinucleótidos de interés se pueden usar *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo* en la producción de un péptido de la invención. Tales polinucleótidos se pueden administrar o usarse en la prevención o tratamiento de alergia mediante inducción de inmunotolerancia.

Los métodos para suministro génico se conocen en la técnica. Véanse, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos N° 5.399.346, 5.580.859 y 5.531.466. La molécula de ácido nucleico se puede introducir directamente en el sujeto receptor, tal como mediante inyección intramuscular o intradérmica convencional; administración de partículas transdérmica; inhalación, por vía tópica o por modos de administración oral, intranasal o mucosal. La molécula alternativamente se puede introducir *ex vivo* en células que se han retirado de un sujeto. Por ejemplo, un polinucleótido, casete de expresión o vector de la invención se puede introducir en CPA de un individuo *ex vivo*. Las células que contienen la molécula de ácido nucleico de interés se introducen nuevamente en el sujeto de forma que se pueda montar una respuesta inmune frente al péptido codificado por la molécula de ácido nucleico. Las moléculas de ácido nucleico usadas en tal inmunización generalmente se denominan en el presente documento “vacunas de ácido nucleico”.

Los polipéptidos, polinucleótidos, vectores o células de la invención pueden estar presentes en una forma sustancialmente aislada. Los mismos se pueden mezclar con vehículos o diluyentes que no interferirán con su uso pretendido y aún considerarse como sustancialmente aisladas. Las mismas también pueden estar en una forma sustancialmente purificada, en cuyo caso las mismas comprenderán generalmente al menos el 90%, por ejemplo al menos el 95%, el 98% o el 99% de las proteínas, polinucleótidos, células o masa seca de la preparación.

Células presentadoras de antígeno (CPA)

La invención abarca el uso *in vitro* de un método para producir una población de CPA que presente los péptidos de la invención en su superficie, que se puedan usar posteriormente en terapia. Un método de este tipo se puede llevar a cabo *ex vivo* en una muestra de células que se han obtenido a partir de un paciente. Las CPA producidas de esta manera por lo tanto forman un agente farmacéutico que se puede usar en el tratamiento o prevención de alergia por ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia. Las células deberían ser aceptadas por el sistema inmune del individuo debido a que las mismas se obtienen a partir de ese individuo. La administración de células que se han producido de esta manera al individuo a partir del cual las mismas se obtuvieron originalmente, forma de este modo una realización terapéutica de la invención.

Formulaciones y composiciones

Los péptidos, polinucleótidos, vectores y células de la invención se pueden proporcionar a un individuo en solitario o en combinación. Cada molécula o célula de la invención se puede proporcionar a un individuo en una forma aislada, sustancialmente aislada, purificada o sustancialmente purificada. Por ejemplo, un péptido de la invención se puede proporcionar a un individuo sustancialmente libre de otros péptidos.

Aunque puede ser posible para los péptidos, polinucleótidos o composiciones de acuerdo con la invención presentarse en forma bruta, es preferible presentarlos como una formulación farmacéutica. Por tanto, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la presente invención proporciona una formulación farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de alergia a ambrosía mediante la inducción de inmunotolerancia que comprende una composición, vector o producto de acuerdo con la invención junto con uno o más vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos diferentes. El vehículo o vehículos tienen que ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el receptor de los mismos. Típicamente los vehículos para inyección y la formulación final, son estériles y sin pirógenos.

La formulación de una composición que comprende el péptido, polinucleótidos o células de la invención se puede llevar a cabo usando químicas y metodologías de formulación farmacéutica convencionales las cuales están fácilmente disponibles al moderadamente experto.

Por ejemplo, las composiciones que contienen una o más moléculas o células de la invención se pueden combinar con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Las sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsificantes, sustancias de tamponamiento de pH y similares, pueden estar presentes en el excipiente o vehículo. Estos excipientes, vehículos y sustancias auxiliares generalmente son agentes farmacéuticos que no inducen una respuesta inmune en el individuo que recibe la composición y que se pueden administrar sin toxicidad indebida. Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, líquidos tales como agua, solución salina, polietilenglicol, ácido hialurónico y etanol. Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden incluir en los mismos, por ejemplo, sales de ácidos minerales tales como clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos y similares; y las sales de ácidos orgánicos tales como acetatos, propionatos, malonatos, benzoatos y similares. Una discusión exhaustiva de excipientes, vehículos y sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables está disponible en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N.J., 1991).

Tales composiciones se pueden preparar, envasar o comercializar en una forma adecuada para administración de bolo o para administración continua. Las composiciones inyectables se pueden preparar, envasar o comercializar en formas de dosificación unitaria, tal como en ampollas o en recipientes multidosis que contienen un conservante. Las composiciones incluyen, pero sin limitación, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, pastas y formulaciones de liberación sostenida implantables o biodegradables. Tales composiciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales incluyendo, pero sin limitación, agentes de suspensión, estabilizantes o de dispersión. En una realización de una composición para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (por ejemplo, un polvo o gránulos) para reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua sin pirógenos estéril) antes de administración parenteral de la composición reconstituida. Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar o comercializar en forma de una suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión o solución se puede formular de acuerdo con la técnica conocida y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales tales como los agentes de dispersión, agentes humectantes o agentes de suspensión descritos en el presente documento. Tales formulaciones inyectables estériles se pueden preparar usando un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como agua o 1,3-butanodiol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, pero sin limitación, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónica y aceites fijos tales como mono- o di-glicéridos sintéticos. Otras composiciones administrables por vía parenteral que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposomal o como un componente de un sistema de polímero biodegradable. Las composiciones para liberación sostenida o implante pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, tales como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero poco soluble o una sal poco soluble.

Como alternativa, los péptidos o polinucleótidos de la presente invención se pueden encapsular, adsorber a o asociarse con vehículos particulados. Los vehículos particulados adecuados incluyen aquellos que se obtienen a partir de polímeros de metacrilato de polimetilo, así como también micropartículas de PLG obtenidas a partir de poli(láctidos) y poli(láctido-co-glicólidos). Véase, por ejemplo, Jeffery *et al.* (1993) Pharm. Res. 10: 362-368. También se pueden usar otros sistemas particulados y polímeros, por ejemplo, polímeros tales como polilisina, poliarginina, poliornitina, espermina, espermidina, así como también conjugados de estas moléculas.

La formulación de cualquiera de los péptidos, polinucleótidos o células mencionados en el presente documento dependerá de factores tales como la naturaleza de la sustancia y el método de administración. Cualquier sustancia de este tipo se puede administrar en una diversidad de formas de dosificación. La misma se puede administrar por vía oral (por ejemplo, como tabletas, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos dispersables o gránulos), por vía parenteral, por vía epicutánea, por vía subcutánea, mediante inhalación, por vía intravenosa, por vía intramuscular, por vía intraesternal, por vía transdérmica, por vía intradérmica, por vía sublingual, por vía intranasal, por vía bucal o mediante técnicas de infusión. La sustancia también se puede administrar como supositorios. Un médico será capaz de determinar la vía de administración necesaria para cada individuo particular.

Las composiciones de formulaciones de la invención comprenderán una concentración adecuada de cada péptido/polinucleótido/célula que sea eficaz sin causar reacción adversa. Típicamente, la concentración de cada péptido de la composición estará en el intervalo de 0,03 a 200 nmol/ml. Más preferentemente en el intervalo de 0,3 a 200 nmol/ml, 3 a 180 nmol/ml, 10 a 150 nmol/ml o 30 a 120 nmol/ml. La composición o formulaciones deben tener una pureza de más del 95 o el 98% o una pureza de al menos el 99%.

Por lo tanto, en una realización, los péptidos, polinucleótidos, células o composiciones de la invención se usan para terapia en combinación con uno o más agentes terapéuticos diferentes. Los agentes se pueden administrar por separado, simultáneamente o en secuencia. Los mismos se pueden administrar en la misma composición o en composiciones diferentes. Por consiguiente, en un método de la invención, el sujeto también se puede tratar con un agente terapéutico adicional.

Por lo tanto, también se puede formular una composición que comprenda una molécula y/o célula de la invención y también una o más moléculas terapéuticas diferentes. Una composición de la invención se puede usar como alternativa simultáneamente, secuencialmente o por separado con una o más composiciones terapéuticas diferentes como parte de un tratamiento combinado.

Métodos terapéuticos e individuos que se tienen que tratar

La presente invención se refiere a péptidos, polinucleótidos, vectores y células que son capaces de desensibilizar o inducir inmunotolerancia en individuos humanos a los alérgenos descritos anteriormente y por lo tanto son útiles en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía. La invención proporciona composiciones, productos, vectores y formulaciones para uso en la prevención o el tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia. La invención también proporciona métodos para inducir inmunotolerancia o desensibilizar a un individuo alérgico a ambrosía que comprende administrar, en solitario o en combinación los polipéptidos/polinucleótidos/células de la invención como se ha descrito anteriormente.

El individuo que se tiene que tratar o al que se tiene que proporcionar la composición o formulación de la invención es preferentemente un ser humano. Se apreciará que el individuo que se tiene que tratar se puede saber que es sensible a los alérgenos, que está en riesgo de sensibilizarse o que se sospecha que se está sensibilizando. El individuo se puede ensayar para determinar la sensibilización usando técnicas bien conocidas en la técnica como se ha descrito en el presente documento. Como alternativa, el individuo puede tener una historia familiar de alergia a ambrosía. Puede no ser necesario ensayar a un individuo para la sensibilización a ambrosía ya que el individuo puede presentar síntomas de alergia cuando se expone a la ambrosía. Exposición significa proximidad a, por ejemplo, una planta de ambrosía o a una sustancia o producto obtenido a partir de una planta de ambrosía o a una sustancia o producto que contiene o que comprende cualquiera de los anteriores. La sustancia o producto obtenido a partir de una planta de ambrosía es típicamente polen de ambrosía. Proximidad significa a 10 metros o menos, 5 metros o menos, 2 metros o menos, 1 metro o menos o 0 metros de los artículos descritos anteriormente. Los síntomas de alergia pueden incluir picor de los ojos, mucosidad, dificultades para respirar, picor y enrojecimiento de la piel o erupción.

El individuo que se tiene que tratar puede ser de cualquier edad. Sin embargo, preferentemente, el individuo puede estar en el grupo de edad de 1 a 90, 5 a 60, 10 a 40 o más preferentemente 18 a 35.

Preferentemente, el individuo que se tiene que tratar es de una población que tiene frecuencias alélicas del CMH dentro del intervalo de frecuencias que son ilustrativos de la población caucásica. Las frecuencias alélicas de población de referencia para 11 familias de alelos de DERB1 comunes se muestran en la Tabla 1 (Datos de HLA Facts Book, Parham and Barber).

Tabla 1

DRB1	1	3	4	7	8	11	12	13	14	15	16
%	6,4	14,7	15,7	8,8	3,4	8,3	3,9	14,7	2,9	17,6	2,5
% de población de referencia	9,4	11,1	12,8	13,2	3,7	13,4	2,3	10,2	3,2	10,7	3,6

5 Las frecuencias de referencia se obtuvieron mediante análisis de estudios múltiples que indicaban frecuencias y las figuras mostradas son valores medios. Por lo tanto preferentemente, el individuo que se tiene que tratar es de una población que tiene frecuencias alélicas del CMH equivalentes a la población de referencia para los alelos a los que se hace referencia en la Tabla 1 (tal como para al menos 1, 2, 3, 4, 5 o todos los alelos), por ejemplo dentro de los intervalos de esas figuras más o menos el 1, el 2, el 3, el 4, el 5, el 10, el 15 o el 20%.

10 Preferentemente el individuo es de una población en la que las frecuencias alélicas de los siguientes alelos de DRB1 son:

15 4 – al menos el 9%
7 – al menos el 10%
11 – al menos el 8%

El individuo puede haber tenido alergia a ambrosía durante al menos 2 semanas, 1 mes, 6 meses, 1 año o 5 años. El individuo puede sufrir de una erupción, congestión nasal, descarga nasal y/o tos causada por la alergia. Al individuo puede o no haberse administrado otras composiciones/compuestos que tratan alergia a ambrosía.

20 El individuo típicamente vive en una región geográfica con un clima caliente y húmedo. El individuo típicamente sufre de una alergia a ambrosía en una estación particular. La estación típicamente corresponde a la época de floración de la ambrosía, que típicamente es del verano a otoño, preferentemente finales del verano (de julio a agosto en el hemisferio norte) a principios de otoño (septiembre a octubre en el hemisferio norte). El individuo alérgico a ambrosía es típicamente alérgico al polen de ambrosía.

Inmunoterapia de combinación

30 Ya que muchos individuos son alérgicos o pueden necesitar la desensibilización a varios antígenos de polipéptidos, la presente invención también proporciona medios para desensibilizar a individuos que son alérgicos a múltiples antígenos. "Tolerancia" inducida en un individuo a un primer antígeno de polipéptido o alérgeno puede crear en el individuo un "entorno tolerante" en el que las respuestas inmunes inapropiadas a otros antígenos se pueden regular negativamente con el fin de proporcionar tolerancia a otros antígenos.

35 Este hallazgo significa que los individuos que son alérgicos a múltiples alérgenos se pueden tratar en un período de tiempo enormemente reducido y que los individuos gravemente alérgicos a algunos alérgenos (por ejemplo, cacahuete) pero más suavemente alérgicos a otros alérgenos (por ejemplo, caspa de gato) se pueden beneficiar de una terapia en la que se establece la tolerancia al alérgeno más suave y después este entorno de tolerancia se usa para proporcionar tolerancia al otro alérgeno más extremo. Adicionalmente, los individuos que sufren de un trastorno autoinmune que están sensibilizados de forma adicional (o de otra manera que son inmunes) a un antígeno o alérgeno no relacionados se pueden beneficiar de un régimen de tratamiento en donde la tolerancia al antígeno o alérgeno no relacionados establecen primer lugar y después este entorno de tolerancia se usa para proporcionar tolerancia al auto antígeno asociado con el trastorno autoinmune.

45 Por lo tanto se proporciona un método para desensibilizar a un individuo alérgico a ambrosía al alérgeno de ambrosía como se ha descrito anteriormente y uno o más antígenos polipeptídicos diferentes adicionales. El método implica, en una primera etapa, administrar al individuo una composición/producto/formulación (composición primaria) de acuerdo con la invención como se ha descrito en el presente documento y en el que la administración se lleva a cabo en una manera suficiente para generar un estado hiposensible frente al alérgeno de ambrosía. Una vez que se ha establecido un estado hiposensible hacia el alérgeno de ambrosía o ha ocurrido al menos un cambio hacia la desensibilización, el método implica la administración de una composición secundaria que comprende un segundo antígeno polipeptídico diferente hacia el cual se tiene que sensibilizar el individuo. La administración de la composición secundaria se lleva a cabo de una manera tal de aprovechar el entorno de tolerancia establecido mediante el uso de la composición primaria, en el que ahora es posible establecer la tolerancia al segundo antígeno polipeptídico diferente. La composición secundaria se administra junto con la primera composición primaria o un fragmento más grande del alérgeno a partir del cual se obtiene la composición primaria. "Administrar junto con" significa la administración simultánea o concurrente, por ejemplo, cuando los dos están presentes en la misma composición o se administran en composiciones separadas casi al mismo tiempo pero en sitios diferentes, así como la administración de los antígenos polipeptídicos en composiciones separadas en momentos diferentes. Por ejemplo, la composición secundaria se puede administrar antes de o posteriormente a la administración de la primera composición en el mismo sitio o en un sitio diferente. El tiempo entre administraciones puede variar desde aproximadamente varios segundos de diferencia hasta aproximadamente varios minutos de diferencia, varias horas de diferencia o incluso varios días de diferencia. Además, se pueden emplear diferentes métodos de administración.

El segundo antígeno polipeptídico preferentemente es un alérgeno diferente al alérgeno de ambrosía. Los alérgenos adecuados para uso en los métodos de la invención se pueden obtener y/o producir, por supuesto usando métodos conocidos. Las clases de alérgenos adecuados incluyen, pero sin limitación, otros alérgenos de ambrosía, polen, caspa de animal (especialmente caspa de gato), grasas, mohos, polvos, antibióticos, venenos de insectos urticantes y una diversidad de alérgenos del entorno (incluyendo químicos y metales), fármacos y alimentos. Los alérgenos de árbol común incluyen polen de álamo, álamo, fresno, abedul, arce, roble, olmo, árbol de nogal americano y árbol de pacana; los alérgenos de plantas comunes incluyen altamisa, ambrosía, plátano inglés, acebeda y amarantho; los alérgenos de contacto de plantas incluyen los de roble venenoso, hiedra y ortigas; los alérgenos de hierba común incluyen césped inglés, alérgenos de Timothy, de Johnson, de Bermuda, de centeno y hierba azul; los alérgenos comunes también se pueden obtener a partir de mohos u hongos tales como *Alternaria*, *Fusarium*, *Hormodendrum*, *Aspergillus*, *Micropolyspora*, *Mucor* y *actinomycetes* termofílicos; se pueden obtener alérgenos epidérmicos a partir de polvos del hogar u orgánicos (típicamente de origen fúngico) o de fuentes animales tales como plumas y caspa de perro; los alérgenos alimenticios comunes incluyen alérgenos de la leche y el queso (lácteos), huevos, trigo, nueces (por ejemplo, cacahuete), alimentos marinos (por ejemplo, mariscos), de guisantes, de frijoles y de gluten; los alérgenos comunes del entorno incluyen metales (níquel y oro), químicos (formaldehído, trinitrofenol y turpentina), Látex, goma, fibra (algodón o lana), arpillera, colorante para el cabello, cosméticos, detergentes y alérgenos de perfume; los alérgenos de fármaco comunes incluyen alérgenos de anestesia local y de salicilato; los alérgenos de antibiótico incluyen penicilina, tetraciclina y alérgenos de sulfonamida; y los alérgenos de insecto común incluyen veneno de abeja, avispa y hormiga y alérgenos del cáliz de cucaracha. Los alérgenos particularmente bien caracterizados incluyen, pero sin limitación, el alérgeno mayor de gato Fel d1, fosfolipasa A2 de veneno de abeja (PLA) (Akdis *et al.* (1996) *J. Clin. Invest.* 98: 1676-1683), alérgenos de polen de abedul Bet v 1 (Bauer *et al.* (1997) *Clin. Exp. Immunol.* 107: 536-541) y el alérgeno de césped multi-epitópico recombinante rKBG8.3 (Cao *et al.* (1997) *Immunology* 90: 46-51). Estos y otros alérgenos adecuados están disponibles en el mercado y/o se pueden preparar fácilmente como extractos siguiendo técnicas conocidas.

Preferentemente, el segundo alérgeno de polipéptido se selecciona entre la lista de secuencias de alérgeno y números de acceso de base de datos (números de acceso de NCBI Entrez) más adelante. NCBI es el Centro Nacional de Información de Biotecnología y es una división del Instituto de Salud Nacional de los Estados Unidos. El sitio web de NCBI, donde se puede buscar acceso a la base de datos, es www.ncbi.nlm.nih.gov/. Secuencias y números de acceso de base de datos de alérgeno (números de acceso de NCBI Entrez):

Dermatophagoides pteronyssinus

Der p 1

MKIVLAIASLLALS AVYARPSSIKTFEEYKKAFNKS YATFEDEEAARKNFLES
 VKYVQSNGGAINHLS DLSLDEFKNRFLMSAEAFEHLKTQFDLNAETNACSIN
 GNAPAEIDLRQMRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVAATESAYLAYRNQSLDLA
 EQELVDCASQHGCHGDTIPRGIEYIQHNGVVQESYYRYVAREQSCRPNQQR
 FGISNYCQIYPPNVNKIREALAQTHSAIAVIIKIDLD AFRHYDGRITIIQRDNGY
 QPNYHAVNIVGYSNAQGV D YWIVRNSWDTNWGDNGYGYFAANIDLMMIEE
 YPYVVIL

Der p 2

MMYKILCLSL LVA AVARDQVDVKDCANHEIKKVL VPGCHGSEPCIIHRGKPF
 QLEAVFEANQNTKTAKIEIKASIDGLEVDVPGIDPNACHYMKCPLVKGQQYD
 IKYTWNVPKIAPKSENVVVTVKVMGDDGVLACAIATHAKIRD

Der p 3

MIIYNILIVLLLAINTLANPILPASPNATIVGGEKALAGECPYQISLQSSSHFCGG
TILDEYWILTAAHCVAGQTASKLSIRYNSLKHSLGGEKISVAKIFAHEKYDSY
QIDNDIALIKLKSPMKLNQKNAKAVGLPAKGSDVKVGDQVRVSGWGYLEEG
SYSLPSELRRVDIAVVSRRKECNELYSKANA EVTDNMICGGDVANGGKDSCQ
GDSGGPVVDVKNNQVVGIVSWG YGCARKGYPGVYTRVGNFIDWIESKRSQ

Der p 4

KYXNPFIGXRSVITXLME

5

Der p 5

MKFIIAFFVATLAVMTVSGEDKKHDYQNEFDLLMERIHEQIKKGELALFYLC
EQINHFEKPTKEMKDKIVAEMDTIAMIDGVRGVLDRLMQRKDLDIFEQYN

LEMAKKSGDILERDLKKEEARVKKJEV

10

Der p 6

AIGXQPAAEAEAPFQISLMK

Der p 7

15

MMKLLLIAAAAFVAVSADPIHYDKITEEINKAVDEAVAAIEKSETFDPMKVP
DHSDKFERHIGIIDLKGELDMRNIQVRGLKQMKRVGDANVKSEDGVVKAHL
LVGVHDDVVSMEYDLAYKLGDLHPNTHVISDIQDFVVELSLEVSEEGNMTLT
SFEVRQFANVVNHIGGLSILDPIFAVLSDVLTAIFQDTVRAEMTKVLAPAFKK
ELERNNQ

Der p9

20

IVGGSNASPGDAVYQIAL

Dermatophagoides farinae

Der f1

25

MKFVLAIASLLVLT VYARPASIKTFEFKKA FNKNYATVEEEEVARKNFLES LK
YVEANKGAINHLS DLSLDEFKNRYLMSAEAFEQLKTQFDLNAETSACRINSV
NVPSELDRSLRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVAATESAYLAYRNTSLDLSEQ
ELVDCASQHGCHGDTIPRGIEYIQNGVVEERSYPYVAREQRCRRPNSQHYG
ISNYCQIYPPDV KQIREALTQTHTAIAVUIGIKDLRAFQHYDGRTHQHDNGYQP
NYHAVNIVGYGSTQGDDYWTVRNSWDTTWGDSGYGYFQAGNNLMMIEQY
PYVVIM

Der f 2

MISKILCLSLLVAAVVADQVDVKDCANNEIKKVMVDGCHGSDPCIHRGKPF
TLEALFDANQNTKTAKIEIKASLDGLEIDVPGIDTNACHFMKCPLVKGQQYDI
KYTWNVPKIAPKSENVVTVKLIGDNGVLACAIATHGKIRD

5

Der f 3

MMILTIVVLLAANILATPILPSSPNATTVGGVKAQAGDCPYQISLQSSSHFCGG
SILDEYWILTAHCVNGQSAKKLSIRYNTLKHASGGEKIQVAEIYQHENYDS
MTIDNDVALIKLKT PMTLDQTNAPVPLPAQGS DVKVGDKIRVSGWGYLQE
GSYSLPSELQRVDIDVVSREQCDQLYSKAGADVSENMICGGDVANGGVDSC
QGDSSGPVVDVATKQIVGIVSWG YGCARKGYPGVYTRVGNFVDWIESKRS
Q

Der f 4

10

AVGGQDADLAEAPFQISLLK

Der f 7

MMKFLLIAAVAFVAVSADPIHYDKITEEINKAIDDAIAAIEQSETIDPMKVPDH
ADKFERHVGVDFK GELAMRNIEARGLKQMKRQGDANVKGEEGIVKAHLI
GVHDDIVSMEYDLAYKL GDLHPTTHVISDIQDFVVALSLEISDEGNITMTSFE
VRQFANVVNHIGGLSILDPIFGVLSDVLT AIFQD TVRKEMTKVLAPAFKRELE
KN

15

Secuencias de alérgenos de ácaros adicionales (acceso de NCBI entrez):

1170095; 1359436; 2440053; 666007; 487661; 1545803; 84702; 84699; 625532; 404370; 1091577; 1460058; 7413; 9072; 387592.

20

Gato

Secuencias felinas (acceso de NCBI entrez):

539716; 539715; 423193; 423192; 423191; 423190; 1364213; 1364212; 395407; 163827; 163823; 163825; 1169665; 232086; 1169666.

Látex

5 Secuencias de Hevea:

Hev b I

**MAEDEDNQQGQGEGLKYLGFVQDAATYAVTTFSNVYLFAKDKSGPLQPGV
DIIIEGPVKNVAVPLYNRFSYIPNGALKFVDSTVVASVTIIDRSLPPIVKDASIQV
VSAIRAAPEAARSLASSLPGQTKILAKVIFYGEN**

10 Hev b 3

**MAEEVEEERLKYLDVRAAGVYAVDSFSTLYLYAKDISGPLKPGVDTIENVV
KTVVTPVYYIPLEAVKFVDKTVDVSVTSLDGVVPPVIKQVSAQTYSSVAQDAP
RIVLDVASSVFNTGVQEGAKALYANLEPKAEQYAVITWRALNKLPLVPQVA
NVVVPTAVYFSEKYNDVVRGTTEQGYRVSSYLPLLPTKITKVFGDEAS**

Secuencias de Hevea adicionales (acceso de NCBI entrez):

15 3319923; 3319921; 3087805; 1493836; 1480457; 1223884; 3452147; 3451147; 1916805; 232267; 123335;
2501578; 3319662; 3288200; 1942537; 2392631; 2392630; 1421554; 1311006; 494093; 3183706; 3172534;
283243; 1170248; 1708278; 1706547; 464775; 266312; 231586; 123337; 116359; 123062; 2213877; 542013;
2144920; 1070656; 2129914; 2129913; 2129912; 100135; 82026; 1076559; 82028; 82027; 282933; 280399;
20 100138; 1086972; 108697; 1086976; 1086978; 1086978; 1086976; 1086974; 1086972; 913758; 913757; 913756;
234388; 1092500; 228691; 1177405; 18839; 18837; 18835; 18833; 18831; 1209317; 1184668; 168217; 168215;
168213; 168211; 168209; 348137.

Césped inglés

25 Secuencias de Lolium:

126385 Lol p 1

**MASSSSVLLVVALFAVFLGSAHGLIAKVPPGPNITAEYGDKWLDASTWYGK
PTGAGPKDNGGACGYKNVDKAPFNGMTGCGNTPIFKDGRGCGSCFEIKCTK
30 PESCSGEAVTVTITDDNNEPIAPYHFDLSGHAFGSMACKGEEQNVRSALEL
QFRRVKCKYPDDTKPTFHVEKASNPNYLAILVKYVDGDGDVVAVDIKEKGK
DKWIELKESWGAVWRIDTPDKLTGPFTVRYTTEGGTKSEFEDVIPEGWKADT
SYSK**

1268386 Lol p 2a

35 **AAPVEFTVEKGSDEKNLALSIKYNKEGDSMAEVELKEHGSNEWLALKKNGD
GVWEIKSDKPLKGPFFNFRFVSEKGMNRNVFDDVVPADFKVGTITYKPE**

126387 Lol p 3

TKVDLTVEKGSDAKTLVLNIKYTRPGDTLAEVELRQHGSEEWEPMTKKGNL
WEVKSAPLTGPMNFRFLSKGGMKNVFDEVIPTAFTVGKTYTPEYN

2498581 Lol p 5a

MAVQKYTVALFLRRGPRGGPGRSYAADAGYTPAAAATPATPAATPAGGWR
EGDDRRAEAAGGRQRLASRQPWPPLPTPLRRTSSRSSRPPSPSPPRASSPTSA
AKAPGLIPKLDTA YDVAYKAAEAHPRGQVRRLRHCPHRSLRVIAGALEVHA
VKPATEEVLAAKIPTGELQIVDKIDAAFKIAATAANAAPTNDKFTVFESAFNK
ALNECTGGAMRPTSSSPSRPRSSRPTPPPSPAAPEVKYAVFEAALTKAITAM
TQAQKAGKPAAAAATAAATVATAAATAAAVLPPPLLVVQSLISLLIYY

5

2498582 Lol p 5b

MAVQKHTVALFLAVALVAGPAASYAADAGYAPATPATPAAPATAATPATP
ATPATPAAVPSGKATTEEQKLIKINAGFKA AVAAAAVVPPADKYKTFVETF
GTATNKAFVEGLASGYADQSKNQLTSK LDAALKLAYEAAQGATPEAKYDA
YVATLTEALRVIAGTLEVHAVKPAAEEVKVGAI PAAEVQLIDKVDAAYRTA
ATAANAAPANDKFTVFENTFNNAIKVSLGAA YDSYKFIPTLVA AVKQAYAA
KQATAPEVKYTVSETALKKAVTAMSEAEKEATPAAAATATPTPAAATATAT
PAAAYATATPAAATATATPAAATATPAAAGGYKV

10 455288 Lol p isoforma 9

MAVQKHTVALFLAVALVAGPAASYAADAGYAPATPATPAAPATAATPATP
ATPATPAAVPSGKATTEEQKLIKINAGFKA AVAAAAVVPPADKYKTFVETF
GTATNKAFVEGLASGYADQSKNQLTSK LDAALKLAYEAAQGATPEAKYDA
YVATLTEALRVIAGTLEVHAVKPAAEEVKVGAI PAAEVQLIDKVDAAYRTA
ATAANAAPANDKFTVFENTFNNAIKVSLGAA YDSYKFIPTLVA AVKQAYAA
KQATAPEVKYTVSETALKKAVTAMSEAEKEATPAAAATATPTPAAATATAT
PAAAYATATPAAATATATPAAATATPAAAGGYKV

15 1582249 Lol p 11

DKGPGFVVTGRVYCDPCRAGFETNVSHNVEGATVAVDCRPFDDGGESKLKAE
ATTDKDGWYKIEIDQDHQEEICEVVLAKSPDKSCSEIEEFRDRARVPLTSNXG
IKQQGIRYANPIAFFRKEPLKECGGILQAY

Secuencias de Lolium adicionales (acceso de NCBI entrez):

5 135480; 417103; 687261; 687259; 1771355; 2388662; 631955; 542131; 542130; 542129; 100636; 626029; 542132;
320616; 320615; 320614; 100638; 100634; 82450; 626028; 100639; 283345; 542133; 1771353; 1763163; 310877;
310875; 250525; 55317; 515377; 510911; 939932; 439950; 2718; 168316; 168314; 485371; 2388664; 2832717;
2828273; 548867.

10 Árbol de Olivo

Secuencias de olivo

416610 Ole e 1

15

EDIPQPPVSQFHIQGGVYCDTCRAGFITELSEFIPGASLRLQCKDKENGDTVFT
EVGYTRAEGLYSMLVERDHKNEFCEITLISSGRKDCNEIPTEGWAKPSLKFKL
NTVNGTTRTVNPLGFFKKEALPKCAQVYNKLGMYPPNM

Parietaria

Secuencias de Parietaria

20

24997750 Par j P2

MRTVSMAALVVIAAALAWTSSAEPAPAPAPGEEACGKVVQDIMPCLHFVKG
EEKEPSKECCSGTKKLSEEVKTTEQKREACKCIVRATKGISGIKNELVAEVPK
KCDIKTTLPPITADFDCKSIQSTIFRGYY

1352506 Par j P5

25

MVRALMPCLPFVQGKEKEPSKGCCSGAKRLDGETKTGPQRVHACECIQTAM
KTYSDIDGKLVSEVPKHCGIVDSKLPPIDVNMDCKTVGVVPRQPQLPVSLRH
GPVTGPSDPAHKARLERPQIRVPPPAPEKA

1532056 Par j P8

MRTVSMAALVVIAAALAWTSSAELASAPAPGEGPCGKVVHHIMPCLKFVKG
EEKEPSKSCCSGTKKLSEEVKTTEQKREACKCIVAATKGISGIKNELVAEVPK
KCGITTLPPITADFDCKSIESTIFRGYY

30

1532058 Par j P9

MRTVSAPSAVALVVIVAAGLAWTSLASVAPPAPAPGSEETCGTVVRALMPC
LPFVQGKEKEPSKGCCSGAKRLDGETKTGLQRVHACECIQTAMKTYSDIDGK
LVSEVPKHCGIVDSKLPPIDVNMDCKTLGVVPRQPQLPVSLRHGPVTGPSDPA
HKARLERPQIRVPPPAPEKA

2497749 Par j P9

MRTVSARSSVALVVIVA AVLVTSSASVAPAPAPGSEETCGTVVGALMPCL
PFVQGKEKEPSKGCCSGAKRLDGETKTGPQRVHACECIQTAMKTYSDIDGKL
VSEVPKHCGIVDSKLPPIDVNMDCKTLGVLHYKGN

5 1086003 Par j 1

MVRALMPCLPFVQGKEKEPSKGCCSGAKRLDGETKTGPQRVHACECIQTAM
KTYSDIDGKL VSEVPKHCGIVDSKLPPIDVNMDCKTVGVVPRQPQLPVSLRH
GPVTGPSRSRPPTKHGWRDPRLEFRPPHRKKPNPAFSTLG

Secuencias de *Parietaria* adicionales (acceso de NCBI entrez):

10 543659; 1836011; 1836010; 1311513; 1311512; 1311511, 1311510; 1311509; 240971.

Césped de variedad Timothy

15 Secuencias de *Phleum*

Phl p 1

MASSSSVLLVVVLFVFLGSAYGIPKVPPGPNITATYGDKWLDKSTWYGKP
TGAGPKDNGGACGYKDVDKPPFSGMTGCGNTPIFKSGRGCGSCFEIKCTKPE
ACSGEPVVVHITDDNEEPIAPYHFDLSGHAFGAMAKKGDEQKLRSAGELELQ
FRRVKCKYPEGTKVTFHVEKGSNPNYLALLVKYVNGDGDVVAVDIKEKGK
DKWIELKESWGAIWRIDTPDKLTGPFTVRYTTEGGTKTEAEDVIPEGWKADT
SYESK

20 Phl p 1

MASSSSVLLVVALFAVFLGSAHGIPKVPPGNITATYGDKWLDKSTWYGKP
TAAGPKDNNGGACGYKDVDKPPFSGMTGCGNTPIFKSGRGCGSCFEIKCTKPE
ACSGEPVVVHITDDNEEPLAA YHFDLSGLAFGSMAKKGDEQKLSAGEVEIQF
RRVKCKYPEGTKVTFHVEKGSNPNYLALLVKFSGDGDVVAVDIKEKGKDK
WIALKESWGAIWRIDTPEVLKGPFTVRYTTEGGTKARAKDVIPEGWKADTA
YESK

Phlp 2

MSMASSSSSSLLAMAVLAALFAGAWCVPKVTFTVEKGSNEKHLAVLVKYE
GDTMAEVELREHGSDEWVAMTKGEGGVWTFDSEEPLQGPFNFRFLTEKGM
KNVFDDVVPEKYTIGATYAPEE

5

Phl p 5

ADLGYGGPATPAAPAEAAPAGKATTEEQKLIKINDGFKAALAAAAGVPPA
DKYKTFVATFGAASNKAFAEGLSAEPKGAAESSKAALTSKLDAAAYKLAYK
TAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIE
KVDSAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNNAIKASTGGAYESYKFIPALEA
AVKQAYAATVATAPEVKYTVFETALKKAFTAMSEAQKAAKPATEATATAT
AAVGAATGAATAATGGYKV

10

Phl p 5

ADLGYGGPATPAAPAEAAPAGKATTEEQKLIKINDGFKAALAAAAGVPPA
DKYKTFVATFGAASNKAFAEGLSAEPKGAAESSKAALTSKLDAAAYKLAYK
TAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIE
KVDSAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNNAIKASTGGAYESYKFIPALEA
AVKQAYAATVATAPEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAAKPATEATATAT
AAVGAATGAATAATGGYKV

15

Phl p 5b

AAAAVPRRGPRGGPGRSYTADAGYAPATPAAAGAAAGKATTEEQKLIEDIN
VGFKAAVAAAASVPAADKFKTFEAAFTSSSKAAAKAPGLVPKLDAAYSVA
YKAAVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGE
LQIIDKIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIP
SLEAAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAA
TVAAGAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

Phl p 5a

ADLGYPATPAAPAAGYTPATPAAPAGADAAGKATTEEQKLIEKINAGFKA
ALAGAGVQPADKYRTFVATFGPASNKAFAEGLSGEPKGAAESSSKAALTSK
LDAAVKLAYKTAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIAGTLEVHAVKPAAEEV
KVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNDEIKASTGGA
YESYKFIPALEAAVKQAYAATVATAPEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAA
KPAAAATATATAAVGAATGAATAATGGYKV

5

Phl p 5

MAVQKYTVALFLAVALVAGPAASYAADAGYAPATPAAAGAEAGKATTEEQ
KLIEDINVGFKAAVAAAASVPAADKFKTFEAAFTSSSKAATAKAPGLVPKLD
AAYSVSYKAAVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGM
AKIPAGELQIIDKIDAAFKVAATAAATAPADTVFEAAFNKAIKESTGGAYDTY
KCIPSLEAAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPAT
GAATVAAGAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

Phl p 5

10

MAVQKYTVALFLAVALVAGPAASYAADAGYAPATPAAAGAEAGKATTEEQ
KLIEDINVGFKAAVAAAASVPAADKFKTFEAAFTSSSKAATAKAPGLVPKLD
AAYSVA YKAAVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEDPAW
PKIPAGELQIIDKIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAY
DTYKCIPSLEAAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQ
PATGAATVAAGAATTATGAASGAATVAAGGYKV

Phl p 5

ADAGYAPATPAAAGAEAGKATTEEQKLIEDINVGFKAAVAAAASVPAADKF
KTFEAAFTSSSKAATAKAPGLVPKLDAAYSVAYKAAVGATPEAKFDSFVAS
LTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGELQIIDKIDAAFKVAATAAAT
APADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIPSLEAAVKQAYAATVAAAP
QVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAATVAAGAATTAAGAASGAA
TVAAGGYKV

Phl p 5

SVKRSNGSAEVHRGAVPRRGPRGGPGRSYAADAGYAPATPAAAGAEAGKA
TTEEQKLIEDINVGFKAAVAAAASVPAADKFKTFEAAFTSSSKAATAKAPGL
VPKLDAAYSVAYKAAVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPV
TEEPGMAKIPAGELQIIDKIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKES
TGGAYDTYKCIPSLEAAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEV
QKVSQPATGAATVAAGAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

5

Phl p 5

MAVHQYTVALFLAVALVAGPAGSYAADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAP
AGAEPAGKATTEEQKLIEKINAGFKAALAAAAGVPPADKYRTFVATFGAAS
NKAFAEGLSGEPKGAAESSKAALTSKLDAAYKLAYKTAEGATPEAKYDAY
VATVSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAA
NAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYESYKFIPALEAAVKQAYAATVAT
APEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAAKPAAAATATATAAVGAATGAATA
ATGGYKV

10 Phl p 5

ADLGYGGPATPAAPAEAAPAGKATTEEQKLIEKINDGFKAALAAAAGVPPA
DKYKTFVATFGAASNKAFAEGLSAEPKGAAESSKAALTSKLDAAYKLAYK
TAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIE
KVDSAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNNAIKASTGGAYESYKFIPALEA
AVKQAYAATVATAPEVKYTVFETALKKAFTAMSEAQKAAKPATEATATAT
AAVGAATGAATAATGGYKV

Phl p 5b

15

AAAAVPRRGPRGGPGRSYTADAGYAPATPAAAGAAAGKATTEEQKLIEDIN
 VGFKAAVAAAASVPAADKFKTFEAAFTSSSKAAAAKAPGLVPKLDAAYSVA
 YKAAVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGE
 LQIIDKIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIP
 SLEAAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAA
 TVAAGAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

Phl p 5a

ADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAPAGADAAGKATTEEQKLIKINAGFKA
 ALAGAGVQPADKYRTFVATFGPASNKAFAEGLSGEPKGAAESSKAALTSK
 LDAAVKLAYKTAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEV
 KVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNDEIKASTGGA

YESYKFIPALEAAVKQAYAATVATAPEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAA
 KPAAAATATATAAVGAATGAATAATGGYKV

5

Phl p 5

AVPRRGPRGGPGRSYAADAGYAPATPAAAGAEAGKATTEEQKLIEDINVGF
 KAAVAAAASVPAGDKFKTFEAAFTSSSKAATAKAPGLVPKLDAAYSVAYKA
 AVGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGELQII
 DKIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIPSLE
 AAVKQAYAATVAAAPQVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAATVA
 AGAATTATGAASGAATVAAGGYKV

10

Phl p 5b

MAVPRRGPRGGPGRSYTADAGYAPATPAAAGAAAGKATTEEQKLIEDINVGF
 FKAAVAARQRPAAADKFKTFEAA SPRHPRPLRQGAGLVPKLDAAYSVAYKAA
 VGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGELQIID
 KIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIPSLEA
 AVKQAYAATVAAAAEVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAATVAA
 GAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

15 Phl p 5

MAVHQYTVALFLAVALVAGPAASYAADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAP

AEAAPAGKATTEEQKLIKINAGFKAALAAAAGVQPADKYRTFVATFGAAS
 NKAF AEGLSGEPKGAAESSKAALTSKLDAA YKLA YKTAEGATPEAKYDAY
 VATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAA
 NAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYESYKFIPALEAAVKQAYAATVAT
 APEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAAPAAAATATATAAVGAATGAATA
 ATGGYKV

Phl p 5

5

EAPAGKATTEEQKLIKINAGFKAALARRLQPADKYRTFVATFGPASNKAF
 AEGLSGEPKGAAESSKAALTSKLDAA YKLA YKTAEGATPEAKYDAYVATLS
 EALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAAELQVIEKVDAAFKVAATAANAAPA
 NDKFTVFEEAFNDEIKASTGGAYESYKFIPALEAAVKQAYAATVATAPEVKY
 TVFETALKKAITAMSEAQKAAPPPPLPPPQPPPLAATGAATAATGGYKV

Phl p 5

10

MAVHQYTVALFLAVALVAGPAASYAADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAP
 AEAAPAGKATTEEQKLIKINAGFKAALAAAAGVQPADKYRTFVATFGAAS
 NKAF AEGLSGEPKGAAESSKAALTSKLDAA YKLA YKTAEGATPEAKYDAY
 VATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAA
 NAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYESYKFIPALEAAVKQAYAATVAT
 APEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAAPAAAATATATAAVGAATGAATA
 ATGGYKV

Phl p 5b

MAVPRRGPRGGPGRSYTADAGYAPATPAAAGAAAGKATTEEQKLIEDINVG
 FKAAVAARQRPAADKFKTFEASPRHPRPLRQGAGLVPKLDAAYSVAYKAA
 VGATPEAKFDSFVASLTEALRVIAGALEVHAVKPVTEEPGMAKIPAGELQIID
 KIDAAFKVAATAAATAPADDKFTVFEEAFNKAIKESTGGAYDTYKCIPSLEA
 AVKQAYAATVAAAAEVKYAVFEAALTKAITAMSEVQKVSQPATGAATVAA
 GAATTAAGAASGAATVAAGGYKV

15

Phl p 5a

ADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAPAGADAAGKATTEEQKLIKINAGFKA
ALAGAGVQPADKYRTFVATFGPASNKAF AEGLSGEPKGAAESSSKAALTSK
LDAAYKLAYKTAEGATPEAKYDAYVATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEV
KVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNDEIKASTGGA
YESYKFIPALEAAVKQAYAA TVATAPEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAA
KPPPLPPPPQPPPLAATGAATAATGGYKV

Phil p 5

5 MAVHQYTVALFLAVALVAGPAASYAADLGYGPATPAAPAAGYTPATPAAP
AEAAPAGKATTEEQKLIKINAGFKAALAAAAGVQPADKYRTFVATFGAAS
NKAF AEGLSGEPKGAAESSSKAALTSKLDAAAYKLAYKTAEGATPEAKYDAY
VATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAAEEVKVIPAGELQVIEKVDAAFKVAATAA
NAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYESYKFIPALEAAVKQAYAA TVAT
APEVKYTVFETALKKAITAMSEAQKAAKPAAAATATATAAVGAATGAATA
ATGGYKV

Phil p 6

10 MAAHKFMVAMFLAVAVVLGLATSPTAEGGKATTEEQKLIEDVNASFRAAM
ATTANVPPADKYKTFEAAFTVSSKRNLADAVSKAPQLVPKLDEVYNAA YNA
ADHAAPEDKYEAFVLHFSEALRIIAGTPEVHAVKPGA

Phil p 6

15 SKAPQLVPKLDEVYNAA YNAADHAAPEDKYEAFVLHFSEALHIIAGTPEVHA
VKPGA

Phil p 6

20 ADKYKTFEAAFTVSSKRNLADAVSKAPQLVPKLDEVYNAA YNAADHAAPE
DKYEAFVLHFSEALHIIAGTPEVHAVKPGA

Phil p 6

TEEQKLIEDVNASFRAAMATTANVPPADKYKTLEAAFTVSSKRNLADAVSK
APQLVPKLDEVYNAA YNAADHAAPEDKYEAFVLHFSEALRIIAGTPEVHAVK
PGA

Phlp6

MAAHKFMVAMFLAVAVVLGLATSPTAEGGKATTEEQKLIEDINASFRAAMA
TTANVPPADKYKTFEAAFTVSSKRNLADAVSKAPQLVPKLDEVYNAAYNAA
DHAAPEDKYEAFVLHFSEALHIIAGTPEVHAVKPGA

5 Phl p 6

MVAMFLAVAVVLGLATSPTAEGGKATTEEQKLIEDVNASFRAAMATTANVP
PADKYKTFEAAFTVSSKRNLADAVSKAPQLVPKLDEVYNAAYNAAADHAAP
EDKYEAFVLHFSEALRIIAGTPEVHAVKPGA

Phl p 7

10

MADDMERIFKRFD TNGDGKISLSELT DALRTL GSTSADEVQRMMAEIDTDGD
GFIDFNEFISFCNANPGLMKDVAKVF

Phl p 11

MSWQTYVDEHLMCEIEGHHLASAAILGHDGTVWAQSADFPQFKPEEITGIM
KDFDEPGHLAPTGMFVAGAKY MVIQGEPRVIRGKKGAGGITIKKTGQALV
VGIYDEPMTPGQCNMVVERLGDYLVEQGM

15

Secuencias de Phleum adicionales (acceso de NCBI entrez):

20 458878; 548863; 2529314; 2529308; 24i5702; 2415700; 2415698; 542168; 542167; 626037; 542169; 541814;
542171; 253337; 253336; 453976; 439960 .

Avispa (y relacionados)

Secuencias de Vespula:

25

465054 ALÉRGENO VES V 5

MEISGLVYLIIIVTIDLPYGKANNYCKIKCLKGGVHTACKYGS LKPNCGNKV
VVS YGLTKQEKQDILKEHND FRQKIARGLETRGNPGPQPPAKNMKNLVWND
ELAYVAQVWANQCQYGHDT CRDVAKYQVGQNVALTGSTAAKYDDPVKLV
KMWEDEVKDYNPKKKFSGNDFLKTGHYTMVWANTKEVGCGSIKYIQEK
WHKH YLVCNYGPSGNFMNEELYQTK

30 1709545 ALÉRGENO VES M 1

GPKCPFNSDTVSIHETREN RNRDL YTLQTLQNHPEFKKKTITRPVVFITHGFTS
SASEKNFINLAKALVDKDN YMVISIDWQTA ACTNEYPGLKYAYYPTAASNT

RLVGQYIATITQKL VKDYKISMANIRLIGHSLGAHVSGFAGKRVQELKLGKYS
EIIGLDPARPSFDSNHCSERLCETDAEYVQIIHTSNYLGTEKILGTVD FYMNG
KNNPGCGRFFSEVCSHTRAVIYMAECIKHECCLIGIPRSKSSQPISRCTKQECV
CVGLNAKKYPSRGSFYVPVESTAPFCNNKGKII

1352699 ALÉRGENO VES V1

MEENMNLKYL L LFVYFVQVLNCCYGHGDPLSYELDRGPKCPFNSDTVSIHET
REN RNRDL YTLQTLQNHPEFKKKTITRPVVFITHGFTSSASETNFINLAKALVD
KDN YMVISIDWQTA ACTNEAAGLKYL YPTAARNTRLVGQYIATITQKL VK
HYKISMANIRLIGHSLGAHASGFAGKKVQELKLGKYSEIIGLDPARPSFDSNH
CSERLCETDAEYVQIIHTSNYLGTEKTLGTVD FYMNGKNQPGCGRFFSEVC
SHSRAVIYMAECIKHECCLIGIPKSKSSQPISSCTKQECVCVGLNAKKYPSRGS
FYVPVESTAPFCNNKGKII

5

1346323 ALÉRGENO VES V2

SERP KRVFN IYWNVPTFMCHQYDLYFDEV TNFN IKRNSKDDFQGD KIAIFYD
PGEFPALLSLKD GKYKKRNGGVPQEGNIT IHLQKF IENLDKIYPNRNFSGIGVI
DFERWRPIFRQNWGNMKIHKNF SIDLVRNEHPTWNKKMIELEASKRFEKYA
RFFMEETLKLAKKTRKQADWGYGYGYPCFNMSPNNLVPECDVTAMHENDK
MSWLFNQNQNVLLPSVYVRQELTPDQRIGLVQGRVKEAVRISNNLKHSPKVLS
YWWYVYQDETNTFLTETDVKKTFQEIVNGGDGIIWGSSSDVNSLSKCKRL
QDYLLTVLGPIAINVTEAVN

10

549194 ALÉRGENO VES VI

SKVNYCKIKCLKGGVHTACKYGTSTKPNCGKMVVKAYGLTEAEKQEILKVH
NDFRQKVAKGLETRGNPGPQPPAKNMNNLVWNDELANIAQVWASQCNYG
HDTCKDTEKYPVGQNI AKRSTTAALFDSPGKLVKMWENEVKDFNPNIEWSK
NNLKKTGHYTQM V WAKTKEIGCGSVKYVKDEWYTHYLCNYGPSGNFRN
EKL YEKK

15

Secuencias de Vespula adicionales (acceso de NCBI entrez):

549193; 549192; 549191; 549190; 549131; 117414; 126761; 69576; 625255; 627131; 627188; 627187; 482382; 112561; 627186; 627185; 1923233; 317645; 317647; 745570; 225764; 162551.

20

Secuencias de alérgeno de árbol (principalmente abedul):

114922 Bet v 1

MGVFN YETETTSVIP AARLFKAFILDGDNLF PKVAPQAISSVENIEGNGGPGTI
 KKISFPEGFPFKYVKDRVDEVDHTNFKYNYSVIEGGPIGDTLEKISNEIKIVAT
 PDGGSILKISNKYHTKGDHEVKAEQVKASKEMGETLLRAVESYLLAHSDAY
 N

130975 Bet v 2

MSWQTYVDEHLMCDIDGQASNSLASAIVGHDGSVWAQSSSFPQFKPQEITGI
 MKDFEEPGHLAPTGLHLGGIKYMVIQGEAGAVIRGKKGSGGITKKTGQALV
 FGIYEPPVTPGQCNCMVVERLGDYLDQGL

5

1168696 Bet v 3

MPCSTEAMEKAGHGHASTPRKRSLSNSSFRLRSESLNTRLRLRRIFDLFDKNSD
 GIITVDELSRALNLLGLETDLSELESTVKSFTREGNIGLQFEDFISLHQSLNDSY
 FAYGGEDEDDNEEDMRKSILSQEEADSFSGGFKVFEDEDGDGYISARELQMV
 L GKLG FSEGSEIDRVEKMIVSVDSNRDGRVDFFEFKDMMRSVLVRSS

10

809536 Bet v 4

MADDHPQDKAERERIFKRFDANGDGKISAAELGEALKTLGSITPDEVKHMM
 AEIDTDGDGFISFQEFTDFGRANRGLLKDVAKIF

15 543675 Que a l - *Quercus alba* = árboles de roble (fragmento)
 GVFTXESQETSVIAPAXLFKALFL

543509 Car b l - *Carpinus betulus* = árboles de carpinus (fragmento)
 GVFNYEAETPSVIP AARLFKSYVLDGDKLIPKVAPQADGC

20

543491 Aln g l - *Alnus glutinosa* = árboles de aliso (fragmento)
 GVFNYEAETPSVIP AARLFKAFILDGDKLLPKVAPEAVSSVENI

1204056 Rubisco

25

VQCMQVWPPLGLKKFETLSYLPPLSSEQLAKEVDYLLRKNLIPCLEFELEHGF
 VYREHNRS PGYYDGRYWTM WKLP MFGCNDSSQVLKELEECKKA YPSAFIRI
 IGFDDK

Secuencias de alérgeno de árboles adicionales (número de acceso NCBI entrez):

30 131919; 128193; 585564; 1942360; 2554672; 2392209; 2414158; 1321728; 1321726; 1321724; 1321722; 1321720;
 1321718; 1321716; 1321714; 1321712; 3015520; 2935416; 464576; 1705843; 1168701; 1168710; 1168709;
 1168708; 1168707; 1168706; 1168705; 1168704; 1168703; 1168702; 1842188; 2564228; 2564226; 2564224;
 2564222; 2564220; 2051993; 1813311; 1536831; 534910; 534900; 534318; 1340000; 1339998; 2149808; 66207;
 2129477; 1076249; 1076247; 629480; 481805; 81443; 1361968; 1361967; 1361966; 1361965; 1361964; 1361963;
 35 1361962; 1361961; 1361960; 1361959; 320546; 629483; 629482; 629481; 541804; 320545; 81444; 541814; 629484;
 474911; 452742; 1834387; 298737; 298736; 1584322; 1584321; 584320; 1542873; 1542871; 1542869; 1542867;
 1542865; 1542863; 1542861; 1542859; 1542857; 1483232; 1483230; 1483228; 558561; 551640; 488605; 452746;

452744; 452740; 452738; 452736; 452734; 452732; 452730; 452728; 450885; 17938; 17927; 17925; 17921; 297538; 510951; 231331; 231329; 166953.

Cacahuete

5 Secuencias de cacahuete

1168391 Aran h1

MRGRVSPMLLLGILVLASVSATHAKSSPYQKKTENPCAQRCLQSCQQEPDD
LKQKACESRCKLEYDPRCVYDPRGHTGTTNQRSPPGERTRGRQPGDYDDD
RRQPRREEGGRWGPAGPREREREEDWRQPREDRRPSHQQPRKIRPEGREG
EQEWGTPGSHVREETSRRNNPFYFPSRRFSTRYGNQNGRIRVLQRFQDQRSRQF
QNLQNHRIVQIEAKPNTLVLPKHADADNILVIQQGQATVTVANGNNRKSFNL
DEGHALRIPSGFISYILNRHDNQNLRVAKISMPVNTPGQFEDFFPASSRDQSSY
LQGFSRNTLEAAAFNAEFNEIRRVLLEENAGGEQEERGQRRWSTRSSENNEGVI
VKVSKEHVEELTKHAKSVSKKGSEEEGDITNPINLREGEPDLSNNFGKLFVK
PDKKNPQLQDLDMMLTCVEIKEGALMLPHFNSKAMVIVVVNKG TG NLELV
AVRKEQQQRGRREEEEDDEEEEGSNREVRRYTARLKEGDVFIMPAHPVAI
NASSELHLLGFGINAENNRIFLAGDKDNVIDQIEKQAKDLAFPGSGEQVEKL
10 IKNQKESHFVSAR PQSQSQSPSSPEKESPEKEDQEEENQGGKGPLLSILKAFN

Ambrosía

15 Secuencias de Ambrosía

113478 Amb a 1

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDLQQILPSANETRSLTTCGTYNIIDGC
WRGKADWAENRKALADCAQGFAGTIGGKDGDYITVTSELDDDVANPKEG
TLRFGAAQNRPLWIIFARDMVIRLDRELAINNDKTIDGRGAKVEINAGFAIYN
VKNIHNIIMHDIVVNPGLIKSHDGPPVPRKGS DGD AIGISGGSQIWDHCSLS
KAVDGLIDAKHGSTHFTVSNCLFTQH QY LLLFWDFDERGMLCTVAFNKFTD
NVDQRMPNLRHGFVQVNNNNYERWGSYALGGSAGPTILSQGNRFLASDIKK
EVLVGRYGESAMSESINWNWRSYMDVFENGAI FVPSGVDPVLTPEQNAGMIP
AEPGEAVLRLTSSAGVLSCQPGAPC

20 113479 Amb a 2

MGIKHCCYILYFTLALVTLVQAGRLGEEVDILPSPNDTRRSLQGCEAHNIIDK
CWRCKPDWAENRQALGNCAQGGFKATHGGKWGDIYMTSDQDDDVVNP
KEGTLRFGATQDRPLWIFQRDMIIYLQQEMVVTSDKTIDGRGAKVELVYGGI
TLMNVKNVHHNIDIHDVRVLPGGRIKSNGGPAIPRHQSDGDAIHVTGSSDIWI

DHCTLSKSFGLVDVNWGSTGVTISNCKFTTHEKAVLLGASDTHFQDLKMH
VTLAYNIFTNTVHERMPRCRFGFFQIVNNFYDRWDKYAIGGSSNPILSQGNK
FVAPDFIYKKNVCLRTGAQEPEWMTWNWRTQNDVLENGAIFVASGSDPVL
AEQNAGMMQAEPGDMVPQLTMNAGVLTCSPGAPC

113477 Amb a 1.3

MGIKQCCYILYFTLALVALLQPVRSAEGVGEILPSVNETRSLQACEALNIIDKC
WRGKADWENNRQALADCAQGFAKGTGGKWGDVYTVTSNLDDDVANPK
EGTLRFAAAQNRPLWIFKNDMVINLNQELVNSDKTIDGRGVKVEINGGLT
LMNVKNVHHNINIHDVKVLPGGMIKSNDGPPILRQASDGDITVAGSSQIWD
HCSLSKSFGLVDVTLGSTHVTISNCKFTQQSKAILLGADDTHVQDKGMLAT
VAFNMFTDNVDQRMPCRFGFFQVNNNYDRWGTYAIGGSSAPTILCQGNR
FLAPDDQIKKNVLARTGTGAESMAWNWRSDKDLENGAIFVTSGSDPVL
PVQSAGMIPAEPGEAAIKLTSSAGVFSCHPGAPC

5

113476 Amb a 1.2

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDVEEFLPSANETRSLKACEAHNIIDK
CWRCKADWANNRQALADCAQGFAKGTGGKHGDVYTVTSDKDDDVANP
KEGTLRFAAAQNRPLWIFKRNMIHLNQELVNSDKTIDGRGVKVNIVNAG
LTLMNVKNVHHNINIHDIKVCPGGMIKSNDGPPILRQQSDGDAINVAGSSQIWI
DHCSLSKASDGLDITLGSSHVTVSNCKFTQHGFVLLLGADDTHYQDKGML
ATVAFNMFTDHVDQRMPCRFGFFQVNNNYDRWGTYAIGGSSAPTILSQG
NRFFAPDDIKNVLRARTGTGNAESMSWNWRTRDRDLENGAIFLPSGSDPVL
TPEQKAGMIPAEPGEAVLRLTSSAGVLSCHQGAPC

10

113475 Amb a 1.1

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDLQEILPVNETRRLTTSGAYNIIDGCW
RGKADWAENRKALADCAQGFVGKGTGGKDGDIYTVTSELDDDVANPKEGT
LRFGAAQNRPLWIFERDMVIRLDKEMVVNSDKTIDGRGAKVEIINAGFTLNG
VKNVIIHNINMHDVKVNPGLIKSNDGPAAPRAGSDGDAISISGSSQIWDHCS
LSKSVDGLVDAKLGTTTLTVSNSLFTQHGFVLLFGAGDENIEDRGMLATVAF

NTFTDNVDQRMPCRHRGFFQVVNNNYDKWGSYAIGGSASPTILSQGNRFCA
PDERSKKNVLGRHGEAAAESMKWNWRTNKDVLNGAIFVASGVDPVLTPE
QSAGMIPAEPGESALSLTSSAGVLSCQPGAPC

Secuencias de cedro

5 493634 Cry j IB precursor

MDSPCLVALLVFSFVIGSCFSDNPIDSCWRGDSNWAQNRMKLADCAVGFGS
STMGGKGGDLTYVTNSDDDPVNPPGTLRYGATRDRPLWIFSGNMNIKLKM
PMYIAGYKTFDGRGAQVYIGNGGPCVFIKRVSNVIIHGLYLYGCSTSVLGNVL
INESFGVEPVHPQDGDALTLRTATNIWIDHNSFSNSSDGLVDVTLTSTGVTISN
NLFFNHHKVM SLGHDDA YSDDKSMKVTVAFNQFGPNCGQRMPRARYGLV
HVANNYDPWTIYAIGGSSNPTILSEGNSTAPNESYKKQVTIRIGCKTSSSCS
NWWVQSTQDVFYNGAYFVSSGKYEGGNIYTKKEAFNVENGNA TPHTLQNA
GVLTC SLKRC

10 493632 Cry j IA precursor

MDSPCLVALLVLSFVIGSCFSDNPIDSCWRGDSNWAQNRMKLADCAVGFGS
STMGGKGGDLTYVTNSDDDPVNPPGTLRYGATRDRPLWIFSGNMNIKLK
MPMYIAGYKTFDGRGAQVYIGNGGPCVFIKRVSNVIIHGLHLYGCSTSVLGN
VLINESFGVEPVHPQDGDALTLRTATNIWIDHNSFSNSSDGLVDVTLSTGVTI
SNNLFFNHHKVM LLLGHDDA YSDDKSMKVTVAFNQFGPNCGQRMPRARYGL
VHVANNYDPWTIYAIGGSSNPTILSEGNSTAPNESYKKQVTIRIGCKTSSSC
SNWWVQSTQDVFYNGAYFVSSGKYEGGNIYTKKEAFNVENGNA TPQLTKN
AGVLTC SLKRC

1076242 Cry j II precursor - Cedro japonés

MAMKLIAPMAFLAMQLIIMAAAEDQSAQIMLDSVVEKYLRNRSRLRKVEHS
RHDAINIFNVEKYGAVGDGKHDCTEAFSTAWQAACKNPSAMLLVPGSKKFV
VNNLFFNGPCQPHTFKVDGIIAAYQNPASWKNRIWLQFAKLTGFTLMGKG
VIDGQKGQWWAGQCKWVNGREICNDRDRPTAIKFDSTGLIIQGLKLMNSPE

FHLVFGNCEGVKIIIGISITAPRDSPTNDGIDIFASKNFHLQKNTIGTGDDCVAIG
TGSSNIVIEDLICGPGHGISIGSLORENSRAEVS YVHVNGAKFIDTQNGLRIKT
WQGGSGMASHIYENVEMINSENPIINQFYCTASACQNQRS AVQIQDVTYK
NIRGTSATAAAIQLKCSDSMPCCKDIKLS DISLKLTS GKLASCLNDNANGYFSGH
VIPACKNLSPSAKRKESKSHKHPKTVMVENMRAYDKGNRTRILLGSRPPNCT
NKCHGCSPCKAKLVIVHRIMPQEYYPQRWICSCHGKIYHP

1076241 Cry j II proteína - Cedro japonés

5

MAMKFIAPMAFVAMQLIIMAAAEDQSAQIMLDS DIEQYLRNRSRLRKVEHSR
HDAINIFNVEKYGAVGDGKHDCTEAFSTAWQAACKKPSAMLLVPGNKKFV
VNNLFFNGPCQPHTFKVDGIIAAYQNPASWKNRIWLQFAKLTGFTLMGKG
VIDGQKGQWWAGQCKWVNGREICNDRDRPTAIKFDSTGLIIQGLKLMNSPE
FHLVFGNCEGVKIIIGISITAPRDSPTNDGIDIFASKNFHLQKNTIGTGDDCVAIG
TGSSNIVIEDLICGPGHGISIGSLGRENSRAEVS YVHVNGAKFIDTQNGLRIKT
WQGGSGMASHIYENVEMINSENPIINQFYCTASACQNQRS AVQIQDVTYK
NIRGTSATAAAIQLKCSDSMPCCKDIKLS DISLKLTS GKLASCLNDNANGYFSGH
VIPACKNLSPSAKRKESKSHKHPKTVMVKNMGAYDKGNRTRILLGSRPPNCT
NKCHGCSPCKAKLVIVHRIMPQEYYPQRWMCSRHGKIYHP

541803 Cry j I precursor - Cedro japonés

MDSPCLVALLVLSFVIGSCFSDNPIDSCWRGDSNWAQNRMKLADCAVGFGS
STMGGKGGDL YTVTNSDDDPVNPPGTLRYGATRDRPLWIFSGNMNIKLKM
PMYLAGYKTFDGRGAQVYIGNGGPCVFIKRVSNVHHGLHLYGCSTSVLGNVL
INESFGVEPVHPQDGDALTLRTATNIWIDHNSFSNSSDGLVDVTLSSSTGVTISN
NLFFNHHKVMLLGHDDAYSDDKSMKVTVAFNQFGPNCGQRMPRARYGLV
HVANNYDPWTIYAIGGSSNPITLSEGSNFTAPNESYKKQVTIRIGCKTSSSCS
NWVWQSTQDVFYNGAYFVSSGKYEGGNIYTKKEAFNVENG NATPQLTKNA
GVLTCSLSKRC

10

541802 Cry j l precursor- Cedro japonés

MDSPCLVALLVFSFVIGSCFSDNPIDSCWRGDSNWAQNRMKLADCAVGFGS

**STMGGKGGDLYTVTNSDDDPVNPAPGTLRYGATRDRPLWIIFSGNMNIKK
MPMYIAGYKTFDGRGAQVYIGNGGPCVFIKRVSNVIHGLYLYGCSTSVLGN
VLINESFGVEPVHPQDGDALTLRTATNIWIDHNSFSNSSDGLVDVTLTSTGVTI
SNNLFFNHHKVM SLGHDDA YSDDKSMKVTVAFNQFGPNCGQRM PRARYGL
VHVANN NYDPWTIYAIGGSSNPTILSEGN SFTAPNESYKKQVTIRIGCKTSSSC
SNWVWQSTQDVFYNGAYFVSSGKYEGGNIYTKKEAFNVENG NATPHLTQN
AGVLTCSLSKRC**

5 Perro

Secuencias de *canis*:

Can f 1

10

**MKTLLL TIGFSLAILQAQDTPALGKDTVAVSGKWYLKAMTADQEVPEKPDS
VTPMILKAQKGGNLEAKITMLTNGQCQNITVVLHKTSEPGKYTAYEGQRVV
FIQPSVRDHYILYCEGELHGRQIRMAKLLGRDPEQSQEALDFREFSRAKGL
NQEILELAQSETCSPGGQ**

Fragmento de albúmina sérica

15 EAYKSEIAHRYNDLGEEHFRGLVL

Fragmento de albúmina sérica

**LSSAKERFKCASLQKFGDRAFKAWSVARLSQRFPKADFAEISKVVTDLTKVH
KECCHGDLLECADDRADLAKYMCENQDSISTKLKECCDKPVLEKSQCLAEV
ERDELPGDLPSLAADFVEDKEVCKNYQEAKDVFLGTFLYEYSRRHPEYSVSL
LLRLAKEYEATLEKCCATDDPPTCYAKVLDEFKPLVDEPQNLVKTNCELFEK
LGEYGFQNALLVRYTKKAPQVSTPTLVVEVSRKLGKVGTKCCKKPESERMS
CADDFLS**

20

Can f 2

**MQLLLLTVGLALICGLQAQEGNHEEPQGGLEELSGRWHVALASNKSDLIK
WGHFRVFIHMSAKDGNLHGDILIPQDGQCEKVS LTAFKTATSNKFDLEYWG**

**HNDLYLAEVDPKSYLILYMINQYNDDTSLVAHLMVRDLSRQQDFLPAFESVC
EDIGLHKDQIVVLSDDDRQCQSRD**

Proteína de alérgeno de perro adicional (acceso de NCBI entrez):

1731859

5

Caballo

Secuencias de *Equus*:

10 1575778 Equ c1

**MKLLLLCLGLILVCAQQEENS DV AIRNFDISKISGEWYSIFLASDVKEKIEENG
SMRVFVDVIRALDNSSLYAEYQTKVNGECTEFPMVFDKTEEDGVYSLNYDG
YNVFRISEFENDEHILYLVNFDKDRPFQLFEFYAREPDVSPEIKEEFVKIVQKR
GIVKENIIDLT KIDRCFQLRGNGVAQA**

3121755 Equ c 2

15

SQXPQSETDYSQLSGEWNTIYGAASNIXK

Euroglyphus (ácaro)

20

Secuencias de *Euroglyphus*:

Eur m 1 (variante)

**TYACSINSVSLPSELDLRSLRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVASTESAYLAYRN
MSLDLAEQELVDCASQNGCHGDTIPRGIEYIQQNGVVQEHYYPYVAREQSC
HRPNAQRYGLKNYCQISPPDSNKIRQALTQTHTAVAVIIGIKDLNAFRHYDGR
TIMQHDNGYQPNYHAVNIVGYGNTQGVVDYWIVRNSWDTTWGDNGYGYFA
ANINL**

25

Eur m 1 (variante)

**TYACSINSVSLPSELDLRSLRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVASTESAYLAYRN
MSLDLAEQELVDCASQNGCHGDTIPRGIEYIQQNGVVQEHYYPYVAREQSC
HRPNAQRYGLKNYCQISPPDSNKIRQALTQTHTAVAVIIGIKDLNAFRHYDGR
TIMQHDNGYQPNYHAVNIVGYGNTQGVVDYWIVRNSWDTTWGDNGYGYFA
ANINL**

30 Eur m 1 (variante)

ETNACSINGNAPAEIDLRQMRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVAATESAYLAY
 RNQSLDLAEQELVDCASQHGCHGDTIPRGIEYIQHNGVVQESYYRYVAREQS
 CRRPNAQRFGISNYCQIYPPNANKIREALAQTHTSALA VIIGIKDLDAFRHYDGR
 TIIQRDNGYQPNYHAVNIVGYSSNAQGVYDWIVRNSWDTNWGDNGYGYFAA
 NIDL

Eur m 1 (variante)

ETSACRINSVNVPSSELDLRLRTVTPIRMQGGCGSCWAFSGVAATESAYLAY
 RNTSLDLSEQELVDCASQHGCHGDTIPRGIEYIQNGVVEERSYPYVAREQQ
 CRRPNSQHYGISNYCQIYPPDVKQIREALTQTHTALAVIIGIKDLRAFQHYDGR
 TIIQHDNGYQPNYHAVNIVGYGSTQGVDYDWIVRNSWDTTWGDSGYGYFQA
 GNNL

5

Secuencias de Poa (césped)

113562 ALÉRGENO DE POLEN POA P 9

MAVQKYTVALFLVALVVGPAASYAADLSYGAPATPAAPAAGYTTPAAPAGA
 APKATTDEQKMIEKINVGFKA AVAAAGGVPAANKYKTFVATFGAASNKAFA
 EALSTEPKGAAVDSSKAALTSKLDAA YKLAYKSAEGATPEAKYDDYVATLS
 EALRIIAGTLEVHGVKPAAEVVKATPAGELQVIDKVDAAFKVAATAANAAPA
 NDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYQSYKFIPALEAAVKQSYAATVATAPAVK
 YTVFETALKKAITAMSQAQKAAPAAAATGTATAAVGAATGAATAAAGGY
 KV

10

113561 POA P 9

MAVHQYTVALFLAVALVAGPAASYAADVGYGAPATLATPATPAAPAAGYT
 PAAPAGAAPKATTDEQKLIKINAGFKA AVAAAAGVPAVDKYKTFVATFGT
 ASNKAFAEALSTEPKGAAAASSNAVLTSKLDAA YKLAYKSAEGATPEAKYD
 AYVATLSEALRIIAGTLEVHAVKPAGEEVKAIPAGELQVIDKVDAAFKVAAT
 AANAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYQSYKFIPALEAAVKQSYAATV
 ATAPAVKYTVFETALKKAITAMSQAQKAAPAAVTATATGAVGAATGAV
 GAATGAATAAAGGYKTGAATPTAGGYKV

113560 POA P 9

MDKANGAYKTALKAASAVAPAEKFPVFQATFDKNLKEGLSGPDAVGFAKK
LDAFIQTSYLSSTKAAEPKEKFDLFLVLSLTEVLRFMAGAVKAPPASKFPAKPAP
KVAAAYTPAAPAGAAPKATTDEQKLIKINVGFKAAVAAAAGVPAASKYKTF
VATFGAASNKAFAEALSTEPKGAAVASSKAVLTSKLDAAVKLAYKSAEGAT
PEAKYDAYVATLSEALRIIAGTLEVHGVKPAAEVKAIPAGELQVIDKVDAA
FKVAATAANAAPANDKFTVFEEAFNDAIKASTGGAYQSYKFIPALEAAVKQ
SYAATVATAPAVKYTVFETALKKAITAMSQAQKAAPAAAVTGTATSAVG
AATGAATAAAGGYKV

Secuencias de cucaracha

5 2833325 Cr p 1

MKTALVFAAVVAFVAARFPDHKDYKQLADKQFLAKQRDVLRLFHRVHQHN
ILNDQVEVGIPMTSKQTSATTVPPSGEAVHGVQLQEGHARPRGEPFSVNYEKH
REQAIMLYDLLYFANDYDTFYKTACWARDRVNEGFMFMYSFSLAVFHRDDM
QGVMLPPPYEVYPYLFVDHDDVIHMAQKYWMKNAGSGEHHSHVIPVNFTLR
TQDHLLAYFTSDVNLNAFNNTYYRYYYPSWYNTTLYGHNIDRRGEQFYTYK
QIYARYFLERLSNDLPDVYPFYYSKPVKSAYNPNLRYHNGEEMPVRPSNMY
VTNFDLYYIADIKNYEKRVEDAIDFGYAFDEHMKPHSLYHDDVHGMEYLADM
IEGNMDSPNFYFYGSIYHMYHSMIGHIVDPYHKMGLAPSLEHPETVLRDPVF
YQLWKRVDHLFQKYKNRLPRYTHDELAFEGVKVENVDVGKLYTYFEQYD

MSLDMAVYVNNVDQISNVDVQLAVRLNHKPFTYNIEVSSDKAQDVYVAVF
LGPKYDYLGREYDLNDRRHVYFVEMDRFPYHVGAGKTVIERNSHDSNIIAPER
DSYRTFYKKVQEAYEGKSQYYVDKGHNYCGYPENLLIPKGKKGGQAYTFY
VIVTPYVKQDEHDFEPYNYKAFSYCGVGSEKYPDNKPLGYPFDRKIYSNDF
YTPNMYFKDVIIIFHKKYDEVGVQGH

2231297 Cr p2

INEIHSIIGLPPFVPPSRRHARRGVGINGLIDDVAILPVDELKALFQEKLETSPD
FKALYDAIRSPEFQSIISTLNAMEQRSEHHQNLRDKGVDVDHFIQLIRALFGLSR
AARNLQDDLNDLHSLSPRHRHGLPRQRRRSARVSAYLHADDFHKIITTIE
ALPEFANFYNFLKEHGLDVVDYINEIHSIIGLPPFVPPSRRHARRGVGINGLIDD
VAILPVDELKALFQEKLETSPDFKALYDAIRSPEFQSIISTLNAMEPEYQELLQN
LRDKGVDVDHFIRVDQGTLR TLSSGQRNLQDDLNDLALIPTDQILAIAMDYL
ANDAEVQELVAYLQSDDFHKIITTIEALPEFANFYNFLKEHGLDVVDYINEIHS
IIGLPPFVPPSRRHARRGVGINGLIDDVAILPVDELKALFQEKLETSPDFKALY
DAIDLRSSRA

1703445 Bla g 2

MIGLKLVTVLFAVATITHAAELQRVPLYKLVHVFINTQYAGITKIGNQNFLT
FDSTSCNVVVASQECVGGACVCPNLQKYEKLKPKYISDGNVQVKFFDTGSA
VGRGIEDSLTISNLTTSQQDIVLADELSQEVCLISADVVGIAAPGCPNALKGK
TVLENFVEENLIAPVFSIHHARFQDGEHFGEIIFGGSDWKYVDGEFTYVPLVG
DDSWKFRLDGVKIGDTTVAPAGTQAIIDTSKAIIVGPKAYVNPINEAIGCVVE
KTTTRRICKLDCSKIPSLPDVTFVINGRNFNISSQYYIQQNGNLCYSGFQPCGH
SDHFFIGDFFVDHYYSEFNWENKTMGFGRSVESV

5 1705483 Bla g 4

AVLALCATDTLANEDCFRHESLVPNLDYERFRGSWIAAGTSEALTQYKCWI
DRFSYDDALVSKYTDSQGKNRTTIRGR TKFEGNKFTIDYNDKGKAFSAPYSV
LATDYENYAIVEGCPAAANGHVIVQIRFSVRRFHPKLGDKEMIHYTLQV
NQHKKAIEEDLKHFNLYEDLHSTCH

2326190 Bla g 5

YKLTYPVKALGEPFIRLLSYGEKDFEDYRFQEGDWPNLKPSMPFGKTPVLEI
DGKQTHQSVAISRYLGKQFGLSGKDDWENLEIDMIVDTISDFRAAIANYHYD
ADENSKQKKWDPLKKETIPYYTKKFDEVVKANGGYLAAGKLTWADFYFVA
ILDYLNHMAKEDLVANQPNLKALREKVLGLPAIKAWVAKRPPTDL

10

Secuencias de cucaracha adicionales (números de acceso de NCBI Entrez):

2580504; 1580797; 1580794; 13622590; 544619; 544618; 1531531; 1580792; 1166573; 1176397; 2317849.

Secuencias de alérgeno (general)

Números de acceso de NCBI

5 2739154; 3719257; 3703107; 3687326; 3643813; 3087805; 1864024; 1493836; 1480457; 2593176; 2593174; 1575778; 763532; 746485; 163827; 163823; 3080761; 163825; 3608493; 3581965; 2253610; 2231297; 2317849; 3409499; 3409498; 3409497; 3409496; 3409495; 3409494; 3409493; 3409492; 3409491; 3409490; 3409431; 3409488; 3409487; 3409486; 3409485; 3409484; 3409483; 3409482; 3409481; 3409480; 3409479; 3409478; 3409477; 3409476; 3409475; 3409474; 3409473; 3409472; 3409471; 3409470; 3409469; 3409468; 3409467; 10 3409466; 3409465; 3409464; 3409463; 3409462; 3409461; 3409460; 3409459; 3409458; 3409457; 3409456; 3318885; 3396070; 3367732; 1916805; 3337403; 2851457; 2851456; 1351295; 549187; 136467; 1173367; 2499810; 2498582; 2498581; 1346478; 1171009; 126608; 114091; 2506771; 1706660; 1169665; 1169531; 232086; 416318; 114922; 2497701; 1703232; 1703233; 1703233; 1703232; 3287877; 3122132; 3182907; 3121758; 3121756; 3121755; 3121746; 3121745; 3319925; 3319923; 3319921; 3319651; 3318731; 3318779; 3309647; 15 3309047; 3309045; 3309043; 3309041; 3309039; 3288200; 3288068; 2924494; 3256212; 3256210; 3243234; 3210053; 3210052; 3210051; 3210050; 3210049; 3210048; 3210047; 3210046; 3210045; 3210044; 3210043; 3210042; 3210041; 3210040; 3210039; 3210038; 3210037; 3210036; 3210035; 3210034; 3210033; 3210032; 3210031; 3210030; 3210029; 3210028; 3210027; 3210026; 3210025; 3210024; 3210023; 3210022; 3210021; 3210020; 3210019; 3210018; 3210017; 3210016; 3210015; 3210014; 3210013; 3210012; 3210011; 3210010; 20 3210009; 3210008; 3210007; 3210006; 3210005; 3210004; 3210003; 3210002; 3210001; 3210000; 3209999; 3201547; 2781152; 2392605; 2392604; 2781014; 1942360; 2554672; 2392209; 3114481; 3114480; 2981657; 3183706; 3152922; 3135503; 3135501; 3135499; 3135497; 2414158; 1321733; 1321731; 1321728; 1321726; 1321724; 1321722; 1321720; 1321718; 1321716; 1321714; 1321712; 3095075; 3062795; 3062793; 3062791; 2266625; 2266623; 2182106; 3044216; 2154736; 3021324; , 3004467; 3005841; 3005839; 3004485; 3004473; 25 3004471; 3004469; 3004465; 2440053; 1805730; 2970629; 2959318; 2935527; 2935416; 809536; 730091; 585279; 584968; 2498195; 2833325; 2498604; 2498317; 2498299; 2493414; 2498586; 2498585; 2498576; 2497749; 2493446; 2493445; 1513216; 729944; 2498099; 548449; 465054; 465053; 465052; 548671; 548670; 548660; 548658; 548657; 2832430; 232084; 2500822; 2498118; 2498119; 2498119; 2498118; 1708296; 1708793; 416607; 416608; 416608; 416607; 2499791; 2498580; 2498579; 2498578; 2498577; 2497750; 1705483; 1703445; 1709542; 30 1709545; 1710531; 1352699; 1346568; 1346323; 1346322; 2507248; 1352240; 1352239; 1352237; 1352229; 1351935; 1350779; 1346806; 1346804; 1346803; 1170095; 168701; 1352506; 1171011; 1171008; 1171005; 1171004; 1171002; 1171001; 1168710; 1168709; 1168708; 1168707; 1168706; 1168705; 1168704; 1168703; 1168702; 1168696; 1168391; 1168390; 1168348; 1173075; 1173074; 1173071; 1169290; 1163170; 1168402; 729764; 729320; 729979; 729970; 729315; 730050; 730049; 730048; 549194; 549193; 549192; 549191; 549190; 35 549131; 549188; 549185; 549184; 549183; 549182; 549181; 549180; 549179; 464471; 585290; 416731; 1169666; 113478; 113479; 113477; 113476; 113475; 130975; 119656; 113562; 113561; 113560; 416610; 126387; 126386; 126385; 132270; 416611; 416612; 416612; 416611; 730035; 127205; 1352238; 125887; 549186; 137395; 730036; 133174; 114090; 131112; 126949; 129293; 124757; 129501; 416636; 2801531; 2796177; 2796175; 2677826; 2735118; 2735116; 2735114; 2735112; 2735110; 2735108; 2735106; 273531; 2735102; 2735100; 2735098; 40 2735096; 2707295; 2154730; 2154728; 1684720; 2580504; 2465137; 2465135; 2465133; 2465131; 2465129; 2465127; 2564228; 2564226; 2564224; 2564222; 2564200; 2051993; 1313972; 1313970; 1313968; 1313966; 2443824; 2488684; 2488683; 2488682; 2488681; 2488680; 2488679; 2488678; 2326190; 2464905; 2415702; 2415700; 2415698; 2398759; 2398757; 2353266; 2338288; 1167836; 414703; 2276458; 1684718; 2293571; 1580797; 1580794; 2245508; 2245060; 1261972; 2190552; 1881574; 511953; 1532058; 1532056; 1532054; 45 1359436; 666007; 487661; 217308; 1731859; 217306; 217304; 1545803; 1514943; 577696; 516728; 506858; 493634; 493632; 2154734; 2154732; 543659; 1086046; 1086045; 2147643; 2147642; 1086003; 1086002; 1086001; 543675; 543623; 543509; 543491; 1364099; 2147108; 2147107; 1364001; 1085628; 631913; 631912; 631911; 2147092; 477301; 543482; 345521; 542131; 542130; 542129; 100636; 2146809; 480443; 2114497; 2144915; 72355; 71728; 319828; 1082946; 1082945; 1082944; 539716; 539715; 423193; 423192; 423191; 423190; 1079187; 50 627190; 627131; 627188; 627187; 482382; 1362656; 627186; 627185; 627182; 482381; 85299; 85298; 2133756; 2133755; 1079186; 627181; 32314; 32313; 112559; 112558; 1362590; 2133564; 1085122; 1073171; 627144; 627143; 627142; 627141; 280576; 102835; 102834; 102833; 102832; 84703; 84702; 84700; 84699; 84698; 84696; 477888; 477505; 102575; 102572; 478272; 2130094; 629813; 629812; 542172; 542168; 542167; 481432; 320620; 280414; 626029; 542132; 320615; 320614; 100638; 100637; 100635; 82449; 320611; 320610; 280409; 320607; 55 320606; 539051; 539050; 539049; 539048; 322803; 280407; 100501; 100498; 100497; 100496; 1362137; 1362136; 1362135; 1362134; 1362133; 1362132; 1362131; 1362130; 1362129; 1362128; 100478; 2129311; 1076531; 1362049; 1076486; 2129817; 2129816; 2129815; 2129814; 2129813; 2129812; 2129805; 2129804; 2129802; 2129801; 2129800; 2129799; 479902; 479901; 2129477; 1076247; 629480; 1076242; 1076241; 541803; 541802; 280372; 280371; 1361968; 1361967; 1361966; 1361965; 1361964; 1361963; 1361962; 1361961; 1361960; 60 1361959; 320546; 2119763; 543622; 541804; 478825; 478824; 478823; 421788; 320545; 81444; 626037; 626028; 539056; 483123; 481398; 481397; 100733; 100732; 100639; 625532; 1083651; 322674; 322673; 81719; 81718; 2118430; 2118429; 2118428; 2118427; 419801; 419800; 419799; 419798; 282991; 100691; 322995; 322994; 101824; 626077; 414553; 398830; 1311457; 1916292; 1911819; 1911818; 1911659; 1911582; 467629; 467627; 467619; 467617; 915347; 1871507; 1322185; 1322183; 317645; 317647; 1850544; 1850542; 1850540; 283117; 65 452742; 1842045; 1839305; 1836011; 1836010; 1829900; 1829319; 1829318; 1829317; 1829316; 1829315;

1829314; 1825459; 1803187; 159653; 1773369; 1769849; 1769847; 608690; 310877; 310875; 1438761; 1311513; 1311512; 1311511; 1311510; 1311509; 1311631; 1246120; 1246119; 1246118; 1246117; 1246116; 1478293; 1478292; 1311642; 1174278; 1174276; 1086972; 1086974; 1086976; 1086978; 1086978; 1086976; 1086974; 1086972; 999009; 999356; 999355; 994866; 994865; 913758; 913757; 913756; 913285; 913283; 926885; 807138; 5 632782; 601807; S468S2; 633938; 544619; 544618; 453094; 4S 1275; 451274; 407610; 407609; 404371; 409328; 299551; 299550; 264742; 261407; 255657; 250902; 250S2S; 1613674; 1613673; 1613672; 1613671; 1613670; 1613304; 1613303; 1613302; 1613240; 1613239; 1613238; 1612181; 1612180; 1612179; 1612178; 1612177; 1612176; 1612175; 1612174; 1612173; 1612172; 1612171; 1612170; 1612169; 1612168; 1612167; 1612166; 1612165; 1612164; 1612163; 1612162; 1612161; 1612160; 16121 S9; 1612158; 1612157; 16121 S6; 1612155; 10 16121 S4; 16121 S3; 1612152; 1612151; 1612150; 1612149; 1612148; 1612147; 1612146; 1612145; 1612144; 1612143; 1612142; 1612141; 1612140; 1612139; 1093120; 447712; 447711; 447710; 1587177; 158542; 1582223; 1582222; 1531531; 1580792; 886215; 1545317; 1545315; 1545313; 1545311; 545831; 1545887; 1545885; 1545883; 1545881; 1545879; 1545877; 1545875; 166486; 1498496; 1460058; 972513; 1009442; 1009440; 1009438; 1009436; 1009434; 7413; 1421808; 551228; 452606; 32905; 1377859; 1364213; 1364212; 395407; 15 22690; 22688; 22686; 22684; 488605; 17680; 1052817; 1008445; 1008443; 992612; 706811; 886683; 747852; 939932; 19003; 1247377; 1247375; 1247373; 862307; 312284; 999462; 999460; 999458; 587450; 763064; 886209; 1176397; 1173557; 902012; 997915; 997914; 997913; 997912; 997911; 997910; 99790; 997908; 997907; 997906; 997905; 997904; 997903; 997902; 997901; 997900; 997319; 997318; 997317; 997316; 997315; 997314; 997313; 997312; 910984; 910983; 910982; 910981; 511604; 169631; 169629; 169627; 168316; 168314; 607633; 555616; 20 293902; 485371; 455288; 166447; 166445; 166443; 166435; 162551; 160780; 552080; 156719; 156715; 515957; 515956; 515955; 515954; 515953; 459163; 166953; 386678; 169865.

Los alérgenos/antígenos particularmente preferidos incluyen: proteína de caspa de gato Fel d1; proteínas de Ambrosía Der P1, Der P2 y Der P7, proteína de Ambrosía amb a 1.1, a 1.2, a 1.3 o a1.4; proteínas de Césped inglés lol p1 y lol p 5; proteínas de césped variedad Timothy phl p 1 y phl p5; proteína de césped Bermuda Cyn d 5; 25 proteínas de *Alternaria alternata* Alt a 1, Alt a 2 y Enolasa (Alt a 6); proteína de Abedul Bet v1 y P14; proteínas de Cucaracha alemana Bla g 2, Bla g 2, Bla g 3, Bla g 4, Bla g 5 y Bla g 6; proteína de Altamisa Art v1; proteína de Cardo ruso Sal k 1 y Sal k 2; cacahuete Ara h1, Ara h2, Ara h3, Ara h4, Ara h5, Ara h6, profilinas de planta o proteínas de transferencia de lípidos o un antígeno de leucocitos humanos.

30 Métodos de administración

Una vez se han formulado, las composiciones de la invención se pueden administrar a un sujeto *in vivo* usando una diversidad de vías y técnicas conocidas. Por ejemplo, una composición se puede proporcionar como una solución, 35 suspensión o emulsión inyectable y administrarse por vía parenteral, subcutánea, epicutánea, epidérmica, intradérmica, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, inyección intravenosa usando una aguja y jeringa convencional o usando un sistema de inyección de jet líquido. Las composiciones también se pueden administrar por vía tópica a la piel o tejido mucosal, tal como por vía nasal, por vía intratraqueal, por vía intestinal, por vía rectal o por vía vaginal o proporcionarse como una pulverización finamente dividida adecuada para administración 40 respiratoria o pulmonar. Otros modos de administración incluyen administración oral, supositorios, administración sublingual y técnicas de administración transdérmica activa o pasiva.

Cuando un péptido de la invención se tiene que administrar, se prefiere administrar el péptido a un sitio en el organismo en el que tendrá la capacidad de contactar células presentadoras de antígeno adecuadas y donde éste o 45 éstos tendrán la oportunidad de ponerse en contacto con células T del individuo. Cuando se tiene que administrar una CPA, se prefiere administrar la CPA a un sitio en el organismo en el que la misma tendrá la capacidad de contactar y activar células T adecuadas del individuo.

Regímenes de administración

50 La administración de los péptidos/polinucleótidos/células (tal como la composición que contiene una pluralidad de péptidos) se puede realizar mediante cualquier método adecuado como se ha descrito anteriormente. Cantidades adecuadas del péptido se pueden determinar empíricamente, pero típicamente están en el intervalo proporcionado más adelante. Una administración única de cada péptido puede ser suficiente para tener un efecto beneficioso para 55 el paciente, pero se apreciará que puede ser beneficioso si el péptido se administra más de una vez, en cuyo caso los regímenes de administración típicos pueden ser, por ejemplo, una o dos veces a la semana durante 2-4 semanas cada 6 meses o una vez al día durante una semana cada cuatro a seis meses. Como se apreciará, cada péptido o polinucleótido o combinación de péptidos y/o polinucleótidos se puede administrar a un paciente en solitario o en combinación.

60 Las dosis de administración dependerán de varios factores incluyendo la naturaleza de la composición, la vía de administración y el programa y el tiempo del régimen de administración. Las dosis adecuadas de una molécula de la invención pueden estar en el orden de hasta 15 µg, hasta 20 µg, hasta 25 µg, hasta 30 µg, hasta 50 µg, hasta 100 µg, hasta 500 µg o más por administración. Las dosis adecuadas puede ser menores de 15 µg, pero al menos 1 ng o 65 al menos 2 ng o al menos 5 ng o al menos 50 ng o al menos 100 ng o al menos 500 ng o al menos 1 µg o al menos 10 µg. Para algunas moléculas de la invención, la dosis usada puede ser más elevada, por ejemplo, hasta 1 mg,

hasta 2 mg, hasta 3 mg, hasta 4 mg, hasta 5 mg o mayor. Tales dosis se pueden proporcionar en una formulación líquida, a una concentración adecuada para permitir un volumen apropiado para administración mediante la vía seleccionada.

Kits

La invención también se refiere a una combinación de componentes descritos en el presente documento adecuada para su uso en un tratamiento de la invención que están envasados en la forma de un kit en un recipiente. Tales kits pueden comprender una serie de componentes para permitir un tratamiento de la invención. Por ejemplo, un kit puede comprender uno o más péptidos, polinucleótidos y/o células diferentes de la invención o uno o más péptidos, polinucleótidos o células de la invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales adecuados para administración simultánea o para administración secuencial o separada. El kit puede opcionalmente contener otro reactivo o reactivos adecuados o instrucciones y similares.

La invención se ilustra mediante los siguientes Ejemplos:

Ejemplo 1

Epítomos de célula T potenciales

Las regiones de Amb a 1 descritas más adelante se identificaron como que comprenden potencialmente uno o más epítomos de células T:

Tabla 2

REGIÓN DE INTERÉS	RESTOS EN AMB A 1 (isoforma 1.3)	SECUENCIA
A	178-189	GMIKSNDGPPIL
B	202-213	GSSQIWIDHCSLSKS
C	343-354	DKDLLENGAIFVTSGSDPVLTPVQ
D	364-375	PVQSAGMIPAEPGEA
E	103-114	EGTLRFAAAQNRPLW
F	130-141	QELVVNSDKTIDGRGVKVEII
G	376-387	GEAAIKLTSSAGVFSCHP
H	226-237	GSTHVTISNCKF
I	280-297	FGFFQWNNNYDRWGTYA
J	38-48	ETRSLQACEALN

Las secuencias proporcionadas para las regiones G, I y J en la solicitud de prioridad, GB 0815258.3 son las siguientes: GEAAIKLTSSAGVLSCR (Región G), HGFFQVNNNYDRGTYA (Región I) y ETRRLTSGAYN (Región J). Estas secuencias se han corregido en la Tabla 2 de forma que las mismas corresponden a las regiones pertinentes de la secuencia de longitud completa de Amb a 1 isoforma 1.3 como se proporciona más adelante.

Las regiones mostradas en la Tabla 2 se analizaron adicionalmente posteriormente para observar cuál de ellas estaba altamente conservada entre las 4 isoformas de Amb a1 diferentes mostradas más adelante (1.1, 1.2, 1.3 y 1.4). Para las secuencias más adelante, se usan los siguientes estilos de texto para indicar regiones de interés:

Región A, Región B, *Región C*, Región D, *Región E*, Región F, *Región G*, Región H, Región I, Región J

Amb 1.1

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDLQEI LPVN ETRRLTTSGAYNI IDGCWRGKADWAENRKALA
 DCAQGF GKGT VGGKGD IYTVTSELDDDDVANPKEGTLRF GAAQNRPLWIIFERDMVIRLD KEMVNSD
KTIDGRGAKVEI INAGFTLNGVKNV IHNINMHDVKNVPGGLIKSN DGPAAPRAGSDGDAISISGSSQ
IWIDHCSLSKSVDGLVD AKLGTTRLT VSNSLETOHQFVLLFGAGDENIEDRGLATVAFNTFTDNVDQ
 RMPRCR HGFFQVNNNYDKWGSYAIGGSASPTILSQGNRFCAPDERSKKNVLGRHGEAAAESMKWNWR
 TNKDVLENGAIFVASGVD PVLTPEQSAGMI PAEPGESALSLTSSAGVLS SCQPGAPC

Amb 1.2

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDVEEFLPSAN ETRRSLKACEAHNI IDKCWRCKADWANNRQA
 LADCAQGFAGKTYGGKHDVYTVTSKDDDDVANPKEGTLRF AAAQNRPLWIIFKRNMV IHLNQELVVN
SDKTIDGRGVKNV INAGLTLMN VKNIIIHNINIHDIKVCPGGMIKSNDGPPILRQSDGDAINVAGS
SQIWIDHCSLSKASDGLLDITL GSSHVTSNCKE TOHQFVLLLGADDTHYQDKGMLATVAFNMFTDHV
 DQRMPCR EGFFQVNNNYDRWGTYAIGGSAPTILSQGNRFFAPDDI IKKNVLARTGTGNAESMSWN
 WRTDRDLLENGAIFLPSGSD PVLTPEQKAGMI PAEPGEAVLRLTSSAGVLS SCHQAPC

Amb 1.3

MGIKQCCYILYFTLALVALLQPVRSAEGVGEILPSVN ETRSLOACEALNI IDKCWRGKADWENNROAL
 ADCAQGFAGKTYGGKWDVYTVTSNLDDDDVANPKEGTLRF AAAQNRPLWIIFKNDMV INLNQELVVN
DKTIDGRGVKVEI INGGLTLMN VKNIIIHNINIHDVKVLPGGMIKSNDGPPILRQASDGDITINVAGSS
QIWIDHCSLSKSFGLVDVTL GSTHVTSNCKE TOQSKAILLGADDTHVQDKGMLATVAFNMFTDNVD
 QRMPCR EGFFQVNNNYDRWGTYAIGGSAPTILCQGNRFLAPDDQ IKKNVLARTGTGAAESMAWNW
 RSDKDLLENGAIFVTSGSD PVLTPEVQSAGMI PAEPGEAAIKLTSSAGVFS SCHPGAPC

Amb 1.4

MGIKHCCYILYFTLALVTLLQPVRSAEDLQOILPSAN ETRSLTTCGTYN IDGCWRGKADWAENRKAL
 ADCAQGFAGKTIGGKGD IYTVTSELDDDDVANPKEGTLRF GAAQNRPLWIIFARDMVIRLD REIATINN
DKTIDGRGAKVEI INAGFAIYNVKNIIHNIMHDIVVNPGGLIKSHDGPPVPRKGS DGDAIGISGGS
QIWIDHCSLSKA VDGLIDAKHGSTHFTVSNCKE TOHQYLLFWDFDERGMLCTVAFNKFTDNVDQRM
 NLR HGFFQVNNNYERWGSYALGGSAGPTILSQGNRFLASDIKKEVVGRYGESAMSESINWNWRS YMD
 VFENGAIFVPSGVD PVLTPEQNAGMI PAEPGEAVLRLTSSAGVLS SCQPGAPC

Se consideró que los siguientes péptidos estaban altamente conservados y por lo tanto se tomaron para ensayos adicionales

5

Tabla 3

Péptido	Obtenido de la región de interés	Secuencia	SEC ID N°:
RGW01	A	GMIKSNDGPPI	1
RGW01A	A	GLIKSHDGPPV	2
RGW01B	A	GLIKSNDGPAA	3
RGW02	B	GSSQIWIDHSSLSKS	4
RGW02A	B	GSSQIWIDHCSLSKS	5
RGW02B	B	GGSQIWIDHCSLSKA	6
RGW03	C	KDLLENGAIFVTSG	7
RGW03A	C	DVFENGAIFVPSG	8
RGW03B	C	RDLENGAIFLPSG	9
RGW04	D	KAGMIPAEPGEA	10
RGW4A	D	SAGMIPAEPGEA	11
RGW05	E	KEGTLRF <u>AAAQNRP</u>	12
RGW05A	E	KEGTLRF <u>GAAQNRP</u>	13
RGW06	F	VVNSDKTIDGRGVKVE	14
RGW06A	F	AINNDKTIDGRGAKVE	15
RGW07	G	GEAAIKLTSSAGVLS	16

Péptido	Obtenido de la región de interés	Secuencia	SEC ID N°:
RGW07A	G	GEAVLRLTSSAGVLS	17
RGW07B	G	GESALSLTSSAGVLS	18
RGW07C	G	KGEAAIKLTSSAGVLSK	19
RGW07D	G	KGEAAIKLTSSAGVLSKK	20
RGW08	H	GSTHVTISNSKF	21
RGW08A	H	GSTHVTISNCKF	22
RGW08B	H	GSTHFTVSNCLF	23
RGW08C	H	GSTHFTVSNSLF	24
RGW08D	H	GTTRLTVSNSLF	25
RGW09	J	ETRRSLKTSGAYN	26
RGW10	J	FGFFQVVNNNYD	27
RGW10A	I	HGFFQVVNNNYD	28
RGW11	I	VNNNYDRWGTYA	29
RGW11A	I	VNNNYDKWGSYA	30
RGW11B	I	VNNNYERWGSYA	31

Como será evidente, las secuencias anteriores no son necesariamente idénticas a las secuencias nativas de las regiones de interés. En particular, los péptidos de la invención se pueden someter a ingeniería genética para mejorar la solubilidad y/o reducir la formación de dímero y/o reducir la probabilidad de entrecruzamiento de IgE con relación a las secuencias nativas. La siguiente tabla (Tabla 4) proporciona ilustraciones específicas de los principios anteriores aplicados por los inventores para producir los péptidos de la Tabla 3 (SEC ID N°: 1 a 31).

Tabla 4

Secuencia	Identificación ^a	pl	GRAVY	Comentarios
GMIKSNDGPPI	Región A	5,84	-0,083	
GMIKSNDGPPI	RGW01 (SEC ID: 1)	5,84	-0,436	El péptido sometido a ingeniería genética tiene valor GRAVY más bajo: más soluble
GSSQIWIDHCSLSKS	Región B	6,73	-0,273	
GSSQIWIDHCSLSKS	RGW02 (SEC ID: 4)	6,73	-0,493	El péptido sometido a ingeniería genética tiene ser en lugar de cys (evita la formación de dímero) y tiene valor GRAVY más bajo: más soluble
DKDLLENGAIFVTSGSDPVLTPVQ	Región C			
RDLENGAIFLPSG	RGW03B (SEC ID: 9)			Péptido sometido a ingeniería genética significativamente más corto: evita el riesgo de liberación de histamina a través del entrecruzamiento de IgE
AIKLTSSAGVFSCHP	Región G			
GEAAIKLTSSAGVLS	RGW07 (SEC ID: 16)	6,00	0,60	El péptido sometido a ingeniería genética carece de cys en los últimos tres restos (para prevenir la formación de dímero) y tiene L reemplazando F al igual que ocurre en 1.1, 1.2 y 1.4.

Las filas resaltadas en gris en la tabla anterior representan la secuencia nativa de una región. Los péptidos modificados de acuerdo con la invención se muestran debajo de cada secuencia nativa. Los restos en negritas y subrayado representan adiciones a o sustituciones de la secuencia nativa.

Ensayos de citoquina y selección de combinaciones preferidas

Los perfiles de secreción de citoquina de PBMC de 50 individuos se analizaron como respuesta a la estimulación peptídica usando los péptidos de SEC ID N°: 1 a 31. Los sobrenadantes del ensayo de liberación de citoquina se ensayaron para determinar la presencia de IL-13 e IFN-gamma, usando un ensayo en serie multiplex bead.

Un ensayo de liberación de citoquina típico requiere 40×10^6 PBMC por sujeto. Con más detalle, 250 μ l de una solución de 200 μ g/ml de la concentración del antígeno o péptido apropiado se distribuyen en los pocillos apropiados de placas de 48 pocillos. Las placas se incuban en una incubadora de CO₂ al 5% a 37°C durante un máximo de 4 horas. 250 μ l de una suspensión de 5×10^6 células/ml de PBMC se añade posteriormente a cada pocillo y las placas se regresan a la incubadora durante 5 días. A continuación de la estimulación, las muestras del sobrenadante se recogen para ensayo mediante ensayo multiplex bead de acuerdo con protocolos convencionales. Los datos se analizaron para sujetos que tienen una respuesta de Interferón gamma o IL-13 > 100 pg/ml y los péptidos se priorizaron en base al % de índice de sujetos que responden como se muestra más adelante en la Tabla 5.

Tabla 5

	Número de sujetos que responden >100 pg/ml	% de sujetos que responden
RGW01	34	68
RGW01A	25	50
RGW03	25	50
RGW01B	24	48
RGW04	23	46
RGW 03A	22	44
RGW 03B	22	44
RGW 10	21	42
RGW 04A	20	40
RGW 10A	20	40
RGW 05	19	38
RGW 02	18	36
RGW 09	18	36
RGW 06	17	34
RGW 06A	17	34
RGW11A	17	34
RGW 05A	16	32
RGW 08B	10	20
RGW11B	10	20
RGW 02B	9	18
RGW 07A	9	18
RGW 11	8	16
RGW 08A	6	12
RGW 08D	6	12
RGW 02A	5	10
RGW 07B	5	10
RGW 08	4	8
RGW 07	2	4
RGW 08C	2	4

5 En base a lo anterior una combinación preferida de la invención se seleccionó para que contuviera: RGW01 (potencialmente sustituido con RGW01A o RGW01B); y uno de RGW03, RGW03A o RGW03B; y uno de RGW04 o RGW04A.

10 A partir de los péptidos restantes, los siguientes más potentes son RGW02, RGW09, RGW06, RGW06A, RGW10 o RGW10A, RGW05 o RGW05A. Una combinación peptídica preferida puede comprender típicamente al menos un péptido adicional seleccionado entre este grupo.

15 Ya que la solubilidad es un criterio clave para administrar péptidos a pacientes, se realizó un ensayo de solubilidad *in vitro* adicional para evaluar la solubilidad de péptidos en un entorno ácido (pH 2,97, HCl 0,1 mM, 0,5% (p/v), 1-tioglicerol (ca. 46 mM), trehalosa 230 mM). Por ejemplo, se observó que RGW03B tiene una solubilidad de 3,85 mg/ml en comparación con <0,62 mg/ml para RGW03. Por consiguiente, los inventores han determinado que RGW03B se prefiere con respecto a RGW03.

20 La Figura 1 muestra el número de individuos que responden a una mezcla de núcleo de RGW01, RGW03B y RGW04A. Un análisis combinado de las respuestas positivas de IFN gamma o IL-13 para los péptidos representados en la mezcla de núcleo muestra que estos 3 péptidos proporcionan cobertura para 38/50 individuos alérgicos a ambrosía (76% de la población de estudio). Esto indica que los péptidos de la mezcla de núcleo se unen a casi todas las moléculas DR del CMH de clase II y que estos complejos se reconocen por células T en la mayoría de los individuos alérgicos. El efecto creciente de la adición de RGW02, RGW05 y RGW06A también se muestra. El beneficio de la adición de epítomos a partir del segundo grupo de péptidos se muestra claramente.

30 Se realizó un ensayo adicional de citoquina para evaluar la liberación de IL-10 a partir del mismo panel de individuos, inducido por los péptidos de SEC ID N° 1 a 31. El análisis de respuesta de IL-10 muestra que RGW07 y RGW07B inducen cantidades significativas de IL-10 (Figura 2). RGW07 por sí solo indujo IL-10 en 49/50 individuos. Una combinación peptídica preferida por lo tanto puede comprender típicamente al menos un péptido adicional seleccionado entre el grupo de RGW07. Un análisis combinado de las respuestas positivas de IFN-gamma o IL-13

para los péptidos representados en las mezclas de 6 péptidos identificados en la Figura 1 (RGW01 + RGW03B + RGW04A + RGW02 + RGW05 + RGW06A) junto con RGW07 dio una respuesta positiva de IFN gamma o IL-13 en 49/50 sujetos. Por tanto, esta combinación peptídica cubre eficazmente la población de estudio completa y se esperaba cobertura completa con el uso de variantes de solubilidad mejorada de RGW07 (véase más adelante). Las combinaciones peptídicas que comprenden (RGW01 + RGW03B + RGW04A + RGW02 + RGW05 + RGW06A) o variantes de los mismos junto con RGW07 o variantes del mismo también tienen la ventaja de proporcionar una respuesta positiva de IL-10 (véase más adelante y la Figura 3).

El ensayo de solubilidad demostró que RGW07 tenía mala solubilidad en un entorno ácido, así que se añadieron restos de lisina adicionales a RGW07 (indicado en la Tabla 6). Los péptidos modificados se ensayaron para determinar solubilidad y su capacidad de inducir IL-10 a partir de PBMC en presencia de la mezcla de péptidos identificados en la Figura 1 (RGW01 + RGW03B + RGW04A + RGW02 + RGW05 + RGW06A). Los controles incluían la mezcla de péptido sin variante de RGW07 y con alérgeno Amb a 1 completo. Los resultados se muestran en la Figura 3.

Tabla 6 – Solubilidad de RGW07 y variantes

Péptido	Secuencia	Restos en Amb a 1	Punto isoeléctrico (pI)	GRAVY	Solubilidad mg/ml
RGW07	GEAAIKLTSSAGVLS	376-390	6,00	0,69	0,7
RGW 07C	KGEAAIKLTSSAGVLSK	K376-390K	9,70	0,15	1,55
RGW 07D	KGEJIKLTSSAGVLSKK	K376-390KK	10,00	-0,07	4,26

En base a estos análisis, se observó que RGW07D se prefería tanto por solubilidad como por su capacidad de inducir IL-10 en presencia de los otros seis péptidos.

Ejemplo 2 – Ensayo de liberación de histamina

El propósito de este ensayo era identificar péptidos individuales que son capaces de activar basófilos sanguíneos (como un sustituto de mastocitos tisulares) que da como resultado la liberación de histamina que puede dar como resultado reacciones alérgicas durante la terapia. Los péptidos o combinaciones de péptidos que inducen la liberación de histamina frecuentemente se pueden considerar inadecuados para inclusión en la vacuna de péptidos.

La liberación de histamina requiere el entrecruzamiento de moléculas de IgE específicas adyacentes en la superficie del basófilo. Los péptidos que se estaban evaluando eran pequeños (11 a 18 aminoácidos de longitud) y, por lo tanto, no deberían poseer una estructura terciaria significativa que les posibilitaría retener la conformación de un epítipo de unión a IgE de la molécula completa. Adicionalmente, los monómeros peptídicos en solución, incluso si los mismos están unidos por IgE, no deben ser capaces de reticular moléculas de IgE adyacentes.

Se evaluó la liberación de histamina a partir de sangre completa periférica fresca de sujetos alérgicos a ambrosía. Se usaron basófilos de sangre periférica como un sustituto de mastocitos tisulares que no eran prácticos para el ensayo. La sangre se incubó *in vitro* con péptidos individuales identificados en el Ejemplo 1 (RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A, RGW07 y RGW07D). Adicionalmente, se analizaron las respuestas a mezclas preferidas de 7 péptidos identificados en el Ejemplo 1. Las mezclas preferidas ensayadas de 7 péptidos consistían en i) RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A, RGW07 y ii) RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A y RGW07D.

La liberación de histamina en respuesta al extracto de alérgeno de ambrosía completo se midió en cada sujeto para confirmar la sensibilización de basófilos. Se incluyó un control positivo en cada ensayo que representa la liberación de histamina total, generado congelando/descongelando las células dos veces. Se generó un control negativo para liberación de histamina espontánea incubando células en tampón únicamente.

El ensayo se realizó usando el kit de Inmunoensayo de Liberación de Histamina Immunotech de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación de la exposición *in vitro* de basófilos sanguíneos a péptidos, mezclas de péptidos, alérgeno completo o tampón en pocillos de placa de microtitulación, los sobrenadantes se retiraron y la histamina en las muestras se convirtió a acil histamina. Las muestras aciladas se ensayaron mediante un ELISA de acil histamina competitivo.

Los péptidos se ensayaron para determinar su capacidad de inducir liberación de histamina a lo largo de un intervalo de 5 log en base 10 (1 a 10.000 ng/ml). El intervalo de concentración ensayado se seleccionó en base a dosis teóricas *in vivo* de péptido que se pueden conseguir durante la terapia. Por ejemplo, una dosis de 31 µg (aproximadamente 3 nmol/equivalente de péptido) de cada péptido que entra en un volumen de sangre de 5 litros, daría como resultado una concentración en sangre de 6 ng/ml, en el extremo inferior del intervalo de dosis del ensayo de liberación de histamina. Se usó extracto de alérgeno de ambrosía completo a lo largo de un intervalo de concentración ligeramente más elevado (10 a 100.000 ng/ml).

Se realizaron mediciones únicas para cada dilución. Después de la finalización del ELISA, los niveles de histamina individuales se determinaron mediante interpolación de la curva normal generada en el ensayo de ELISA. Los resultados de las muestras se ajustaron para permitir la dilución. Cuando dos o más diluciones consecutivas de una preparación de péptido/alérgeno provocaba >15% de liberación de histamina total observada en el control positivo congelado o descongelado (>15% de control positivo) o cuando un valor único de >15% de control positivo se consiguió en la concentración más elevada ensayada (10 µg/ml para péptidos), esto se consideró una “liberación de histamina positiva”.

Durante el estudio se completó un total de 49 ensayos de liberación de histamina. De éstos, 6 ensayos se rechazaron, debido a niveles inaceptablemente elevados (>15% de control positivo) de liberación espontánea en los pocillos de control negativo más tampón. Por lo tanto, se incluyó un total de 43 sujetos en el análisis. 20 de estos sujetos se ensayaron con el péptido RGW07D y la mezcla que lo contenía. Los hallazgos del estudio se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7

Péptido o combinación	Sujetos con liberación de histamina >15% de control positivo	Liberación de histamina media de 43 ó 20 sujetos como un % del control positivo a 10 µg/ml	Liberación de histamina máxima (% de control positivo a 10 µg/ml)
1) RGW 01	0/43	1%	0%
2) RGW 03B	0/43	1%	0%
3) RGW 04A	0/43	0%	0%
4)RGW05	0/43	0%	0%
5) RGW 02	0/43	1%	0%
6) RGW 06A	0/43	1%	0%
7) RGW 07	0/43	1%	0%
8) Péptidos 1-6 y RGW07 en combinación	0/43	1%	0%
9) RGW 07D	0/20	3%	0%
10) Péptidos 1-6 y RGW07D en combinación	2/20*	5%	20%
Control de alérgeno de ambrosía	28/43	25%	78%

* Péptidos 1-6 y RGW07D en combinación fueron >15% en dos sujetos únicamente a 10 µg/ml.

Se muestran los resultados para la dosis más elevada de péptidos ensayada en el ensayo (10 µg/ml). El control de alérgeno de ambrosía indujo liberación de histamina significativa en el 65% de los 43 sujetos. Incluso a la concentración más baja de 10 ng/ml, el extracto de alérgeno completo indujo liberación de histamina significativa en 22/43 (51%) individuos con una liberación media para los 43 sujetos del 30% del control positivo. El extracto de ambrosía completo crudo contenía aproximadamente el 0,5% de alérgeno mayor Amb al, enfatizando la sensibilidad exquisita del ensayo de basófilo *in vitro* para evaluar la seguridad de los péptidos los cuales a 10 µg/ml están presentes en un más de >10.000 veces con respecto a Amb al en el extracto crudo a 10 ng/ml.

Los datos muestran que los ocho péptidos individuales no provocan liberación de histamina significativa a partir de los basófilos de individuos alérgicos a ambrosía cuando se comparan con el alérgeno completo. Una combinación de péptidos RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A, RGW07 tampoco provocó liberación de histamina significativa en los 43 sujetos.

La combinación de péptidos RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A y RGW07D dio una respuesta positiva débil en 2 individuos con valores del 16% y el 20% del control positivo a la concentración de péptido más elevada de 10 µg/ml. Los valores de % de liberación en las cuatro concentraciones más bajas ensayadas fueron <15%, es decir negativos. Dado el gran exceso de dosis de péptido ensayado en este ensayo en comparación con concentraciones en sangre probables de los péptidos a continuación de dosificación clínica – la concentración más elevada ensayada representa un exceso de >1000 veces con respecto a las concentraciones en sangre esperadas – no se anticipa que esta combinación de péptido provocará una liberación de histamina significativa mediante activación y desgranulación de basófilos o mastocitos mediada por IgE o por mediada por péptido directo.

Ejemplo 3: Ensayo clínico de combinación peptídica

Una mezcla preferida de 7 péptidos que consiste en los péptidos RGW01, RGW02, RGW03B, RGW04A, RGW05, RGW06A y RGW07D se ensaya en un ensayo clínico ciego controlado con placebo aleatorizado. La eficacia de esta mezcla para reducir los síntomas alérgicos se evalúa. El diseño de estudio del ensayo clínico está de acuerdo con

las directrices de la buena práctica clínica.

Los sujetos alérgicos a ambrosía se seleccionan para identificar respuesta dérmica de fase tardía (LPSR) y los valores del ensayo de provocación conjuntival (CPT) a continuación de exposición con alérgeno de ambrosía. Los detalles de los ensayos de LPSR y CPT se proporcionan más adelante. Las titulaciones se realizan con el fin de identificar las concentraciones mínimamente eficaces de alérgeno completo para la generación de un valor de LPSR y CPT apropiado. Se toman muestras de sangre para evaluar los niveles de IgE específica de ambrosía.

Las respuestas de línea basal dérmica y conjuntival al alérgeno de ambrosía para todos los sujetos se establecen usando una Exposición de Línea Basal que tiene lugar entre 1 y 4 semanas antes del estudio de la administración de la medicación. Se administra una inyección intradérmica de alérgeno de ambrosía a la concentración mínimamente eficaz identificada en la selección en la superficie volar de un antebrazo seleccionado. Los sujetos se evalúan para asegurar que los mismos experimentan una respuesta dérmica de fase temprana (EPSR), una CPT y una Respuesta Dérmica de Fase Tardía (LPSR) a alérgeno de ambrosía completo y la magnitud de la reacción de línea basal se registra de la manera siguiente:

15 minutos (± 3 minutos) después de la inyección, el perfil de cualquier EPSR se dibuja en la piel con un bolígrafo. Los diámetros más largo y ortogonal se miden y se registran para cada respuesta y se calcula el área de la respuesta de cada brazo.

A un mínimo de 30 minutos después de la inyección, el alérgeno de ambrosía a la concentración mínimamente eficaz identificada en la selección se instila en un ojo seleccionado. La picazón calificada por el sujeto y el enrojecimiento y secreción lagrimal calificada por el observador se puntúan después de 5 minutos (± 2 minutos). El sistema de puntuación se muestra en la Tabla 8 más adelante.

Ocho horas (± 10 minutos) después de cada inyección se dibuja el perfil de cualquier respuesta de fase tardía en la piel con un bolígrafo. Los diámetros más largo y ortogonal se miden y se registran para cada respuesta y se calcula el área de la respuesta en cada brazo.

Los sujetos que producen una reacción de línea basal adecuada se asignan a grupos de dosificación, se aleatorizan y se introducen en la Fase de Tratamiento.

Tabla 8

Síntoma	Puntuación
Enrojecimiento de la conjuntiva (calificado por el observador)	0 = ninguno 1 = ligero (apenas perceptible) 2 = moderado (enrojecimiento notable) 3 = grave (enrojecimiento intenso)
Secreción lagrimal (calificado por el observador)	0 = ninguna 1 = ligera (apenas perceptible) 2 = moderada (lagrimeo ocasional) 3 = grave (lágrimas bajan por la mejilla)
Picazón (autoevaluada)	0 = ninguna 1 = ligera (sensación de hormigueo ocasional) 2 = moderada (picazón notable pero sin necesidad de frotar el ojo) 3 = grave (picazón con necesidad de frotar el ojo) 4 = insoportable (picazón insoportable con un deseo compulsivo de frotar el ojo)

La Fase de Tratamiento consiste en un periodo de 6 semanas para cada sujeto. Durante este periodo un grupo de sujetos recibe una inyección intradérmica única para cada una de la mezcla preferida (0,03, 0,3, 3, 1, 12 nmol de cada péptido por dosis) o placebo de diluyente en la Visita 1 de la Fase de Tratamiento el día uno. Se realizan inyecciones intradérmicas en la superficie flexora del antebrazo seleccionado. Después se realiza una administración repetida en las Visitas 2, 3 y 4 de la Fase de Tratamiento, cada una con dos semanas de diferencia (14 ± 2 días). Una cohorte de 10 sujetos recibe tratamiento a cada nivel de dosis (8 reciben la mezcla preferida y 2 el placebo). La primera cohorte recibe 0,03 nmol de cada péptido en la mezcla y cada cohorte posterior en el grupo recibe el nivel de dosis más elevado siguiente.

19 a 28 semanas después del comienzo del tratamiento se vuelven a ensayar las respuestas dérmica y conjuntival de los sujetos al alérgeno completo en una exposición post tratamiento (PTC.) Las respuestas dérmicas al alérgeno de ambrosía se evalúan mediante medición de la EPSR y LPSR como se ha descrito anteriormente. El área promedio de respuesta se calcula como se ha descrito anteriormente. Las respuestas conjuntivales a alérgeno de

ambrosía se evaluaron mediante medición del CPT como se ha descrito anteriormente. Se toman muestras de sangre para medición de IgE específica de ambrosía.

El área de EPSR promedio después de tratamiento se compara con el área de EPSR de línea basal para cada sujeto. El cambio global en el área de EPSR para los 10 pacientes en cada cohorte se evaluó posteriormente. El área de LPSR promedio después del tratamiento se compara con el área de LPSR de línea basal para cada sujeto. El cambio global en el área de LPSR de los 10 pacientes en cada cohorte se evaluó posteriormente. La puntuación de CPT después del tratamiento se compara con la puntuación de CPT de línea basal para cada sujeto. El cambio global en la puntuación de CPT para los 10 pacientes en cada cohorte se evaluó posteriormente.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CIRCASSIA LIMITED

<120> PÉPTIDO PARA VACUNA

<130> N.105763ASA

<150> GB 0814986.6 <151> 15-08-2008

<150> GB 0815218.3 <151> 20-08-2008

<160> 149

<170> PatentIn versión 3.4

<210> 1

<211> 11

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 1

Gly Met Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Pro Ile
1 5 10

<210> 2

<211> 11

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 2

Gly Leu Ile Lys Ser His Asp Gly Pro Pro Val
1 5 10

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 3

Gly Leu Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Ala Ala
1 5 10

<210> 4

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

<400> 4

5

Gly Ser Ser Gln Ile Trp Ile Asp His Ser Ser Leu Ser Lys Ser
1 5 10 15

<210> 5

<211> 15

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

10

<400> 5

Gly Ser Ser Gln Ile Trp Ile Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ser
1 5 10 15

15

<210> 6

<211> 15

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

20

<400> 6

Gly Gly Ser Gln Ile Trp Ile Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ala
1 5 10 15

25

<210> 7

<211> 14

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

30

<400> 7

Lys Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala Ile Phe Val Thr Ser Gly
1 5 10

35

<210> 8

<211> 13

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

40

<400> 8

Asp Val Phe Glu Asn Gly Ala Ile Phe Val Pro Ser Gly
1 5 10

45

<210> 9

<211> 14

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

50

<400> 9

Arg Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala Ile Phe Leu Pro Ser Gly
1 5 10

<210> 10
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 5
 <400> 10

 Lys Ala Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala
 1 5 10

 10
 <210> 11
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 15
 <400> 11

 Ser Ala Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala
 1 5 10

 <210> 12
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 20
 <400> 12

 Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Ala Ala Ala Gln Asn Arg Pro
 1 5 10

 25
 <210> 13
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 30
 <400> 13

 Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Gly Ala Ala Gln Asn Arg Pro
 1 5 10

 35
 <210> 14
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 40
 <400> 14

 Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly Val Lys Val Glu
 1 5 10 15

 45
 <210> 15
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 50
 <400> 15

		Ala Ile Asn Asn Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly Ala Lys Val Glu
		1 5 10 15
5		<210> 16 <211> 15 <212> PRT <213> Artificial
10		<220> <223> péptido sintético <400> 16
		Gly Glu Ala Ala Ile Lys Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser
		1 5 10 15
15		<210> 17 <211> 15 <212> PRT <213> <i>Ambrosia artemisiifolia</i>
20		<400> 17
		Gly Glu Ala Val Leu Arg Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser
		1 5 10 15
25		<210> 18 <211> 15 <212> PRT <213> <i>Ambrosia artemisiifolia</i>
30		<400> 18
		Gly Glu Ser Ala Leu Ser Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser
		1 5 10 15
35		<210> 19 <211> 17 <212> PRT <213> Artificial
40		<220> <223> péptido sintético <400> 19
		Lys Gly Glu Ala Ala Ile Lys Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser
		1 5 10 15
		Lys
45		<210> 20 <211> 18 <212> PRT <213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

<400> 20

5

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

Ser Lys Lys

<210> 21

<211> 12

10

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

15

<400> 21

Gly Ser Thr His Val Thr Ile Ser Asn Ser Lys Phe
1 5 10

20

<210> 22

<211> 12

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

25

<400> 22

Gly Ser Thr His Val Thr Ile Ser Asn Cys Lys Phe

1

5

10

30

<210> 23

<211> 12

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 23

35

Gly Ser Thr His Phe Thr Val Ser Asn Cys Leu Phe
1 5 10

40

<210> 24

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

45

<400> 24

ES 2 378 870 T3

Gly Ser Thr His Phe Thr Val Ser Asn Ser Leu Phe
1 5 10

5
<210> 25
<211> 12
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 25

Gly Thr Thr Arg Leu Thr Val Ser Asn Ser Leu Phe
1 5 10

10

15
<210> 26
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial

20
<220>
<223> péptido sintético

<400> 26

Glu Thr Arg Arg Ser Leu Lys Thr Ser Gly Ala Tyr Asn
1 5 10

25
<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

30
<400> 27

Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Asp
1 5 10

35
<210> 28
<211> 12
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 28

His Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Asp
1 5 10

40

45
<210> 29
<211> 12
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 29

Val Asn Asn Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala
1 5 10

50

<210> 30
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 5
 <400> 30

 Val Asn Asn Asn Tyr Asp Lys Trp Gly Ser Tyr Ala
 1 5 10
 <210> 31
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 10
 <400> 31
 15
 Val Asn Asn Asn Tyr Glu Arg Trp Gly Ser Tyr Ala
 1 5 10
 <210> 32
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 20
 <400> 32

 Gly Met Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Pro Ile Leu
 1 5 10
 <210> 33
 <211> 24
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 30
 <400> 33

 Asp Lys Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala Ile Phe Val Thr Ser Gly Ser
 1 5 10 15

 Asp Pro Val Leu Thr Pro Val Gln
 20
 35
 <210> 34
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 40
 <400> 34

 Pro Val Gln Ser Ala Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala
 1 5 10 15
 45
 <210> 35
 <211> 15
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*
 50
 <400> 35

ES 2 378 870 T3

Glu Gly Thr Leu Arg Phe Ala Ala Ala Gln Asn Arg Pro Leu Trp
1 5 10 15

<210> 36
<211> 21
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 36

Gln Glu Leu Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly Val
1 5 10 15

Lys Val Glu Ile Ile

<210> 37
<211> 18
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 37

Gly Glu Ala Ala Ile Lys Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Phe Ser Cys His Pro
1 5 10 15

<210> 38
<211> 18
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 38

Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala
1 5 10 15

<210> 39
<211> 12
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 39
Glu Thr Arg Ser Leu Gln Ala Cys Glu Ala Leu Asn

<210> 40
<211> 18
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 40

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

Arg Pro

<210> 41
<211> 17

ES 2 378 870 T3

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 41

His Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Asp Arg Gly Thr Tyr
1 5 10 15

Ala

5

<210> 42

<211> 12

<212> PRT

10 <213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 42

Glu Thr Arg Arg Leu Thr Thr Ser Gly Ala Tyr Asn
1 5 10

15

<210> 43

<211> 396

<212> PRT

20 <213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 43

ES 2 378 870 T3

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

Lys Glu Met Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly Ala
 130 135 140

Lys Val Glu Ile Ile Asn Ala Gly Phe Thr Leu Asn Gly Val Lys Asn
 145 150 155 160

Val Ile Ile His Asn Ile Asn Met His Asp Val Lys Val Asn Pro Gly
 165 170 175

Gly Leu Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Ala Ala Pro Arg Ala Gly Ser
 180 185 190

Asp Gly Asp Ala Ile Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gln Ile Trp Ile Asp
 195 200 205

His Cys Ser Leu Ser Lys Ser Val Asp Gly Leu Val Asp Ala Lys Leu
 210 215 220

Gly Thr Thr Arg Leu Thr Val Ser Asn Ser Leu Phe Thr Gln His Gln
 225 230 235 240

Phe Val Leu Leu Phe Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly
 245 250 255

Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Thr Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln
 260 265 270

Arg Met Pro Arg Cys Arg His Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn
 275 280 285

Tyr Asp Lys Trp Gly Ser Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ala Ser Pro Thr
 290 295 300

Ile Leu Ser Gln Gly Asn Arg Phe Cys Ala Pro Asp Glu Arg Ser Lys
 305 310 315 320

Lys Asn Val Leu Gly Arg His Gly Glu Ala Ala Ala Glu Ser Met Lys
 325 330 335

Trp Asn Trp Arg Thr Asn Lys Asp Val Leu Glu Asn Gly Ala Ile Phe
 340 345 350

Val Ala Ser Gly Val Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Ser Ala Gly
355 360 365

Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ser Ala Leu Ser Leu Thr Ser Ser
370 375 380

Ala Gly Val Leu Ser Cys Gln Pro Gly Ala Pro Cys
385 390 395

<210> 44
<211> 398
<212> PRT
<213> *Ambrosia artemisiifolia*
<400> 44

Met Gly Ile Lys His Cys Cys Tyr Ile Leu Tyr Phe Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Asp Val Glu Glu Phe
20 25 30

Leu Pro Ser Ala Asn Glu Thr Arg Arg Ser Leu Lys Ala Cys Glu Ala
35 40 45

His Asn Ile Ile Asp Lys Cys Trp Arg Cys Lys Ala Asp Trp Ala Asn
50 55 60

Asn Arg Gln Ala Leu Ala Asp Cys Ala Gln Gly Phe Ala Lys Gly Thr
65 70 75 80

Tyr Gly Gly Lys His Gly Asp Val Tyr Thr Val Thr Ser Asp Lys Asp
85 90 95

Asp Asp Val Ala Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Ala Ala Ala
100 105 110

Gln Asn Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Lys Arg Asn Met Val Ile His
115 120 125

Leu Asn Gln Glu Leu Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg
130 135 140

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

145		150		155		160
Lys Asn Ile Ile Ile His Asn Ile Asn Ile His Asp Ile Lys Val Cys						
		165		170		175
Pro Gly Gly Met Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Pro Ile Leu Arg Gln						
		180		185		190
Gln Ser Asp Gly Asp Ala Ile Asn Val Ala Gly Ser Ser Gln Ile Trp						
		195		200		205
Ile Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ala Ser Asp Gly Leu Leu Asp Ile						
		210		215		220
Thr Leu Gly Ser Ser His Val Thr Val Ser Asn Cys Lys Phe Thr Gln						
		225		230		235
His Gln Phe Val Leu Leu Leu Gly Ala Asp Asp Thr His Tyr Gln Asp						
		245		250		255
Lys Gly Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Met Phe Thr Asp His Val						
		260		265		270
Asp Gln Arg Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn						
		275		280		285
Asn Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Ala						
		290		295		300
Pro Thr Ile Leu Ser Gln Gly Asn Arg Phe Phe Ala Pro Asp Asp Ile						
		305		310		315
Ile Lys Lys Asn Val Leu Ala Arg Thr Gly Thr Gly Asn Ala Glu Ser						
		325		330		335
Met Ser Trp Asn Trp Arg Thr Asp Arg Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala						
		340		345		350
Ile Phe Leu Pro Ser Gly Ser Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Lys						
		355		360		365
Ala Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala Val Leu Arg Leu Thr						

370

375

380

Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser Cys His Gln Gly Ala Pro Cys
 385 390 395

<210> 45

<211> 397

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 45

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

Val Ala Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Gly Val Gly Glu Ile
 20 25 30

Leu Pro Ser Val Asn Glu Thr Arg Ser Leu Gln Ala Cys Glu Ala Leu
 35 40 45

Asn Ile Ile Asp Lys Cys Trp Arg Gly Lys Ala Asp Trp Glu Asn Asn
 50 55 60

Arg Gln Ala Leu Ala Asp Cys Ala Gln Gly Phe Ala Lys Gly Thr Tyr
 65 70 75 80

Gly Gly Lys Trp Gly Asp Val Tyr Thr Val Thr Ser Asn Leu Asp Asp
 85 90 95

Asp Val Ala Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Ala Ala Ala Gln
 100 105 110

Asn Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Lys Asn Asp Met Val Ile Asn Leu
 115 120 125

Asn Gln Glu Leu Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly
 130 135 140

Val Lys Val Glu Ile Ile Asn Gly Gly Leu Thr Leu Met Asn Val Lys
 145 150 155 160

Asn Ile Ile Ile His Asn Ile Asn Ile His Asp Val Lys Val Leu Pro
 165 170 175

5

10

Gly Gly Met Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Pro Ile Leu Arg Gln Ala
 180 185 190

Ser Asp Gly Asp Thr Ile Asn Val Ala Gly Ser Ser Gln Ile Trp Ile
 195 200 205

Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ser Phe Asp Gly Leu Val Asp Val Thr
 210 215 220

Leu Gly Ser Thr His Val Thr Ile Ser Asn Cys Lys Phe Thr Gln Gln
 225 230 235 240

Ser Lys Ala Ile Leu Leu Gly Ala Asp Asp Thr His Val Gln Asp Lys
 245 250 255

Gly Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Met Phe Thr Asp Asn Val Asp
 260 265 270

Gln Arg Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn
 275 280 285

Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Ala Pro
 290 295 300

Thr Ile Leu Cys Gln Gly Asn Arg Phe Leu Ala Pro Asp Asp Gln Ile
 305 310 315 320

Lys Lys Asn Val Leu Ala Arg Thr Gly Thr Gly Ala Ala Glu Ser Met
 325 330 335

Ala Trp Asn Trp Arg Ser Asp Lys Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala Ile
 340 345 350

Phe Val Thr Ser Gly Ser Asp Pro Val Leu Thr Pro Val Gln Ser Ala
 355 360 365

Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala Ala Ile Lys Leu Thr Ser
 370 375 380

Ser Ala Gly Val Phe Ser Cys His Pro Gly Ala Pro Cys
 385 390 395

<210> 46

<211> 392

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 46

Met Gly Ile Lys His Cys Cys Tyr Ile Leu Tyr Phe Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Asp Leu Gln Gln Ile
20 25 30

Leu Pro Ser Ala Asn Glu Thr Arg Ser Leu Thr Thr Cys Gly Thr Tyr
35 40 45

Asn Ile Ile Asp Gly Cys Trp Arg Gly Lys Ala Asp Trp Ala Glu Asn
50 55 60

Arg Lys Ala Leu Ala Asp Cys Ala Gln Gly Phe Ala Lys Gly Thr Ile
65 70 75 80

Gly Gly Lys Asp Gly Asp Ile Tyr Thr Val Thr Ser Glu Leu Asp Asp
85 90 95

Asp Val Ala Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Gly Ala Ala Gln
100 105 110

Asn Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ala Arg Asp Met Val Ile Arg Leu
115 120 125

Asp Arg Glu Leu Ala Ile Asn Asn Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly
130 135 140

Ala Lys Val Glu Ile Ile Asn Ala Gly Phe Ala Ile Tyr Asn Val Lys
145 150 155 160

Asn Ile Ile Ile His Asn Ile Ile Met His Asp Ile Val Val Asn Pro
165 170 175

Gly Gly Leu Ile Lys Ser His Asp Gly Pro Pro Val Pro Arg Lys Gly
180 185 190

Ser Asp Gly Asp Ala Ile Gly Ile Ser Gly Gly Ser Gln Ile Trp Ile
195 200 205

Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ala Val Asp Gly Leu Ile Asp Ala Lys
210 215 220

His Gly Ser Thr His Phe Thr Val Ser Asn Cys Leu Phe Thr Gln His
225 230 235 240

Gln Tyr Leu Leu Leu Phe Trp Asp Phe Asp Glu Arg Gly Met Leu Cys
245 250 255

Thr Val Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg Met Pro
260 265 270

Asn Leu Arg His Gly Phe Val Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Glu Arg
275 280 285

Trp Gly Ser Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Ala Gly Pro Thr Ile Leu Ser
290 295 300

Gln Gly Asn Arg Phe Leu Ala Ser Asp Ile Lys Lys Glu Val Val Gly
305 310 315 320

Arg Tyr Gly Glu Ser Ala Met Ser Glu Ser Ile Asn Trp Asn Trp Arg
325 330 335

Ser Tyr Met Asp Val Phe Glu Asn Gly Ala Ile Phe Val Pro Ser Gly
340 345 350

Val Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Asn Ala Gly Met Ile Pro Ala
355 360 365

Glu Pro Gly Glu Ala Val Leu Arg Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu
370 375 380

Ser Cys Gln Pro Gly Ala Pro Cys
385 390

<210> 47
<211> 320
<212> PRT
<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*
<400> 47

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

210					215					220					
Ile	Arg	Glu	Ala	Leu	Ala	Gln	Thr	His	Ser	Ala	Ile	Ala	Val	Ile	Ile
225					230					235					240
Gly	Ile	Lys	Asp	Leu	Asp	Ala	Phe	Arg	His	Tyr	Asp	Gly	Arg	Thr	Ile
				245					250					255	
Ile	Gln	Arg	Asp	Asn	Gly	Tyr	Gln	Pro	Asn	Tyr	His	Ala	Val	Asn	Ile
			260					265					270		
Val	Gly	Tyr	Ser	Asn	Ala	Gln	Gly	Val	Asp	Tyr	Trp	Ile	Val	Arg	Asn
		275					280					285			
Ser	Trp	Asp	Thr	Asn	Trp	Gly	Asp	Asn	Gly	Tyr	Gly	Tyr	Phe	Ala	Ala
	290					295					300				
Asn	Ile	Asp	Leu	Met	Met	Ile	Glu	Glu	Tyr	Pro	Tyr	Val	Val	Ile	Leu
305					310					315					320

<210> 48
<211> 146
<212> PRT
<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 48

Met Met Tyr Lys Ile Leu Cys Leu Ser Leu Leu Val Ala Ala Val Ala
1 5 10 15

Arg Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
20 25 30

Val Leu Val Pro Gly Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg
35 40 45

Gly Lys Pro Phe Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Asn Gln Asn Thr
50 55 60

Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Ile Asp Gly Leu Glu Val
65 70 75 80

Asp Val Pro Gly Ile Asp Pro Asn Ala Cys His Tyr Met Lys Cys Pro
85 90 95

Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro
100 105 110

Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met
115 120 125

Gly Asp Asp Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Ala Lys Ile
130 135 140

Arg Asp
145

<210> 49

<211> 261

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 49

ES 2 378 870 T3

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

Lys Asn Ala Lys Ala Val Gly Leu Pro Ala Lys Gly Ser Asp Val Lys
 130 135 140
 Val Gly Asp Gln Val Arg Val Ser Gly Trp Gly Tyr Leu Glu Glu Gly
 145 150 155 160
 Ser Tyr Ser Leu Pro Ser Glu Leu Arg Arg Val Asp Ile Ala Val Val
 165 170 175
 Ser Arg Lys Glu Cys Asn Glu Leu Tyr Ser Lys Ala Asn Ala Glu Val
 180 185 190
 Thr Asp Asn Met Ile Cys Gly Gly Asp Val Ala Asn Gly Gly Lys Asp
 195 200 205
 Ser Cys Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Asp Val Lys Asn Asn
 210 215 220
 Gln Val Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Arg Lys Gly
 225 230 235 240
 Tyr Pro Gly Val Tyr Thr Arg Val Gly Asn Phe Ile Asp Trp Ile Glu
 245 250 255
 Ser Lys Arg Ser Gln
 260

<210> 50
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (3)..(3)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (10)..(10)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (16)..(16)
 <223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 50

Lys Tyr Xaa Asn Pro His Phe Ile Gly Xaa Arg Ser Val Ile Thr Xaa
1 5 10 15

Leu Met Glu

<210> 51
<211> 132
<212> PRT
<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 51

Met Lys Phe Ile Ile Ala Phe Phe Val Ala Thr Leu Ala Val Met Thr
1 5 10 15

Val Ser Gly Glu Asp Lys Lys His Asp Tyr Gln Asn Glu Phe Asp Phe
20 25 30

Leu Leu Met Glu Arg Ile His Glu Gln Ile Lys Lys Gly Glu Leu Ala
35 40 45

Leu Phe Tyr Leu Gln Glu Gln Ile Asn His Phe Glu Glu Lys Pro Thr
50 55 60

Lys Glu Met Lys Asp Lys Ile Val Ala Glu Met Asp Thr Ile Ile Ala
65 70 75 80

Met Ile Asp Gly Val Arg Gly Val Leu Asp Arg Leu Met Gln Arg Lys
85 90 95

Asp Leu Asp Ile Phe Glu Gln Tyr Asn Leu Glu Met Ala Lys Lys Ser
100 105 110

Gly Asp Ile Leu Glu Arg Asp Leu Lys Lys Glu Glu Ala Arg Val Lys
115 120 125

Lys Ile Glu Val
130

<210> 52
<211> 20
<212> PRT
<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 52

Ala Ile Gly Xaa Gln Pro Ala Ala Glu Ala Glu Ala Pro Phe Gln Ile
1 5 10 15

Ser Leu Met Lys
20

<210> 53
<211> 215
<212> PRT
<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 53

Met Met Lys Leu Leu Leu Ile Ala Ala Ala Ala Phe Val Ala Val Ser
1 5 10 15

Ala Asp Pro Ile His Tyr Asp Lys Ile Thr Glu Glu Ile Asn Lys Ala
20 25 30

Val Asp Glu Ala Val Ala Ala Ile Glu Lys Ser Glu Thr Phe Asp Pro
35 40 45

Met Lys Val Pro Asp His Ser Asp Lys Phe Glu Arg His Ile Gly Ile
50 55 60

Ile Asp Leu Lys Gly Glu Leu Asp Met Arg Asn Ile Gln Val Arg Gly
65 70 75 80

Leu Lys Gln Met Lys Arg Val Gly Asp Ala Asn Val Lys Ser Glu Asp
85 90 95

Gly Val Val Lys Ala His Leu Leu Val Gly Val His Asp Asp Val Val
100 105 110

Ser Met Glu Tyr Asp Leu Ala Tyr Lys Leu Gly Asp Leu His Pro Asn
115 120 125

Thr His Val Ile Ser Asp Ile Gln Asp Phe Val Val Glu Leu Ser Leu
130 135 140

Glu Val Ser Glu Glu Gly Asn Met Thr Leu Thr Ser Phe Glu Val Arg
145 150 155 160

Gln Phe Ala Asn Val Val Asn His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp
165 170 175

Pro Ile Phe Ala Val Leu Ser Asp Val Leu Thr Ala Ile Phe Gln Asp
180 185 190

Thr Val Arg Ala Glu Met Thr Lys Val Leu Ala Pro Ala Phe Lys Lys
195 200 205

Glu Leu Glu Arg Asn Asn Gln
210 215

<210> 54

<211> 18

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 54

Ile Val Gly Gly Ser Asn Ala Ser Pro Gly Asp Ala Val Tyr Gln Ile
1 5 10 15

Ala Leu

<210> 55

<211> 319

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides farinae*

<400> 55

Met Lys Phe Val Leu Ala Ile Ala Ser Leu Leu Val Leu Thr Val Tyr
1 5 10 15

Ala Arg Pro Ala Ser Ile Lys Thr Phe Glu Phe Lys Lys Ala Phe Asn
20 25 30

Lys Asn Tyr Ala Thr Val Glu Glu Glu Glu Val Ala Arg Lys Asn Phe

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

ES 2 378 870 T3

260

265

270

Gly Tyr Gly Ser Thr Gln Gly Asp Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser
275 280 285

Trp Asp Thr Thr Trp Gly Asp Ser Gly Tyr Gly Tyr Phe Gln Ala Gly
290 295 300

Asn Asn Leu Met Met Ile Glu Gln Tyr Pro Tyr Val Val Ile Met
305 310 315

<210> 56

<211> 146

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides farinae*

<400> 56

5

Met Ile Ser Lys Ile Leu Cys Leu Ser Leu Leu Val Ala Ala Val Val
1 5 10 15

Ala Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn Asn Glu Ile Lys Lys
20 25 30

Val Met Val Asp Gly Cys His Gly Ser Asp Pro Cys Ile Ile His Arg
35 40 45

Gly Lys Pro Phe Thr Leu Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr
50 55 60

Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu Ile
65 70 75 80

Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Met Lys Cys Pro
85 90 95

Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro
100 105 110

Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Ile
115 120 125

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

Arg Asp
145

<210> 57

<211> 259

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides farinae*

<400> 57

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

Glu Gln Cys Asp Gln Leu Tyr Ser Lys Ala Gly Ala Asp Val Ser Glu
180 185 190

Asn Met Ile Cys Gly Gly Asp Val Ala Asn Gly Gly Val Asp Ser Cys
195 200 205

Gln Gly Asp Ser Gly Gly Pro Val Val Asp Val Ala Thr Lys Gln Ile
210 215 220

Val Gly Ile Val Ser Trp Gly Tyr Gly Cys Ala Arg Lys Gly Tyr Pro
225 230 235 240

Gly Val Tyr Thr Arg Val Gly Asn Phe Val Asp Trp Ile Glu Ser Lys
245 250 255

Arg Ser Gln

<210> 58

<211> 20

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides farinae*

<400> 58

Ala Val Gly Gly Gln Asp Ala Asp Leu Ala Glu Ala Pro Phe Gln Ile
1 5 10 15

Ser Leu Leu Lys
20

<210> 59

<211> 213

<212> PRT

<213> *Dermatophagoides farinae*

<400> 59

Met Met Lys Phe Leu Leu Ile Ala Ala Val Ala Phe Val Ala Val Ser
1 5 10 15

Ala Asp Pro Ile His Tyr Asp Lys Ile Thr Glu Glu Ile Asn Lys Ala
20 25 30

Ile Asp Asp Ala Ile Ala Ala Ile Glu Gln Ser Glu Thr Ile Asp Pro

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

<210> 60
 <211> 138
 <212> PRT
 <213> *Hevea brasiliensis*

<400> 60

```

Met Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln Gly Glu Gly Leu Lys
1           5           10           15

Tyr Leu Gly Phe Val Gln Asp Ala Ala Thr Tyr Ala Val Thr Thr Phe
20           25           30

Ser Asn Val Tyr Leu Phe Ala Lys Asp Lys Ser Gly Pro Leu Gln Pro
35           40           45

Gly Val Asp Ile Ile Glu Gly Pro Val Lys Asn Val Ala Val Pro Leu
50           55           60

Tyr Asn Arg Phe Ser Tyr Ile Pro Asn Gly Ala Leu Lys Phe Val Asp
65           70           75           80

Ser Thr Val Val Ala Ser Val Thr Ile Ile Asp Arg Ser Leu Pro Pro
85           90           95

Ile Val Lys Asp Ala Ser Ile Gln Val Val Ser Ala Ile Arg Ala Ala
100          105          110

Pro Glu Ala Ala Arg Ser Leu Ala Ser Ser Leu Pro Gly Gln Thr Lys
115          120          125

Ile Leu Ala Lys Val Phe Tyr Gly Glu Asn
130          135

```

<210> 61
 <211> 204
 <212> PRT
 <213> *Hevea brasiliensis*
 <400> 61

Met Ala Glu Glu Val Glu Glu Glu Arg Leu Lys Tyr Leu Asp Phe Val
1 5 10 15

Arg Ala Ala Gly Val Tyr Ala Val Asp Ser Phe Ser Thr Leu Tyr Leu
20 25 30

Tyr Ala Lys Asp Ile Ser Gly Pro Leu Lys Pro Gly Val Asp Thr Ile
35 40 45

Glu Asn Val Val Lys Thr Val Val Thr Pro Val Tyr Tyr Ile Pro Leu
50 55 60

Glu Ala Val Lys Phe Val Asp Lys Thr Val Asp Val Ser Val Thr Ser
65 70 75 80

Leu Asp Gly Val Val Pro Pro Val Ile Lys Gln Val Ser Ala Gln Thr
85 90 95

Tyr Ser Val Ala Gln Asp Ala Pro Arg Ile Val Leu Asp Val Ala Ser
100 105 110

Ser Val Phe Asn Thr Gly Val Gln Glu Gly Ala Lys Ala Leu Tyr Ala
115 120 125

Asn Leu Glu Pro Lys Ala Glu Gln Tyr Ala Val Ile Thr Trp Arg Ala
130 135 140

Leu Asn Lys Leu Pro Leu Val Pro Gln Val Ala Asn Val Val Val Pro
145 150 155 160

Thr Ala Val Tyr Phe Ser Glu Lys Tyr Asn Asp Val Val Arg Gly Thr
165 170 175

Thr Glu Gln Gly Tyr Arg Val Ser Ser Tyr Leu Pro Leu Leu Pro Thr
180 185 190

Glu Lys Ile Thr Lys Val Phe Gly Asp Glu Ala Ser
195 200

<210> 62
<211> 263
<212> PRT
<213> *Lolium perenne*

<400> 62

ES 2 378 870 T3

Met Ala Ser Ser Ser Ser Val Leu Leu Val Val Ala Leu Phe Ala Val
1 5 10 15

Phe Leu Gly Ser Ala His Gly Ile Ala Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn
20 25 30

Ile Thr Ala Glu Tyr Gly Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp
35 40 45

Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys
 50 55 60
 Gly Tyr Lys Asn Val Asp Lys Ala Pro Phe Asn Gly Met Thr Gly Cys
 65 70 75 80
 Gly Asn Thr Pro Ile Phe Lys Asp Gly Arg Gly Cys Gly Ser Cys Phe
 85 90 95
 Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ser Cys Ser Gly Glu Ala Val Thr
 100 105 110
 Val Thr Ile Thr Asp Asp Asn Glu Glu Pro Ile Ala Pro Tyr His Phe
 115 120 125
 Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ser Met Ala Lys Lys Gly Glu Glu
 130 135 140
 Gln Asn Val Arg Ser Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val
 145 150 155 160
 Lys Cys Lys Tyr Pro Asp Asp Thr Lys Pro Thr Phe His Val Glu Lys
 165 170 175
 Ala Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Ile Leu Val Lys Tyr Val Asp Gly
 180 185 190
 Asp Gly Asp Val Val Ala Val Asp Ile Lys Glu Lys Gly Lys Asp Lys
 195 200 205
 Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala Val Trp Arg Ile Asp Thr
 210 215 220
 Pro Asp Lys Leu Thr Gly Pro Phe Thr Val Arg Tyr Thr Thr Glu Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Ser Glu Phe Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala
 245 250 255
 Asp Thr Ser Tyr Ser Ala Lys
 260

<210> 63
 <211> 97
 <212> PRT

ES 2 378 870 T3

<213> *Lolium perenne*

<400> 63

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

Glu

5

<210> 64

<211> 97

<212> PRT

<213> *Lolium perenne*

10

<400> 64

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

Asn Phe Arg Phe Leu Ser Lys Gly Gly Met Lys Asn Val Phe Asp Glu
65 70 75 80

Val Ile Pro Thr Ala Phe Thr Val Gly Lys Thr Tyr Thr Pro Glu Tyr
85 90 95

Asn

<210> 65
<211> 308
<212> PRT
<213> *Lolium perenne*

<400> 65

Met Ala Val Gln Lys Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Arg Arg Gly Pro
1 5 10 15

Arg Gly Gly Pro Gly Arg Ser Tyr Ala Ala Asp Ala Gly Tyr Thr Pro
20 25 30

Ala Ala Ala Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Thr Pro Ala Gly Gly
35 40 45

Trp Arg Glu Gly Asp Asp Arg Arg Ala Glu Ala Ala Gly Gly Arg Gln
50 55 60

Arg Leu Ala Ser Arg Gln Pro Trp Pro Pro Leu Pro Thr Pro Leu Arg
65 70 75 80

Arg Thr Ser Ser Arg Ser Ser Arg Pro Pro Ser Pro Ser Pro Pro Arg
85 90 95

Ala Ser Ser Pro Thr Ser Ala Ala Lys Ala Pro Gly Leu Ile Pro Lys
100 105 110

Leu Asp Thr Ala Tyr Asp Val Ala Tyr Lys Ala Ala Glu Ala His Pro
115 120 125

Arg Gly Gln Val Arg Arg Leu Arg His Cys Pro His Arg Ser Leu Arg
130 135 140

5

10

Val Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Thr Glu
145 150 155 160

Glu Val Leu Ala Ala Lys Ile Pro Thr Gly Glu Leu Gln Ile Val Asp
165 170 175

Lys Ile Asp Ala Ala Phe Lys Ile Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala
180 185 190

Pro Thr Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ser Ala Phe Asn Lys Ala
195 200 205

Leu Asn Glu Cys Thr Gly Gly Ala Met Arg Pro Thr Ser Ser Ser Pro
210 215 220

Pro Ser Arg Pro Arg Ser Ser Arg Pro Thr Pro Pro Pro Ser Pro Ala
225 230 235 240

Ala Pro Glu Val Lys Tyr Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala
245 250 255

Ile Thr Ala Met Thr Gln Ala Gln Lys Ala Gly Lys Pro Ala Ala Ala
260 265 270

Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Ala
275 280 285

Ala Val Leu Pro Pro Pro Leu Leu Val Val Gln Ser Leu Ile Ser Leu
290 295 300

Leu Ile Tyr Tyr
305

<210> 66
<211> 339
<212> PRT
<213> *Lolium perenne*

<400> 66

Met Ala Val Gln Lys His Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

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

Ile Pro Thr Leu Val Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Lys Gln
245 250 255

Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Ser Glu Thr Ala Leu Lys
260 265 270

Lys Ala Val Thr Ala Met Ser Glu Ala Glu Lys Glu Ala Thr Pro Ala
275 280 285

Ala Ala Ala Thr Ala Thr Pro Thr Pro Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala
290 295 300

Thr Pro Ala Ala Ala Tyr Ala Thr Ala Thr Pro Ala Ala Ala Thr Ala
305 310 315 320

Thr Ala Thr Pro Ala Ala Ala Thr Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Gly
325 330 335

Tyr Lys Val

<210> 67

<211> 339

<212> PRT

<213> *Lolium perenne*

<400> 67

Met Ala Val Gln Lys His Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Thr Ala Ala Thr Pro Ala
35 40 45

Thr Pro Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Val Pro Ser Gly Lys Ala
50 55 60

Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys
65 70 75 80

Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Val Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys

85										90					95				
Thr	Phe	Val	Glu	Thr	Phe	Gly	Thr	Ala	Thr	Asn	Lys	Ala	Phe	Val	Glu				
			100					105					110						
Gly	Leu	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala	Asp	Gln	Ser	Lys	Asn	Gln	Leu	Thr	Ser				
		115					120					125							
Lys	Leu	Asp	Ala	Ala	Leu	Lys	Leu	Ala	Tyr	Glu	Ala	Ala	Gln	Gly	Ala				
	130					135					140								
Thr	Pro	Glu	Ala	Lys	Tyr	Asp	Ala	Tyr	Val	Ala	Thr	Leu	Thr	Glu	Ala				
145					150					155					160				
Leu	Arg	Val	Ile	Ala	Gly	Thr	Leu	Glu	Val	His	Ala	Val	Lys	Pro	Ala				
			165						170					175					
Ala	Glu	Glu	Val	Lys	Val	Gly	Ala	Ile	Pro	Ala	Ala	Glu	Val	Gln	Leu				
			180					185					190						
Ile	Asp	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Tyr	Arg	Thr	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Asn				
		195					200					205							
Ala	Ala	Pro	Ala	Asn	Asp	Lys	Phe	Thr	Val	Phe	Glu	Asn	Thr	Phe	Asn				
	210					215					220								
Asn	Ala	Ile	Lys	Val	Ser	Leu	Gly	Ala	Ala	Tyr	Asp	Ser	Tyr	Lys	Phe				
225					230					235					240				
Ile	Pro	Thr	Leu	Val	Ala	Ala	Val	Lys	Gln	Ala	Tyr	Ala	Ala	Lys	Gln				
			245						250					255					
Ala	Thr	Ala	Pro	Glu	Val	Lys	Tyr	Thr	Val	Ser	Glu	Thr	Ala	Leu	Lys				
			260					265					270						
Lys	Ala	Val	Thr	Ala	Met	Ser	Glu	Ala	Glu	Lys	Glu	Ala	Thr	Pro	Ala				
	275						280					285							
Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Thr	Pro	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Ala				
	290					295					300								
Thr	Pro	Ala	Ala	Ala	Tyr	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala				

305				310					315					320		
Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Ala	Gly	Gly	
				325					330					335		

Tyr Lys Val

<210> 68
<211> 134
<212> PRT
<213> *Lolium perenne*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (103)..(103)
<223> Xaa = cualquier aminoácido

<400> 68

Asp Lys Gly Pro Gly Phe Val Val Thr Gly Arg Val Tyr Cys Asp Pro
1 5 10 15

Cys Arg Ala Gly Phe Glu Thr Asn Val Ser His Asn Val Glu Gly Ala
20 25 30

Thr Val Ala Val Asp Cys Arg Pro Phe Asp Gly Gly Glu Ser Lys Leu
35 40 45

Lys Ala Glu Ala Thr Thr Asp Lys Asp Gly Trp Tyr Lys Ile Glu Ile
50 55 60

Asp Gln Asp His Gln Glu Glu Ile Cys Glu Val Val Leu Ala Lys Ser
65 70 75 80

Pro Asp Lys Ser Cys Ser Glu Ile Glu Glu Phe Arg Asp Arg Ala Arg
85 90 95

Val	Pro	Leu	Thr	Ser	Asn	Xaa	Gly	Ile	Lys	Gln	Gln	Gly	Ile	Arg	Tyr
			100					105					110		

Ala Asn Pro Ile Ala Phe Phe Arg Lys Glu Pro Leu Lys Glu Cys Gly
115 120 125

Gly Ile Leu Gln Ala Tyr
130

<210> 69
<211> 145
<212> PRT
<213> *Olea europaea*

<400> 69

Glu Asp Ile Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln
1 5 10 15

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

Phe Ile Pro Gly Ala Ser Leu Arg Leu Gln Cys Lys Asp Lys Glu Asn
35 40 45

Gly Asp Val Thr Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu
50 55 60

Tyr Ser Met Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile
65 70 75 80

Thr Leu Ile Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu
85 90 95

Gly Trp Ala Lys Pro Ser Leu Lys Phe Lys Leu Asn Thr Val Asn Gly
100 105 110

Thr Thr Arg Thr Val Asn Pro Leu Gly Phe Phe Lys Lys Glu Ala Leu
115 120 125

Pro Lys Cys Ala Gln Val Tyr Asn Lys Leu Gly Met Tyr Pro Pro Asn
130 135 140

Met
145

5

<210> 70

<211> 133

<212> PRT

<213> *Parietaria judaica*

10

<400> 70

Met Arg Thr Val Ser Met Ala Ala Leu Val Val Ile Ala Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Trp Thr Ser Ser Ala Glu Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Gly Glu
20 25 30

Glu Ala Cys Gly Lys Val Val Gln Asp Ile Met Pro Cys Leu His Phe
35 40 45

Val Lys Gly Glu Glu Lys Glu Pro Ser Lys Glu Cys Cys Ser Gly Thr
50 55 60

Lys Lys Leu Ser Glu Glu Val Lys Thr Thr Glu Gln Lys Arg Glu Ala
65 70 75 80

Cys Lys Cys Ile Val Arg Ala Thr Lys Gly Ile Ser Gly Ile Lys Asn
85 90 95

Glu Leu Val Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Asp Ile Lys Thr Thr Leu
100 105 110

Pro Pro Ile Thr Ala Asp Phe Asp Cys Ser Lys Ile Gln Ser Thr Ile
115 120 125

Phe Arg Gly Tyr Tyr
130

<210> 71

<211> 133

<212> PRT

<213> *Parietaria judaica*

<400> 71

Met Val Arg Ala Leu Met Pro Cys Leu Pro Phe Val Gln Gly Lys Glu
1 5 10 15

Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys Ser Gly Ala Lys Arg Leu Asp Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Thr Gly Pro Gln Arg Val His Ala Cys Glu Cys Ile Gln
35 40 45

5

10

Thr Ala Met Lys Thr Tyr Ser Asp Ile Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu
50 55 60

Val Pro Lys His Cys Gly Ile Val Asp Ser Lys Leu Pro Pro Ile Asp
65 70 75 80

Val Asn Met Asp Cys Lys Thr Val Gly Val Val Pro Arg Gln Pro Gln
85 90 95

Leu Pro Val Ser Leu Arg His Gly Pro Val Thr Gly Pro Ser Asp Pro
100 105 110

Ala His Lys Ala Arg Leu Glu Arg Pro Gln Ile Arg Val Pro Pro Pro
115 120 125

Ala Pro Glu Lys Ala
130

<210> 72

<211> 133

<212> PRT

<213> *Parietaria judaica*

<400> 72

Met Arg Thr Val Ser Met Ala Ala Leu Val Val Ile Ala Ala Ala Leu
1 5 10 15

Ala Trp Thr Ser Ser Ala Glu Leu Ala Ser Ala Pro Ala Pro Gly Glu
20 25 30

Gly Pro Cys Gly Lys Val Val His His Ile Met Pro Cys Leu Lys Phe
35 40 45

Val Lys Gly Glu Glu Lys Glu Pro Ser Lys Ser Cys Cys Ser Gly Thr
50 55 60

Lys Lys Leu Ser Glu Glu Val Lys Thr Thr Glu Gln Lys Arg Glu Ala
65 70 75 80

Cys Lys Cys Ile Val Ala Ala Thr Lys Gly Ile Ser Gly Ile Lys Asn
85 90 95

5

10

Glu Leu Val Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Gly Ile Thr Thr Thr Leu
100 105 110

Pro Pro Ile Thr Ala Asp Phe Asp Cys Ser Lys Ile Glu Ser Thr Ile
115 120 125

Phe Arg Gly Tyr Tyr
130

<210> 73

<211> 176

<212> PRT

<213> *Parietaria judaica*

<400> 73

5

Met Arg Thr Val Ser Ala Pro Ser Ala Val Ala Leu Val Val Ile Val
1 5 10 15

Ala Ala Gly Leu Ala Trp Thr Ser Leu Ala Ser Val Ala Pro Pro Ala
20 25 30

Pro Ala Pro Gly Ser Glu Glu Thr Cys Gly Thr Val Val Arg Ala Leu
35 40 45

Met Pro Cys Leu Pro Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys
50 55 60

Gly Cys Cys Ser Gly Ala Lys Arg Leu Asp Gly Glu Thr Lys Thr Gly
65 70 75 80

Leu Gln Arg Val His Ala Cys Glu Cys Ile Gln Thr Ala Met Lys Thr
85 90 95

Tyr Ser Asp Ile Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Val Pro Lys His Cys
100 105 110

Gly Ile Val Asp Ser Lys Leu Pro Pro Ile Asp Val Asn Met Asp Cys
115 120 125

Lys Thr Leu Gly Val Val Pro Arg Gln Pro Gln Leu Pro Val Ser Leu
130 135 140

Arg His Gly Pro Val Thr Gly Pro Ser Asp Pro Ala His Lys Ala Arg

145 150 155 160

Leu Glu Arg Pro Gln Ile Arg Val Pro Pro Pro Ala Pro Glu Lys Ala
165 170 175

<210> 74
<211> 138
<212> PRT
<213> *Parietaria judaica*

<400> 74

ES 2 378 870 T3

Met Arg Thr Val Ser Ala Arg Ser Ser Val Ala Leu Val Val Ile Val
1 5 10 15

Ala Ala Val Leu Val Trp Thr Ser Ser Ala Ser Val Ala Pro Ala Pro
20 25 30

Ala Pro Gly Ser Glu Glu Thr Cys Gly Thr Val Val Gly Ala Leu Met
35 40 45

Pro Cys Leu Pro Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys Gly
50 55 60

Cys Cys Ser Gly Ala Lys Arg Leu Asp Gly Glu Thr Lys Thr Gly Pro
65 70 75 80

Gln Arg Val His Ala Cys Glu Cys Ile Gln Thr Ala Met Lys Thr Tyr
85 90 95

Ser Asp Ile Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu Val Pro Lys His Cys Gly
100 105 110

Ile Val Asp Ser Lys Leu Pro Pro Ile Asp Val Asn Met Asp Cys Lys
115 120 125

Thr Leu Gly Val Leu His Tyr Lys Gly Asn
130 135

<210> 75

<211> 143

<212> PRT

<213> *Parietaria judaica*

<400> 75

Met Val Arg Ala Leu Met Pro Cys Leu Pro Phe Val Gln Gly Lys Glu
1 5 10 15

Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys Ser Gly Ala Lys Arg Leu Asp Gly
20 25 30

Glu Thr Lys Thr Gly Pro Gln Arg Val His Ala Cys Glu Cys Ile Gln
35 40 45

Thr Ala Met Lys Thr Tyr Ser Asp Ile Asp Gly Lys Leu Val Ser Glu
50 55 60

Val Pro Lys His Cys Gly Ile Val Asp Ser Lys Leu Pro Pro Ile Asp
65 70 75 80

Val Asn Met Asp Cys Lys Thr Val Gly Val Val Pro Arg Gln Pro Gln
85 90 95

Leu Pro Val Ser Leu Arg His Gly Pro Val Thr Gly Pro Ser Arg Ser
100 105 110

Arg Pro Pro Thr Lys His Gly Trp Arg Asp Pro Arg Leu Glu Phe Arg
115 120 125

Pro Pro His Arg Lys Lys Pro Asn Pro Ala Phe Ser Thr Leu Gly
130 135 140

<210> 76

<211> 263

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 76

Met Ala Ser Ser Ser Ser Val Leu Leu Val Val Val Leu Phe Ala Val
1 5 10 15

Phe Leu Gly Ser Ala Tyr Gly Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn
20 25 30

Ile Thr Ala Thr Tyr Gly Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp
35 40 45

5

10

Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys
 50 55 60
 Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Pro Pro Phe Ser Gly Met Thr Gly Cys
 65 70 75 80
 Gly Asn Thr Pro Ile Phe Lys Ser Gly Arg Gly Cys Gly Ser Cys Phe
 85 90 95
 Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val
 100 105 110
 Val His Ile Thr Asp Asp Asn Glu Glu Pro Ile Ala Pro Tyr His Phe
 115 120 125
 Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala Met Ala Lys Lys Gly Asp Glu
 130 135 140
 Gln Lys Leu Arg Ser Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val
 145 150 155 160
 Lys Cys Lys Tyr Pro Glu Gly Thr Lys Val Thr Phe His Val Glu Lys
 165 170 175
 Gly Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Tyr Val Asn Gly
 180 185 190
 Asp Gly Asp Val Val Ala Val Asp Ile Lys Glu Lys Gly Lys Asp Lys
 195 200 205
 Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr
 210 215 220
 Pro Asp Lys Leu Thr Gly Pro Phe Thr Val Arg Tyr Thr Thr Glu Gly
 225 230 235 240
 Gly Thr Lys Thr Glu Ala Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala
 245 250 255
 Asp Thr Ser Tyr Glu Ser Lys
 260

<210> 77
 <211> 262
 <212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 77

```

Met Ala Ser Ser Ser Ser Val Leu Leu Val Val Ala Leu Phe Ala Val
1          5          10          15

Phe Leu Gly Ser Ala His Gly Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn
          20          25          30

Ile Thr Ala Thr Tyr Gly Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp
          35          40          45

Tyr Gly Lys Pro Thr Ala Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys
          50          55          60

Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Pro Pro Phe Ser Gly Met Thr Gly Cys
65          70          75          80

Gly Asn Thr Pro Ile Phe Lys Ser Gly Arg Gly Cys Gly Ser Cys Phe
          85          90          95

Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val
          100          105          110

Val His Ile Thr Asp Asp Asn Glu Glu Pro Ile Ala Ala Tyr His Phe
          115          120          125

Asp Leu Ser Gly Ile Ala Phe Gly Ser Met Ala Lys Lys Gly Asp Glu
          130          135          140

Gln Lys Leu Arg Ser Ala Gly Glu Val Glu Ile Gln Phe Arg Arg Val
145          150          155          160

Lys Cys Lys Tyr Pro Glu Gly Thr Lys Val Thr Phe His Val Glu Lys
          165          170          175

Gly Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Phe Ser Gly Asp
          180          185          190

Gly Asp Val Val Ala Val Asp Ile Lys Glu Lys Gly Lys Asp Lys Trp

```

195

200

205

Ile Ala Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro
 210 215 220

Glu Val Leu Lys Gly Pro Phe Thr Val Arg Tyr Thr Thr Glu Gly Gly
 225 230 235 240

Thr Lys Ala Arg Ala Lys Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp
 245 250 255

Thr Ala Tyr Glu Ser Lys
 260

<210> 78

<211> 122

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 78

Met Ser Met Ala Ser Ser Ser Ser Ser Ser Leu Leu Ala Met Ala Val
 1 5 10 15

Leu Ala Ala Leu Phe Ala Gly Ala Trp Cys Val Pro Lys Val Thr Phe
 20 25 30

Thr Val Glu Lys Gly Ser Asn Glu Lys His Leu Ala Val Leu Val Lys
 35 40 45

Tyr Glu Gly Asp Thr Met Ala Glu Val Glu Leu Arg Glu His Gly Ser
 50 55 60

Asp Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly Gly Val Trp Thr Phe
 65 70 75 80

Asp Ser Glu Glu Pro Leu Gln Gly Pro Phe Asn Phe Arg Phe Leu Thr
 85 90 95

Glu Lys Gly Met Lys Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Glu Lys Tyr
 100 105 110

Thr Ile Gly Ala Thr Tyr Ala Pro Glu Glu
 115 120

<210> 79

<211> 276

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 79

5

Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Gly Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Glu
 1 5 10 15

Ala Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu
 20 25 30

Lys Ile Asn Asp Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala Ala Ala Gly Val
 35 40 45

Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala
 50 55 60

Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Ala Glu Pro Lys Gly Ala
 65 70 75 80

Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala Ala
 85 90 95

Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys
 100 105 110

Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala
 115 120 125

Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys
 130 135 140

Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys Val Asp Ser Ala
 145 150 155 160

Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys
 165 170 175

Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn Ala Ile Lys Ala Ser Thr
 180 185 190

Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala
195 200 205

Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys
210 215 220

Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Phe Thr Ala Met Ser
225 230 235 240

Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Thr Glu Ala Thr Ala Thr Ala
245 250 255

Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly
260 265 270

Gly Tyr Lys Val
275

<210> 80

<211> 276

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 80

Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Gly Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Glu
1 5 10 15

Ala Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu
20 25 30

Lys Ile Asn Asp Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala Ala Ala Gly Val
35 40 45

Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala
50 55 60

Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Ala Glu Pro Lys Gly Ala
65 70 75 80

Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala Ala
85 90 95

5

10

Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys
100 105 110

Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala
115 120 125

Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys
130 135 140

Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys Val Asp Ser Ala
145 150 155 160

Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys
165 170 175

Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn Ala Ile Lys Ala Ser Thr
180 185 190

Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala
195 200 205

Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys
210 215 220

Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser
225 230 235 240

Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Thr Glu Ala Thr Ala Thr Ala
245 250 255

Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly
260 265 270

Gly Tyr Lys Val
275

<210> 81

<211> 284

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 81

Ala Ala Ala Ala Val Pro Arg Arg Gly Pro Arg Gly Gly Pro Gly Arg

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

[illegible]

<210> 82
<211> 286
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*

<400> 82

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

Ala Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu
145 150 155 160

Leu Gln Val Ile Glu Lys Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr
165 170 175

Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala
180 185 190

Ala Phe Asn Asp Glu Ile Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser
195 200 205

Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala
210 215 220

Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr
225 230 235 240

Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala
245 250 255

Lys Pro Ala Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala
260 265 270

Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
275 280 285

<210> 83

<211> 287

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 83

Met Ala Val Gln Lys Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala Glu Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu
35 40 45

5

10

Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val
 50 55 60

Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu
 65 70 75 80

Ala Ala Phe Thr Ser Ser Ser Lys Ala Ala Thr Ala Lys Ala Pro Gly
 85 90 95

Leu Val Pro Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Ser Val Ser Tyr Lys Ala Ala
 100 105 110

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

Thr Glu Ala Leu Arg Val Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val
 130 135 140

Lys Pro Val Thr Glu Glu Pro Gly Met Ala Lys Ile Pro Ala Gly Glu
 145 150 155 160

Leu Gln Ile Ile Asp Lys Ile Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr
 165 170 175

Ala Ala Ala Thr Ala Pro Ala Asp Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn
 180 185 190

Lys Ala Ile Lys Glu Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Asp Thr Tyr Lys Cys
 195 200 205

Ile Pro Ser Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val
 210 215 220

Ala Ala Ala Pro Gln Val Lys Tyr Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr
 225 230 235 240

Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala
 245 250 255

Thr Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly
 260 265 270

Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala Gly Gly Tyr Lys Val
 275 280 285

<210> 84
 <211> 290
 <212> PRT
 <213> *Phleum pratense*

5

<400> 84

Met Ala Val Gln Lys Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
 1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro
 20 25 30

Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala Glu Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu
 35 40 45

Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val
 50 55 60

Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu
 65 70 75 80

Ala Ala Phe Thr Ser Ser Ser Lys Ala Ala Thr Ala Lys Ala Pro Gly
 85 90 95

Leu Val Pro Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Ser Val Ala Tyr Lys Ala Ala
 100 105 110

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

Thr Glu Ala Leu Arg Val Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val
 130 135 140

Lys Pro Val Thr Glu Asp Pro Ala Trp Pro Lys Ile Pro Ala Gly Glu
 145 150 155 160

Leu Gln Ile Ile Asp Lys Ile Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr
 165 170 175

Ala Ala Ala Thr Ala Pro Ala Asp Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala
180 185 190

Ala Phe Asn Lys Ala Ile Lys Glu Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Asp Thr
195 200 205

Tyr Lys Cys Ile Pro Ser Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala
210 215 220

Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Gln Val Lys Tyr Ala Val Phe Glu Ala
225 230 235 240

Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser
245 250 255

Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr
260 265 270

Ala Thr Gly Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala Gly Gly Tyr
275 280 285

Lys Val
290

<210> 85
<211> 265
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*

<400> 85

Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala Glu
1 5 10 15

Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile Asn
20 25 30

Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala
35 40 45

Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu Ala Ala Phe Thr Ser Ser Ser Lys Ala
50 55 60

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

5

10

65		70		75		80									
Ser	Val	Ala	Tyr	Lys	Ala	Ala	Val	Gly	Ala	Thr	Pro	Glu	Ala	Lys	Phe
				85				90						95	
Asp	Ser	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Leu	Arg	Val	Ile	Ala	Gly
			100					105					110		
Ala	Leu	Glu	Val	His	Ala	Val	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Glu	Pro	Gly	Met
			115				120					125			
Ala	Lys	Ile	Pro	Ala	Gly	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Asp	Lys	Ile	Asp	Ala
	130					135					140				
Ala	Phe	Lys	Val	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Pro	Ala	Asp	Asp
145					150					155					160
Lys	Phe	Thr	Val	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Lys	Glu	Ser
				165					170					175	
Thr	Gly	Gly	Ala	Tyr	Asp	Thr	Tyr	Lys	Cys	Ile	Pro	Ser	Leu	Glu	Ala
			180					185					190		
Ala	Val	Lys	Gln	Ala	Tyr	Ala	Ala	Thr	Val	Ala	Ala	Ala	Pro	Gln	Val
		195					200					205			
Lys	Tyr	Ala	Val	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Thr	Lys	Ala	Ile	Thr	Ala	Met
	210					215					220				
Ser	Glu	Val	Gln	Lys	Val	Ser	Gln	Pro	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Val
225					230					235					240
Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Ala	Ala
			245						250					255	
Thr	Val	Ala	Ala	Gly	Gly	Tyr	Lys	Val							
			260				265								

<210> 86
 <211> 295
 <212> PRT
 <213> Plenum pratense
 <400> 86

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

Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Gln Val Lys Tyr
225 230 235 240

Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu
245 250 255

Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala
260 265 270

Gly Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr Val
275 280 285

Ala Ala Gly Gly Tyr Lys Val
290 295

<210> 87
<211> 312
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*

<400> 87

Met Ala Val His Gln Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Gly Ser Tyr Ala Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala
35 40 45

Ala Pro Ala Gly Ala Glu Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln
50 55 60

Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Arg Thr Phe Val Ala Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Gly Glu
100 105 110

Pro Lys Gly Ala Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys
115 120 125

Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr
130 135 140

Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Val Ser Glu Ala Leu
145 150 155 160

Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala
165 170 175

Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys
180 185 190

Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro
195 200 205

Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile
210 215 220

Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala
225 230 235 240

Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala
245 250 255

Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile
260 265 270

Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Ala
275 280 285

Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr
290 295 300

Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
305 310

<210> 88
<211> 276
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*
<400> 88

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

Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys
210 215 220

Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Phe Thr Ala Met Ser
225 230 235 240

Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Thr Glu Ala Thr Ala Thr Ala
245 250 255

Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly
260 265 270

Gly Tyr Lys Val
275

<210> 89

<211> 284

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 89

Ala Ala Ala Ala Val Pro Arg Arg Gly Pro Arg Gly Gly Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Tyr Thr Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro Ala Thr Pro Ala Ala Ala
20 25 30

Gly Ala Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu
35 40 45

Asp Ile Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ser Val
50 55 60

Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu Ala Ala Phe Thr Ser Ser
65 70 75 80

Ser Lys Ala Ala Ala Ala Lys Ala Pro Gly Leu Val Pro Lys Leu Asp
85 90 95

Ala Ala Tyr Ser Val Ala Tyr Lys Ala Ala Val Gly Ala Thr Pro Glu
100 105 110

Ala Lys Phe Asp Ser Phe Val Ala Ser Leu Thr Glu Ala Leu Arg Val

5

10

115	120	125
Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Val Thr Glu Glu 130 135 140		
Pro Gly Met Ala Lys Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Ile Ile Asp Lys 145 150 155 160		
Ile Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Pro 165 170 175		
Ala Asp Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Lys Ala Ile 180 185 190		
Lys Glu Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Asp Thr Tyr Lys Cys Ile Pro Ser 195 200 205		
Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala 210 215 220		
Pro Gln Val Lys Tyr Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile 225 230 235 240		
Thr Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala 245 250 255		
Ala Thr Val Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ser 260 265 270		
Gly Ala Ala Thr Val Ala Ala Gly Gly Tyr Lys Val 275 280		

<210> 90
 <211> 286
 <212> PRT
 <213> *Phleum pratense*

<400> 90

Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly 1 5 10 15
Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Gly Ala Asp Ala Ala Gly 20 25 30

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

Lys Pro Ala Ala Ala Ala Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala
260 265 270

Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
275 280 285

<210> 91

<211> 281

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 91

Ala Val Pro Arg Arg Gly Pro Arg Gly Gly Pro Gly Arg Ser Tyr Ala
1 5 10 15

Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala Glu
20 25 30

Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile Asn
35 40 45

Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Gly
50 55 60

Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu Ala Ala Phe Thr Ser Ser Ser Lys Ala
65 70 75 80

Ala Thr Ala Lys Ala Pro Gly Leu Val Pro Lys Leu Asp Ala Ala Tyr
85 90 95

Ser Val Ala Tyr Lys Ala Ala Val Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Phe
100 105 110

Asp Ser Phe Val Ala Ser Leu Thr Glu Ala Leu Arg Val Ile Ala Gly
115 120 125

Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Val Thr Glu Glu Pro Gly Met
130 135 140

Ala Lys Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Ile Ile Asp Lys Ile Asp Ala
145 150 155 160

Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Pro Ala Asp Asp
165 170 175

Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Lys Ala Ile Lys Glu Ser
180 185 190

Thr Gly Gly Ala Tyr Asp Thr Tyr Lys Cys Ile Pro Ser Leu Glu Ala
195 200 205

Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Gln Val
210 215 220

Lys Tyr Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met
225 230 235 240

Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala Thr Val
245 250 255

Ala Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Thr Gly Ala Ala Ser Gly Ala Ala
260 265 270

Thr Val Ala Ala Gly Gly Tyr Lys Val
275 280

<210> 92

<211> 280

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 92

Met Ala Val Pro Arg Arg Gly Pro Arg Gly Gly Pro Gly Arg Ser Tyr
1 5 10 15

Thr Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
35 40 45

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Arg Gln Arg Pro Ala Ala
50 55 60

5

10

Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu Ala Ala Ser Pro Arg His Pro Arg Pro
 65 70 75 80
 Leu Arg Gln Gly Ala Gly Leu Val Pro Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Ser
 85 90 95
 Val Ala Tyr Lys Ala Ala Val Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Phe Asp
 100 105 110
 Ser Phe Val Ala Ser Leu Thr Glu Ala Leu Arg Val Ile Ala Gly Ala
 115 120 125
 Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Val Thr Glu Glu Pro Gly Met Ala
 130 135 140
 Lys Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Ile Ile Asp Lys Ile Asp Ala Ala
 145 150 155 160
 Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Ala Thr Ala Pro Ala Asp Asp Lys
 165 170 175
 Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Lys Ala Ile Lys Glu Ser Thr
 180 185 190
 Gly Gly Ala Tyr Asp Thr Tyr Lys Cys Ile Pro Ser Leu Glu Ala Ala
 195 200 205
 Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Ala Glu Val Lys
 210 215 220
 Tyr Ala Val Phe Glu Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser
 225 230 235 240
 Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala Thr Val Ala
 245 250 255
 Ala Gly Ala Ala Thr Thr Ala Ala Gly Ala Ala Ser Gly Ala Ala Thr
 260 265 270
 Val Ala Ala Gly Gly Tyr Lys Val
 275 280

<210> 93
 <211> 312
 <212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 93

```

Met Ala Val His Gln Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1           5           10           15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Pro
          20           25           30

Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala
          35           40           45

Ala Pro Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln
          50           55           60

Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala
65           70           75           80

Ala Ala Gly Val Gln Pro Ala Asp Lys Tyr Arg Thr Phe Val Ala Thr
          85           90           95

Phe Gly Ala Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Gly Glu
          100          105          110

Pro Lys Gly Ala Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys
          115          120          125

Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr
          130          135          140

Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu
145          150          155          160

Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala
          165          170          175

Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys
          180          185          190

Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro

```

195

200

205

Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile
 210 215 220

Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala
 225 230 235 240

Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala
 245 250 255

Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile
 260 265 270

Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Ala
 275 280 285

Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr
 290 295 300

Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
 305 310

<210> 94

<211> 257

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 94

Glu Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu
 1 5 10 15

Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Arg Arg Leu Gln Pro
 20 25 30

Ala Asp Lys Tyr Arg Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Pro Ala Ser Asn
 35 40 45

Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Gly Glu Pro Lys Gly Ala Ala Glu
 50 55 60

Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Lys
 65 70 75 80

5

10

Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp
 85 90 95

 Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly Thr
 100 105 110

 Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys Val Ile
 115 120 125

 Pro Ala Ala Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys Val Asp Ala Ala Phe Lys
 130 135 140

 Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr
 145 150 155 160

 Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Glu Ile Lys Ala Ser Thr Gly Gly
 165 170 175

 Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala Val Lys
 180 185 190

 Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys Tyr Thr
 195 200 205

 Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu Ala
 210 215 220

 Gln Lys Ala Ala Lys Pro Pro Pro Leu Pro Pro Pro Pro Gln Pro Pro
 225 230 235 240

 Pro Leu Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys
 245 250 255

Val

<210> 95
 <211> 312
 <212> PRT
 <213> *Phleum pratense*

<400> 95

Met Ala Val His Gln Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala
35 40 45

Ala Pro Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln
50 55 60

Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Val Gln Pro Ala Asp Lys Tyr Arg Thr Phe Val Ala Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Gly Glu
100 105 110

Pro Lys Gly Ala Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys
115 120 125

Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr
130 135 140

Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu
145 150 155 160

Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala
165 170 175

Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys
180 185 190

Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro
195 200 205

Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile
210 215 220

Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala
225 230 235 240

Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala
245 250 255

Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile
260 265 270

Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Ala
275 280 285

Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr
290 295 300

Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
305 310

<210> 96

<211> 280

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 96

Met Ala Val Pro Arg Arg Gly Pro Arg Gly Gly Pro Gly Arg Ser Tyr
1 5 10 15

Thr Ala Asp Ala Gly Tyr Ala Pro Ala Thr Pro Ala Ala Ala Gly Ala
20 25 30

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile
35 40 45

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Arg Gln Arg Pro Ala Ala
50 55 60

Asp Lys Phe Lys Thr Phe Glu Ala Ala Ser Pro Arg His Pro Arg Pro
65 70 75 80

Leu Arg Gln Gly Ala Gly Leu Val Pro Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Ser
85 90 95

Val Ala Tyr Lys Ala Ala Val Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Phe Asp

100					105					110					
Ser	Phe	Val	Ala	Ser	Leu	Thr	Glu	Ala	Leu	Arg	Val	Ile	Ala	Gly	Ala
		115					120					125			
Leu	Glu	Val	His	Ala	Val	Lys	Pro	Val	Thr	Glu	Glu	Pro	Gly	Met	Ala
	130					135					140				
Lys	Ile	Pro	Ala	Gly	Glu	Leu	Gln	Ile	Ile	Asp	Lys	Ile	Asp	Ala	Ala
145					150					155					160
Phe	Lys	Val	Ala	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Thr	Ala	Pro	Ala	Asp	Asp	Lys
			165						170					175	
Phe	Thr	Val	Phe	Glu	Ala	Ala	Phe	Asn	Lys	Ala	Ile	Lys	Glu	Ser	Thr
		180						185					190		
Gly	Gly	Ala	Tyr	Asp	Thr	Tyr	Lys	Cys	Ile	Pro	Ser	Leu	Glu	Ala	Ala
	195						200					205			
Val	Lys	Gln	Ala	Tyr	Ala	Ala	Thr	Val	Ala	Ala	Ala	Ala	Glu	Val	Lys
	210					215					220				
Tyr	Ala	Val	Phe	Glu	Ala	Ala	Leu	Thr	Lys	Ala	Ile	Thr	Ala	Met	Ser
225					230					235					240
Glu	Val	Gln	Lys	Val	Ser	Gln	Pro	Ala	Thr	Gly	Ala	Ala	Thr	Val	Ala
			245						250					255	
Ala	Gly	Ala	Ala	Thr	Thr	Ala	Ala	Gly	Ala	Ala	Ser	Gly	Ala	Ala	Thr
		260						265					270		
Val	Ala	Ala	Gly	Gly	Tyr	Lys	Val								
		275					280								

<210> 97

<211> 285

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 97

Ala	Asp	Leu	Gly	Tyr	Gly	Pro	Ala	Thr	Pro	Ala	Ala	Pro	Ala	Ala	Gly
1				5				10					15		

Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Gly Ala Asp Ala Ala Gly
 20 25 30

Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly
 35 40 45

Phe Lys Ala Ala Leu Ala Gly Ala Gly Val Gln Pro Ala Asp Lys Tyr
 50 55 60

Arg Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Pro Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala
 65 70 75 80

Glu Gly Leu Ser Gly Glu Pro Lys Gly Ala Ala Glu Ser Ser Ser Lys
 85 90 95

Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys
 100 105 110

Thr Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala
 115 120 125

Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His
 130 135 140

Ala Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu
 145 150 155 160

Leu Gln Val Ile Glu Lys Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr
 165 170 175

Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala
 180 185 190

Ala Phe Asn Asp Glu Ile Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser
 195 200 205

Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala
 210 215 220

Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr
 225 230 235 240

Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala
245 250 255

Lys Pro Pro Pro Leu Pro Pro Pro Pro Gln Pro Pro Pro Leu Ala Ala
260 265 270

Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
275 280 285

<210> 98

<211> 312

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 98

Met Ala Val His Gln Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Leu Gly Tyr Gly Pro
20 25 30

Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly Tyr Thr Pro Ala Thr Pro Ala
35 40 45

Ala Pro Ala Glu Ala Ala Pro Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln
50 55 60

Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Ala
65 70 75 80

Ala Ala Gly Val Gln Pro Ala Asp Lys Tyr Arg Thr Phe Val Ala Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Gly Leu Ser Gly Glu
100 105 110

Pro Lys Gly Ala Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys
115 120 125

Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Thr Ala Glu Gly Ala Thr
130 135 140

5

10

Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu
145 150 155 160

Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro Ala Ala
165 170 175

Glu Glu Val Lys Val Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Glu Lys
180 185 190

Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro
195 200 205

Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile
210 215 220

Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Glu Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala
225 230 235 240

Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala
245 250 255

Pro Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile
260 265 270

Thr Ala Met Ser Glu Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Ala
275 280 285

Thr Ala Thr Ala Thr Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr
290 295 300

Ala Ala Thr Gly Gly Tyr Lys Val
305 310

<210> 99
<211> 138
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*

<400> 99

Met Ala Ala His Lys Phe Met Val Ala Met Phe Leu Ala Val Ala Val
1 5 10 15

Val Leu Gly Leu Ala Thr Ser Pro Thr Ala Glu Gly Gly Lys Ala Thr
 20 25 30

Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Val Asn Ala Ser Phe Arg Ala
 35 40 45

Ala Met Ala Thr Thr Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr
 50 55 60

Phe Glu Ala Ala Phe Thr Val Ser Ser Lys Arg Asn Leu Ala Asp Ala
 65 70 75 80

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

Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Asp His Ala Ala Pro Glu Asp Lys Tyr Glu
 100 105 110

Ala Phe Val Leu His Phe Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly Thr
 115 120 125

Pro Glu Val His Ala Val Lys Pro Gly Ala
 130 135

<210> 100
 <211> 57
 <212> PRT
 <213> *Phleum pratense*
 <400> 100

Ser Lys Ala Pro Gln Leu Val Pro Lys Leu Asp Glu Val Tyr Asn Ala
 1 5 10 15

Ala Tyr Asn Ala Ala Asp His Ala Ala Pro Glu Asp Lys Tyr Glu Ala
 20 25 30

Phe Val Leu His Phe Ser Glu Ala Leu His Ile Ile Ala Gly Thr Pro
 35 40 45

Glu Val His Ala Val Lys Pro Gly Ala
 50 55

<210> 101
 <211> 80
 <212> PRT
 <213> *Phleum pratense*

<400> 101

Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Glu Ala Ala Phe Thr Val Ser Ser Lys
1 5 10 15

Arg Asn Leu Ala Asp Ala Val Ser Lys Ala Pro Gln Leu Val Pro Lys
20 25 30

Leu Asp Glu Val Tyr Asn Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Asp His Ala Ala
35 40 45

Pro Glu Asp Lys Tyr Glu Ala Phe Val Leu His Phe Ser Glu Ala Leu
50 55 60

His Ile Ile Ala Gly Thr Pro Glu Val His Ala Val Lys Pro Gly Ala
65 70 75 80

5 <210> 102
<211> 106
<212> PRT
<213> *Phleum pratense*

10 <400> 102

Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Val Asn Ala Ser Phe Arg Ala
1 5 10 15

Ala Met Ala Thr Thr Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr
20 25 30

Leu Glu Ala Ala Phe Thr Val Ser Ser Lys Arg Asn Leu Ala Asp Ala
35 40 45

Val Ser Lys Ala Pro Gln Leu Val Pro Lys Leu Asp Glu Val Tyr Asn
50 55 60

Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Asp His Ala Ala Pro Glu Asp Lys Tyr Glu
65 70 75 80

Ala Phe Val Leu His Phe Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly Thr
85 90 95

Pro Glu Val His Ala Val Lys Pro Gly Ala
100 105

15 <210> 103
<211> 138

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 103

5

Met Ala Ala His Lys Phe Met Val Ala Met Phe Leu Ala Val Ala Val
1 5 10 15

Val Leu Gly Leu Ala Thr Ser Pro Thr Ala Glu Gly Gly Lys Ala Thr
20 25 30

Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile Asn Ala Ser Phe Arg Ala
35 40 45

Ala Met Ala Thr Thr Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr
50 55 60

Phe Glu Ala Ala Phe Thr Val Ser Ser Lys Arg Asn Leu Ala Asp Ala
65 70 75 80

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

Ala Ala Tyr Asn Ala Ala Asp His Ala Ala Pro Glu Asp Lys Tyr Glu
100 105 110

Ala Phe Val Leu His Phe Ser Glu Ala Leu His Ile Ile Ala Gly Thr
115 120 125

Pro Glu Val His Ala Val Lys Pro Gly Ala
130 135

<210> 104

<211> 132

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 104

10

Met Val Ala Met Phe Leu Ala Val Ala Val Val Leu Gly Leu Ala Thr

15

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

<210> 105

<211> 78

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 105

Met Ala Asp Asp Met Glu Arg Ile Phe Lys Arg Phe Asp Thr Asn Gly
1 5 10 15

Asp Gly Lys Ile Ser Leu Ser Glu Leu Thr Asp Ala Leu Arg Thr Leu
20 25 30

Gly Ser Thr Ser Ala Asp Glu Val Gln Arg Met Met Ala Glu Ile Asp
35 40 45

Thr Asp Gly Asp Gly Phe Ile Asp Phe Asn Glu Phe Ile Ser Phe Cys
50 55 60

Asn Ala Asn Pro Gly Leu Met Lys Asp Val Ala Lys Val Phe
65 70 75

<210> 106

<211> 131

<212> PRT

<213> *Phleum pratense*

<400> 106

5

ES 2 378 870 T3

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

<210> 107
 <211> 227
 <212> PRT
 <213> *Vespula vulgaris*

<400> 107

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

<211> 300
 <212> PRT
 <213> *Vespula maculifrons*

5 <400> 108

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

			180					185					190			
Thr	Ser	Asn	Tyr	Leu	Gly	Thr	Glu	Lys	Ile	Leu	Gly	Thr	Val	Asp	Phe	
		195					200					205				
Tyr	Met	Asn	Asn	Gly	Lys	Asn	Asn	Pro	Gly	Cys	Gly	Arg	Phe	Phe	Ser	
	210					215					220					
Glu	Val	Cys	Ser	His	Thr	Arg	Ala	Val	Ile	Tyr	Met	Ala	Glu	Cys	Ile	
225					230					235					240	
Lys	His	Glu	Cys	Cys	Leu	Ile	Gly	Ile	Pro	Arg	Ser	Lys	Ser	Ser	Gln	
				245					250					255		
Pro	Ile	Ser	Arg	Cys	Thr	Lys	Gln	Glu	Cys	Val	Cys	Val	Gly	Leu	Asn	
			260					265					270			
Ala	Lys	Lys	Tyr	Pro	Ser	Arg	Gly	Ser	Phe	Tyr	Val	Pro	Val	Glu	Ser	
		275					280					285				
Thr	Ala	Pro	Phe	Cys	Asn	Asn	Lys	Gly	Lys	Ile	Ile					
	290					295					300					

<210> 109
 <211> 336
 <212> PRT
 <213> *Vespula vulgaris*
 <400> 109

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

Pro Val Val Phe Ile Thr His Gly Phe Thr Ser Ser Ala Ser Glu Thr
 85 90 95

Asn Phe Ile Asn Leu Ala Lys Ala Leu Val Asp Lys Asp Asn Tyr Met
 100 105 110

Val Ile Ser Ile Asp Trp Gln Thr Ala Ala Cys Thr Asn Glu Ala Ala
 115 120 125

Gly Leu Lys Tyr Leu Tyr Tyr Pro Thr Ala Ala Arg Asn Thr Arg Leu
 130 135 140

Val Gly Gln Tyr Ile Ala Thr Ile Thr Gln Lys Leu Val Lys His Tyr
 145 150 155 160

Lys Ile Ser Met Ala Asn Ile Arg Leu Ile Gly His Ser Leu Gly Ala
 165 170 175

His Ala Ser Gly Phe Ala Gly Lys Lys Val Gln Glu Leu Lys Leu Gly
 180 185 190

Lys Tyr Ser Glu Ile Ile Gly Leu Asp Pro Ala Arg Pro Ser Phe Asp
 195 200 205

Ser Asn His Cys Ser Glu Arg Leu Cys Glu Thr Asp Ala Glu Tyr Val
 210 215 220

Gln Ile Ile His Thr Ser Asn Tyr Leu Gly Thr Glu Lys Thr Leu Gly
 225 230 235 240

Thr Val Asp Phe Tyr Met Asn Asn Gly Lys Asn Gln Pro Gly Cys Gly
 245 250 255

Arg Phe Phe Ser Glu Val Cys Ser His Ser Arg Ala Val Ile Tyr Met
 260 265 270

Ala Glu Cys Ile Lys His Glu Cys Cys Leu Ile Gly Ile Pro Lys Ser
 275 280 285

Lys Ser Ser Gln Pro Ile Ser Ser Cys Thr Lys Gln Glu Cys Val Cys
 290 295 300

Val Gly Leu Asn Ala Lys Lys Tyr Pro Ser Arg Gly Ser Phe Tyr Val
305 310 315 320

Pro Val Glu Ser Thr Ala Pro Phe Cys Asn Asn Lys Gly Lys Ile Ile
325 330 335

<210> 110

<211> 331

<212> PRT

<213> *Vespula vulgaris*

<400> 110

Ser Glu Arg Pro Lys Arg Val Phe Asn Ile Tyr Trp Asn Val Pro Thr
1 5 10 15

Phe Met Cys His Gln Tyr Asp Leu Tyr Phe Asp Glu Val Thr Asn Phe
20 25 30

Asn Ile Lys Arg Asn Ser Lys Asp Asp Phe Gln Gly Asp Lys Ile Ala
35 40 45

Ile Phe Tyr Asp Pro Gly Glu Phe Pro Ala Leu Leu Ser Leu Lys Asp
50 55 60

Gly Lys Tyr Lys Lys Arg Asn Gly Gly Val Pro Gln Glu Gly Asn Ile
65 70 75 80

Thr Ile His Leu Gln Lys Phe Ile Glu Asn Leu Asp Lys Ile Tyr Pro
85 90 95

Asn Arg Asn Phe Ser Gly Ile Gly Val Ile Asp Phe Glu Arg Trp Arg
100 105 110

Pro Ile Phe Arg Gln Asn Trp Gly Asn Met Lys Ile His Lys Asn Phe
115 120 125

Ser Ile Asp Leu Val Arg Asn Glu His Pro Thr Trp Asn Lys Lys Met
130 135 140

Ile Glu Leu Glu Ala Ser Lys Arg Phe Glu Lys Tyr Ala Arg Phe Phe
145 150 155 160

Met Glu Glu Thr Leu Lys Leu Ala Lys Lys Thr Arg Lys Gln Ala Asp
165 170 175

Trp Gly Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Cys Phe Asn Met Ser Pro Asn Asn
180 185 190

Leu Val Pro Glu Cys Asp Val Thr Ala Met His Glu Asn Asp Lys Met
195 200 205

Ser Trp Leu Phe Asn Asn Gln Asn Val Leu Leu Pro Ser Val Tyr Val
210 215 220

Arg Gln Glu Leu Thr Pro Asp Gln Arg Ile Gly Leu Val Gln Gly Arg
225 230 235 240

Val Lys Glu Ala Val Arg Ile Ser Asn Asn Leu Lys His Ser Pro Lys
245 250 255

Val Leu Ser Tyr Trp Trp Tyr Val Tyr Gln Asp Glu Thr Asn Thr Phe
260 265 270

Leu Thr Glu Thr Asp Val Lys Lys Thr Phe Gln Glu Ile Val Ile Asn
275 280 285

Gly Gly Asp Gly Ile Ile Ile Trp Gly Ser Ser Ser Asp Val Asn Ser
290 295 300

Leu Ser Lys Cys Lys Arg Leu Gln Asp Tyr Leu Leu Thr Val Leu Gly
305 310 315 320

Pro Ile Ala Ile Asn Val Thr Glu Ala Val Asn
325 330

<210> 111

<211> 206

<212> PRT

<213> *Vespula vulgaris*

<400> 111

Lys Val Asn Tyr Cys Lys Ile Lys Cys Leu Lys Gly Gly Val His Thr
1 5 10 15

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

<210> 112
 <211> 160
 <212> PRT
 <213> *Betula pendula*

<400> 112

Met Gly Val Phe Asn Tyr Glu Thr Glu Thr Thr Ser Val Ile Pro Ala

1 5 10 15

Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro
20 25 30

Lys Val Ala Pro Gln Ala Ile Ser Ser Val Glu Asn Ile Glu Gly Asn
35 40 45

Gly Gly Pro Gly Thr Ile Lys Lys Ile Ser Phe Pro Glu Gly Phe Pro
50 55 60

Phe Lys Tyr Val Lys Asp Arg Val Asp Glu Val Asp His Thr Asn Phe
65 70 75 80

Lys Tyr Asn Tyr Ser Val Ile Glu Gly Gly Pro Ile Gly Asp Thr Leu
85 90 95

Glu Lys Ile Ser Asn Glu Ile Lys Ile Val Ala Thr Pro Asp Gly Gly
100 105 110

Ser Ile Leu Lys Ile Ser Asn Lys Tyr His Thr Lys Gly Asp His Glu
115 120 125

Val Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu Thr Leu
130 135 140

Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser Asp Ala Tyr Asn
145 150 155 160

<210> 113

<211> 133

<212> PRT

<213> *Betula pendula*

<400> 113

Met Ser Trp Gln Thr Tyr Val Asp Glu His Leu Met Cys Asp Ile Asp
 1 5 10 15

Gly Gln Ala Ser Asn Ser Leu Ala Ser Ala Ile Val Gly His Asp Gly
 20 25 30

Ser Val Trp Ala Gln Ser Ser Ser Phe Pro Gln Phe Lys Pro Gln Glu
 35 40 45

Ile Thr Gly Ile Met Lys Asp Phe Glu Glu Pro Gly His Leu Ala Pro
 50 55 60

Thr Gly Leu His Leu Gly Gly Ile Lys Tyr Met Val Ile Gln Gly Glu
 65 70 75 80

Ala Gly Ala Val Ile Arg Gly Lys Lys Gly Ser Gly Gly Ile Thr Ile
 85 90 95

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

Thr Pro Gly Gln Cys Asn Met Val Val Glu Arg Leu Gly Asp Tyr Leu
 115 120 125

Ile Asp Gln Gly Leu
 130

<210> 114
 <211> 205
 <212> PRT
 <213> *Betula pendula*

<400> 114

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

<210> 115

<211> 85

<212> PRT

<213> *Betula pendula*

ES 2 378 870 T3

<400> 115

Met Ala Asp Asp His Pro Gln Asp Lys Ala Glu Arg Glu Arg Ile Phe
1 5 10 15

Lys Arg Phe Asp Ala Asn Gly Asp Gly Lys Ile Ser Ala Ala Glu Leu
20 25 30

Gly Glu Ala Leu Lys Thr Leu Gly Ser Ile Thr Pro Asp Glu Val Lys
35 40 45

His Met Met Ala Glu Ile Asp Thr Asp Gly Asp Gly Phe Ile Ser Phe
50 55 60

Gln Glu Phe Thr Asp Phe Gly Arg Ala Asn Arg Gly Leu Leu Lys Asp
65 70 75 80

Val Ala Lys Ile Phe
85

- 5 <210> 116
<211> 24
<212> PRT
<213> *Quercus alba*
- 10 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa = aminoácido desconocido
- 15 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (17)..(17)
<223> Xaa = aminoácido desconocido
- 20 <400> 116

Gly Val Phe Thr Xaa Glu Ser Gln Glu Thr Ser Val Ile Ala Pro Ala
1 5 10 15

Xaa Leu Phe Lys Ala Leu Phe Leu
20

- 25 <210> 117
<211> 40
<212> PRT
<213> *Carpinus betulus*
- 30 <220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (39)..(39)
<223> Xaa = aminoácido desconocido

<400> 117

Gly Val Phe Asn Tyr Glu Ala Glu Thr Pro Ser Val Ile Pro Ala Ala
1 5 10 15

Arg Leu Phe Lys Ser Tyr Val Leu Asp Gly Asp Lys Leu Ile Pro Lys
20 25 30

Val Ala Pro Gln Ala Ile Xaa Lys
35 40

5

<210> 118

<211> 44

<212> PRT

<213> *Alnus glutinosa*

10

<400> 118

Gly Val Phe Asn Tyr Glu Ala Glu Thr Pro Ser Val Ile Pro Ala Ala
1 5 10 15

Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Lys Leu Leu Pro Lys
20 25 30

Val Ala Pro Glu Ala Val Ser Ser Val Glu Asn Ile
35 40

15

<210> 119

<211> 110

<212> PRT

<213> *Betula pendula*

20

<400> 119

Val Gln Cys Met Gln Val Trp Pro Pro Leu Gly Leu Lys Lys Phe Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Tyr Leu Pro Pro Leu Ser Ser Glu Gln Leu Ala Lys Glu
20 25 30

Val Asp Tyr Leu Leu Arg Lys Asn Leu Ile Pro Cys Leu Glu Phe Glu
35 40 45

Leu Glu His Gly Phe Val Tyr Arg Glu His Asn Arg Ser Pro Gly Tyr
50 55 60

Tyr Asp Gly Arg Tyr Trp Thr Met Trp Lys Leu Pro Met Phe Gly Cys
65 70 75 80

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

Tyr Pro Ser Ala Phe Ile Arg Ile Ile Gly Phe Asp Asp Lys
100 105 110

<210> 120

<211> 626

<212> PRT

<213> *Arachis hypogaea*

<400> 120

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

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

Leu Thr Cys Val Glu Ile Lys Glu Gly Ala Leu Met Leu Pro His Phe
 435 440 445

Asn Ser Lys Ala Met Val Ile Val Val Val Asn Lys Gly Thr Gly Asn
 450 455 460

Leu Glu Leu Val Ala Val Arg Lys Glu Gln Gln Gln Arg Gly Arg Arg
 465 470 475 480

Glu Glu Glu Glu Asp Glu Asp Glu Glu Glu Glu Gly Ser Asn Arg Glu
 485 490 495

Val Arg Arg Tyr Thr Ala Arg Leu Lys Glu Gly Asp Val Phe Ile Met
 500 505 510

Pro Ala Ala His Pro Val Ala Ile Asn Ala Ser Ser Glu Leu His Leu
 515 520 525

Leu Gly Phe Gly Ile Asn Ala Glu Asn Asn His Arg Ile Phe Leu Ala
 530 535 540

Gly Asp Lys Asp Asn Val Ile Asp Gln Ile Glu Lys Gln Ala Lys Asp
 545 550 555 560

Leu Ala Phe Pro Gly Ser Gly Glu Gln Val Glu Lys Leu Ile Lys Asn
 565 570 575

Gln Lys Glu Ser His Phe Val Ser Ala Arg Pro Gln Ser Gln Ser Gln
 580 585 590

Ser Pro Ser Ser Pro Glu Lys Glu Ser Pro Glu Lys Glu Asp Gln Glu
 595 600 605

Glu Glu Asn Gln Gly Gly Lys Gly Pro Leu Leu Ser Ile Leu Lys Ala
 610 615 620

Phe Asn
 625

<210> 121

<211> 392

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 121

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

210		215		220
His Gly Ser Thr His Phe Thr Val Ser Asn Cys Leu Phe Thr Gln His				
225		230		240
Gln Tyr Leu Leu Leu Phe Trp Asp Phe Asp Glu Arg Gly Met Leu Cys				
	245		250	255
Thr Val Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg Met Pro				
	260		265	270
Asn Leu Arg His Gly Phe Val Gln Val Val Asn Asn Asn Tyr Glu Arg				
	275		280	285
Trp Gly Ser Tyr Ala Leu Gly Gly Ser Ala Gly Pro Thr Ile Leu Ser				
	290		295	300
Gln Gly Asn Arg Phe Leu Ala Ser Asp Ile Lys Lys Glu Val Val Gly				
305		310		320
Arg Tyr Gly Glu Ser Ala Met Ser Glu Ser Ile Asn Trp Asn Trp Arg				
	325		330	335
Ser Tyr Met Asp Val Phe Glu Asn Gly Ala Ile Phe Val Pro Ser Gly				
	340		345	350
Val Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Asn Ala Gly Met Ile Pro Ala				
	355		360	365
Glu Pro Gly Glu Ala Val Leu Arg Leu Thr Ser Ser Ala Gly Val Leu				
	370		375	380
Ser Cys Gln Pro Gly Ala Pro Cys				
385		390		

<210> 122
 <211> 397
 <212> PRT
 <213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 122

Met Gly Ile Lys His Cys Cys Tyr Ile Leu Tyr Phe Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Leu Val Gln Ala Gly Arg Leu Gly Glu Glu Val Asp Ile Leu
 20 25 30

Pro Ser Pro Asn Asp Thr Arg Arg Ser Leu Gln Gly Cys Glu Ala His
 35 40 45

Asn Ile Ile Asp Lys Cys Trp Arg Cys Lys Pro Asp Trp Ala Glu Asn
 50 55 60

Arg Gln Ala Leu Gly Asn Cys Ala Gln Gly Phe Gly Lys Ala Thr His
 65 70 75 80

Gly Gly Lys Trp Gly Asp Ile Tyr Met Val Thr Ser Asp Gln Asp Asp
 85 90 95

Asp Val Val Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Gly Ala Thr Gln
 100 105 110

Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Gln Arg Asp Met Ile Ile Tyr Leu
 115 120 125

Gln Gln Glu Met Val Val Thr Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly
 130 135 140

Ala Lys Val Glu Leu Val Tyr Gly Gly Ile Thr Leu Met Asn Val Lys
 145 150 155 160

Asn Val Ile Ile His Asn Ile Asp Ile His Asp Val Arg Val Leu Pro
 165 170 175

Gly Gly Arg Ile Lys Ser Asn Gly Gly Pro Ala Ile Pro Arg His Gln
 180 185 190

Ser Asp Gly Asp Ala Ile His Val Thr Gly Ser Ser Asp Ile Trp Ile
 195 200 205

Asp His Cys Thr Leu Ser Lys Ser Phe Asp Gly Leu Val Asp Val Asn
 210 215 220

Trp Gly Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Cys Lys Phe Thr His His
 225 230 235 240

Glu Lys Ala Val Leu Leu Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu
245 250 255

Lys Met His Val Thr Leu Ala Tyr Asn Ile Phe Thr Asn Thr Val His
260 265 270

Glu Arg Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe Phe Gln Ile Val Asn Asn
275 280 285

Phe Tyr Asp Arg Trp Asp Lys Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Asn Pro
290 295 300

Thr Ile Leu Ser Gln Gly Asn Lys Phe Val Ala Pro Asp Phe Ile Tyr
305 310 315 320

Lys Lys Asn Val Cys Leu Arg Thr Gly Ala Gln Glu Pro Glu Trp Met
325 330 335

Thr Trp Asn Trp Arg Thr Gln Asn Asp Val Leu Glu Asn Gly Ala Ile
340 345 350

Phe Val Ala Ser Gly Ser Asp Pro Val Leu Thr Ala Glu Gln Asn Ala
355 360 365

Gly Met Met Gln Ala Glu Pro Gly Asp Met Val Pro Gln Leu Thr Met
370 375 380

Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys Ser Pro Gly Ala Pro Cys
385 390 395

<210> 123

<211> 397

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 123

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

Val Ala Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Gly Val Gly Glu Ile
20 25 30

5

10

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

Gly Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Met Phe Thr Asp Asn Val Asp
260 265 270

Gln Arg Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn
275 280 285

Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Ala Pro
290 295 300

Thr Ile Leu Cys Gln Gly Asn Arg Phe Leu Ala Pro Asp Asp Gln Ile
305 310 315 320

Lys Lys Asn Val Leu Ala Arg Thr Gly Thr Gly Ala Ala Glu Ser Met
325 330 335

Ala Trp Asn Trp Arg Ser Asp Lys Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala Ile
340 345 350

Phe Val Thr Ser Gly Ser Asp Pro Val Leu Thr Pro Val Gln Ser Ala
355 360 365

Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala Ala Ile Lys Leu Thr Ser
370 375 380

Ser Ala Gly Val Phe Ser Cys His Pro Gly Ala Pro Cys
385 390 395

<210> 124

<211> 398

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 124

Met Gly Ile Lys His Cys Cys Tyr Ile Leu Tyr Phe Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Asp Val Glu Glu Phe
20 25 30

Leu Pro Ser Ala Asn Glu Thr Arg Arg Ser Leu Lys Ala Cys Glu Ala
35 40 45

His Asn Ile Ile Asp Lys Cys Trp Arg Cys Lys Ala Asp Trp Ala Asn
 50 55 60

Asn Arg Gln Ala Leu Ala Asp Cys Ala Gln Gly Phe Ala Lys Gly Thr
 65 70 75 80

Tyr Gly Gly Lys His Gly Asp Val Tyr Thr Val Thr Ser Asp Lys Asp
 85 90 95

Asp Asp Val Ala Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Ala Ala Ala
 100 105 110

Gln Asn Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Lys Arg Asn Met Val Ile His
 115 120 125

Leu Asn Gln Glu Leu Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg
 130 135 140

Gly Val Lys Val Asn Ile Val Asn Ala Gly Leu Thr Leu Met Asn Val
 145 150 155 160

Lys Asn Ile Ile Ile His Asn Ile Asn Ile His Asp Ile Lys Val Cys
 165 170 175

Pro Gly Gly Met Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Pro Ile Leu Arg Gln
 180 185 190

Gln Ser Asp Gly Asp Ala Ile Asn Val Ala Gly Ser Ser Gln Ile Trp
 195 200 205

Ile Asp His Cys Ser Leu Ser Lys Ala Ser Asp Gly Leu Leu Asp Ile
 210 215 220

Thr Leu Gly Ser Ser His Val Thr Val Ser Asn Cys Lys Phe Thr Gln
 225 230 235 240

His Gln Phe Val Leu Leu Leu Gly Ala Asp Asp Thr His Tyr Gln Asp
 245 250 255

Lys Gly Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Met Phe Thr Asp His Val
 260 265 270

Asp Gln Arg Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe Phe Gln Val Val Asn
275 280 285

Asn Asn Tyr Asp Arg Trp Gly Thr Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ser Ala
290 295 300

Pro Thr Ile Leu Ser Gln Gly Asn Arg Phe Phe Ala Pro Asp Asp Ile
305 310 315 320

Ile Lys Lys Asn Val Leu Ala Arg Thr Gly Thr Gly Asn Ala Glu Ser
325 330 335

Met Ser Trp Asn Trp Arg Thr Asp Arg Asp Leu Leu Glu Asn Gly Ala
340 345 350

Ile Phe Leu Pro Ser Gly Ser Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Lys
355 360 365

Ala Gly Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ala Val Leu Arg Leu Thr
370 375 380

Ser Ser Ala Gly Val Leu Ser Cys His Gln Gly Ala Pro Cys
385 390 395

<210> 125

<211> 396

<212> PRT

<213> *Ambrosia artemisiifolia*

<400> 125

Met Gly Ile Lys His Cys Cys Tyr Ile Leu Tyr Phe Thr Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Leu Leu Gln Pro Val Arg Ser Ala Glu Asp Leu Gln Glu Ile
20 25 30

Leu Pro Val Asn Glu Thr Arg Arg Leu Thr Thr Ser Gly Ala Tyr Asn
35 40 45

Ile Ile Asp Gly Cys Trp Arg Gly Lys Ala Asp Trp Ala Glu Asn Arg
50 55 60

Lys Ala Leu Ala Asp Cys Ala Gln Gly Phe Gly Lys Gly Thr Val Gly

5

10

65		70		75		80
Gly Lys Asp Gly Asp Ile Tyr Thr Val Thr Ser Glu Leu Asp Asp Asp	85			90		95
Val Ala Asn Pro Lys Glu Gly Thr Leu Arg Phe Gly Ala Ala Gln Asn	100		105			110
Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Glu Arg Asp Met Val Ile Arg Leu Asp	115		120			125
Lys Glu Met Val Val Asn Ser Asp Lys Thr Ile Asp Gly Arg Gly Ala	130		135			140
Lys Val Glu Ile Ile Asn Ala Gly Phe Thr Leu Asn Gly Val Lys Asn	145		150		155	160
Val Ile Ile His Asn Ile Asn Met His Asp Val Lys Val Asn Pro Gly	165		170			175
Gly Leu Ile Lys Ser Asn Asp Gly Pro Ala Ala Pro Arg Ala Gly Ser	180		185			190
Asp Gly Asp Ala Ile Ser Ile Ser Gly Ser Ser Gln Ile Trp Ile Asp	195		200			205
His Cys Ser Leu Ser Lys Ser Val Asp Gly Leu Val Asp Ala Lys Leu	210		215			220
Gly Thr Thr Arg Leu Thr Val Ser Asn Ser Leu Phe Thr Gln His Gln	225		230		235	240
Phe Val Leu Leu Phe Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly	245		250			255
Met Leu Ala Thr Val Ala Phe Asn Thr Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln	260		265			270
Arg Met Pro Arg Cys Arg His Gly Phe Phe Gln Val Val Asn Asn Asn	275		280			285
Tyr Asp Lys Trp Gly Ser Tyr Ala Ile Gly Gly Ser Ala Ser Pro Thr						

290

295

300

Ile Leu Ser Gln Gly Asn Arg Phe Cys Ala Pro Asp Glu Arg Ser Lys
305 310 315 320

Lys Asn Val Leu Gly Arg His Gly Glu Ala Ala Glu Ser Met Lys
325 330 335

Trp Asn Trp Arg Thr Asn Lys Asp Val Leu Glu Asn Gly Ala Ile Phe
340 345 350

Val Ala Ser Gly Val Asp Pro Val Leu Thr Pro Glu Gln Ser Ala Gly
355 360 365

Met Ile Pro Ala Glu Pro Gly Glu Ser Ala Leu Ser Leu Thr Ser Ser
370 375 380

Ala Gly Val Leu Ser Cys Gln Pro Gly Ala Pro Cys
385 390 395

<210> 126

<211> 373

<212> PRT

<213> *Cryptomeria japonica*

<400> 126

Met Asp Ser Pro Cys Leu Val Ala Leu Leu Val Phe Ser Phe Val Ile
1 5 10 15

Gly Ser Cys Phe Ser Asp Asn Pro Ile Asp Ser Cys Trp Arg Gly Asp
20 25 30

Ser Asn Trp Ala Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val Gly
35 40 45

Phe Gly Ser Ser Thr Met Gly Gly Lys Gly Gly Asp Leu Tyr Thr Val
50 55 60

Thr Asn Ser Asp Asp Asp Pro Val Asn Pro Pro Gly Thr Leu Arg Tyr
65 70 75 80

Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn Met
85 90 95

5

10

Asn	Ile	Lys	Leu	Lys	Met	Pro	Met	Tyr	Ile	Ala	Gly	Tyr	Lys	Thr	Phe	100	105	110	
Asp	Gly	Arg	Gly	Ala	Gln	Val	Tyr	Ile	Gly	Asn	Gly	Gly	Pro	Cys	Val	115	120	125	
Phe	Ile	Lys	Arg	Val	Ser	Asn	Val	Ile	Ile	His	Gly	Leu	Tyr	Leu	Tyr	130	135	140	
Gly	Cys	Ser	Thr	Ser	Val	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	Phe	145	150	155	160
Gly	Val	Glu	Pro	Val	His	Pro	Gln	Asp	Gly	Asp	Ala	Leu	Thr	Leu	Arg	165	170	175	
Thr	Ala	Thr	Asn	Ile	Trp	Ile	Asp	His	Asn	Ser	Phe	Ser	Asn	Ser	Ser	180	185	190	
Asp	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Thr	Leu	Thr	Ser	Thr	Gly	Val	Thr	Ile	Ser	195	200	205	
Asn	Asn	Leu	Phe	Phe	Asn	His	His	Lys	Val	Met	Ser	Leu	Gly	His	Asp	210	215	220	
Asp	Ala	Tyr	Ser	Asp	Asp	Lys	Ser	Met	Lys	Val	Thr	Val	Ala	Phe	Asn	225	230	235	240
Gln	Phe	Gly	Pro	Asn	Cys	Gly	Gln	Arg	Met	Pro	Arg	Ala	Arg	Tyr	Gly	245	250	255	
Leu	Val	His	Val	Ala	Asn	Asn	Asn	Tyr	Asp	Pro	Trp	Thr	Ile	Tyr	Ala	260	265	270	
Ile	Gly	Gly	Ser	Ser	Asn	Pro	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gly	Asn	Ser	Phe	275	280	285	
Thr	Ala	Pro	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Ile	Arg	Ile	Gly	290	295	300	
Cys	Lys	Thr	Ser	Ser	Ser	Cys	Ser	Asn	Trp	Val	Trp	Gln	Ser	Thr	Gln	305	310	315	320

Asp Val Phe Tyr Asn Gly Ala Tyr Phe Val Ser Ser Gly Lys Tyr Glu
325 330 335

Gly Gly Asn Ile Tyr Thr Lys Lys Glu Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly
340 345 350

Asn Ala Thr Pro His Leu Thr Gln Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys Ser
355 360 365

Leu Ser Lys Arg Cys
370

<210> 127

<211> 374

<212> PRT

<213> *Cryptomeria japonica*

<400> 127

Met Asp Ser Pro Cys Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Phe Val Ile
1 5 10 15

Gly Ser Cys Phe Ser Asp Asn Pro Ile Asp Ser Cys Trp Arg Gly Asp
20 25 30

Ser Asn Trp Ala Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val Gly
35 40 45

Phe Gly Ser Ser Thr Met Gly Gly Lys Gly Gly Asp Leu Tyr Thr Val
50 55 60

Thr Asn Ser Asp Asp Asp Pro Val Asn Pro Ala Pro Gly Thr Leu Arg
65 70 75 80

Tyr Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn
85 90 95

Met Asn Ile Lys Leu Lys Met Pro Met Tyr Ile Ala Gly Tyr Lys Thr
100 105 110

Phe Asp Gly Arg Gly Ala Gln Val Tyr Ile Gly Asn Gly Gly Pro Cys
115 120 125

Val	Phe	Ile	Lys	Arg	Val	Ser	Asn	Val	Ile	Ile	His	Gly	Leu	His	Leu	130	135	140	
Tyr	Gly	Cys	Ser	Thr	Ser	Val	Leu	Gly	Asn	Val	Leu	Ile	Asn	Glu	Ser	145	150	155	160
Phe	Gly	Val	Glu	Pro	Val	His	Pro	Gln	Asp	Gly	Asp	Ala	Leu	Thr	Leu	165	170	175	
Arg	Thr	Ala	Thr	Asn	Ile	Trp	Ile	Asp	His	Asn	Ser	Phe	Ser	Asn	Ser	180	185	190	
Ser	Asp	Gly	Leu	Val	Asp	Val	Thr	Leu	Ser	Ser	Thr	Gly	Val	Thr	Ile	195	200	205	
Ser	Asn	Asn	Leu	Phe	Phe	Asn	His	His	Lys	Val	Met	Leu	Leu	Gly	His	210	215	220	
Asp	Asp	Ala	Tyr	Ser	Asp	Asp	Lys	Ser	Met	Lys	Val	Thr	Val	Ala	Phe	225	230	235	240
Asn	Gln	Phe	Gly	Pro	Asn	Cys	Gly	Gln	Arg	Met	Pro	Arg	Ala	Arg	Tyr	245	250	255	
Gly	Leu	Val	His	Val	Ala	Asn	Asn	Asn	Tyr	Asp	Pro	Trp	Thr	Ile	Tyr	260	265	270	
Ala	Ile	Gly	Gly	Ser	Ser	Asn	Pro	Thr	Ile	Leu	Ser	Glu	Gly	Asn	Ser	275	280	285	
Phe	Thr	Ala	Pro	Asn	Glu	Ser	Tyr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Ile	Arg	Ile	290	295	300	
Gly	Cys	Lys	Thr	Ser	Ser	Ser	Cys	Ser	Asn	Trp	Val	Trp	Gln	Ser	Thr	305	310	315	320
Gln	Asp	Val	Phe	Tyr	Asn	Gly	Ala	Tyr	Phe	Val	Ser	Ser	Gly	Lys	Tyr	325	330	335	
Glu	Gly	Gly	Asn	Ile	Tyr	Thr	Lys	Lys	Glu	Ala	Phe	Asn	Val	Glu	Asn	340	345	350	

Gly Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys
 355 360 365

Ser Leu Ser Lys Arg Cys
 370

<210> 128
 <211> 514
 <212> PRT
 <213> *Cryptomeria japonica*

<400> 128

Met Ala Met Lys Leu Ile Ala Pro Met Ala Phe Leu Ala Met Gln Leu
 1 5 10 15

Ile Ile Met Ala Ala Ala Glu Asp Gln Ser Ala Gln Ile Met Leu Asp
 20 25 30

Ser Val Val Glu Lys Tyr Leu Arg Ser Asn Arg Ser Leu Arg Lys Val
 35 40 45

Glu His Ser Arg His Asp Ala Ile Asn Ile Phe Asn Val Glu Lys Tyr
 50 55 60

Gly Ala Val Gly Asp Gly Lys His Asp Cys Thr Glu Ala Phe Ser Thr
 65 70 75 80

Ala Trp Gln Ala Ala Cys Lys Asn Pro Ser Ala Met Leu Leu Val Pro
 85 90 95

Gly Ser Lys Lys Phe Val Val Asn Asn Leu Phe Phe Asn Gly Pro Cys
 100 105 110

Gln Pro His Phe Thr Phe Lys Val Asp Gly Ile Ile Ala Ala Tyr Gln
 115 120 125

Asn Pro Ala Ser Trp Lys Asn Asn Arg Ile Trp Leu Gln Phe Ala Lys
 130 135 140

Leu Thr Gly Phe Thr Leu Met Gly Lys Gly Val Ile Asp Gly Gln Gly
 145 150 155 160

Lys Gln Trp Trp Ala Gly Gln Cys Lys Trp Val Asn Gly Arg Glu Ile
 165 170 175
 Cys Asn Asp Arg Asp Arg Pro Thr Ala Ile Lys Phe Asp Phe Ser Thr
 180 185 190
 Gly Leu Ile Ile Gln Gly Leu Lys Leu Met Asn Ser Pro Glu Phe His
 195 200 205
 Leu Val Phe Gly Asn Cys Glu Gly Val Lys Ile Ile Gly Ile Ser Ile
 210 215 220
 Thr Ala Pro Arg Asp Ser Pro Asn Thr Asp Gly Ile Asp Ile Phe Ala
 225 230 235 240
 Ser Lys Asn Phe His Leu Gln Lys Asn Thr Ile Gly Thr Gly Asp Asp
 245 250 255
 Cys Val Ala Ile Gly Thr Gly Ser Ser Asn Ile Val Ile Glu Asp Leu
 260 265 270
 Ile Cys Gly Pro Gly His Gly Ile Ser Ile Gly Ser Leu Gly Arg Glu
 275 280 285
 Asn Ser Arg Ala Glu Val Ser Tyr Val His Val Asn Gly Ala Lys Phe
 290 295 300
 Ile Asp Thr Gln Asn Gly Leu Arg Ile Lys Thr Trp Gln Gly Gly Ser
 305 310 315 320
 Gly Met Ala Ser His Ile Ile Tyr Glu Asn Val Glu Met Ile Asn Ser
 325 330 335
 Glu Asn Pro Ile Leu Ile Asn Gln Phe Tyr Cys Thr Ser Ala Ser Ala
 340 345 350
 Cys Gln Asn Gln Arg Ser Ala Val Gln Ile Gln Asp Val Thr Tyr Lys
 355 360 365
 Asn Ile Arg Gly Thr Ser Ala Thr Ala Ala Ala Ile Gln Leu Lys Cys
 370 375 380

Ser Asp Ser Met Pro Cys Lys Asp Ile Lys Leu Ser Asp Ile Ser Leu
385 390 395 400

Lys Leu Thr Ser Gly Lys Ile Ala Ser Cys Leu Asn Asp Asn Ala Asn
405 410 415

Gly Tyr Phe Ser Gly His Val Ile Pro Ala Cys Lys Asn Leu Ser Pro
420 425 430

Ser Ala Lys Arg Lys Glu Ser Lys Ser His Lys His Pro Lys Thr Val
435 440 445

Met Val Glu Asn Met Arg Ala Tyr Asp Lys Gly Asn Arg Thr Arg Ile
450 455 460

Leu Leu Gly Ser Arg Pro Pro Asn Cys Thr Asn Lys Cys His Gly Cys
465 470 475 480

Ser Pro Cys Lys Ala Lys Leu Val Ile Val His Arg Ile Met Pro Gln
485 490 495

Glu Tyr Tyr Pro Gln Arg Trp Ile Cys Ser Cys His Gly Lys Ile Tyr
500 505 510

His Pro

<210> 129

<211> 514

<212> PRT

<213> *Cryptomeria japonica*

<400> 129

Met Ala Met Lys Phe Ile Ala Pro Met Ala Phe Val Ala Met Gln Leu
1 5 10 15

Ile Ile Met Ala Ala Ala Glu Asp Gln Ser Ala Gln Ile Met Leu Asp
20 25 30

Ser Asp Ile Glu Gln Tyr Leu Arg Ser Asn Arg Ser Leu Arg Lys Val
35 40 45

Glu His Ser Arg His Asp Ala Ile Asn Ile Phe Asn Val Glu Lys Tyr

50					55					60					
Gly 65	Ala	Val	Gly	Asp	Gly 70	Lys	His	Asp	Cys	Thr 75	Glu	Ala	Phe	Ser	Thr 80
Ala	Trp	Gln	Ala	Ala 85	Cys	Lys	Lys	Pro	Ser 90	Ala	Met	Leu	Leu	Val	Pro
Gly	Asn	Lys	Lys 100	Phe	Val	Val	Asn	Asn 105	Leu	Phe	Phe	Asn	Gly	Pro	Cys
Gln	Pro	His 115	Phe	Thr	Phe	Lys	Val 120	Asp	Gly	Ile	Ile	Ala	Ala	Tyr	Gln
Asn 130	Pro	Ala	Ser	Trp	Lys	Asn 135	Asn	Arg	Ile	Trp	Leu 140	Gln	Phe	Ala	Lys
Leu 145	Thr	Gly	Phe	Thr	Leu 150	Met	Gly	Lys	Gly	Val 155	Ile	Asp	Gly	Gln	Gly 160
Lys	Gln	Trp	Trp	Ala 165	Gly	Gln	Cys	Lys	Trp 170	Val	Asn	Gly	Arg	Glu	Ile 175
Cys	Asn	Asp	Arg	Asp 180	Arg	Pro	Thr	Ala 185	Ile	Lys	Phe	Asp	Phe	Ser	Thr 190
Gly	Leu	Ile 195	Ile	Gln	Gly	Leu	Lys 200	Leu	Met	Asn	Ser	Pro 205	Glu	Phe	His
Leu 210	Val	Phe	Gly	Asn	Cys	Glu 215	Gly	Val	Lys	Ile	Ile 220	Gly	Ile	Ser	Ile
Thr 225	Ala	Pro	Arg	Asp	Ser 230	Pro	Asn	Thr	Asp	Gly 235	Ile	Asp	Ile	Phe	Ala 240
Ser	Lys	Asn	Phe	His 245	Leu	Gln	Lys	Asn	Thr 250	Ile	Gly	Thr	Gly	Asp	Asp 255
Cys	Val	Ala	Ile 260	Gly	Thr	Gly	Ser	Ser 265	Asn	Ile	Val	Ile	Glu	Asp	Leu 270
Ile	Cys	Gly	Pro	Gly	His	Gly	Ile	Ser	Ile	Gly	Ser	Leu	Gly	Arg	Glu

275					280					285					
Asn	Ser	Arg	Ala	Glu	Val	Ser	Tyr	Val	His	Val	Asn	Gly	Ala	Lys	Phe
290						295					300				
Ile	Asp	Thr	Gln	Asn	Gly	Leu	Arg	Ile	Lys	Thr	Trp	Gln	Gly	Gly	Ser
305					310					315					320
Gly	Met	Ala	Ser	His	Ile	Ile	Tyr	Glu	Asn	Val	Glu	Met	Ile	Asn	Ser
				325					330					335	
Glu	Asn	Pro	Ile	Leu	Ile	Asn	Gln	Phe	Tyr	Cys	Thr	Ser	Ala	Ser	Ala
			340					345					350		
Cys	Gln	Asn	Gln	Arg	Ser	Ala	Val	Gln	Ile	Gln	Asp	Val	Thr	Tyr	Lys
		355					360					365			
Asn	Ile	Arg	Gly	Thr	Ser	Ala	Thr	Ala	Ala	Ala	Ile	Gln	Leu	Lys	Cys
370						375					380				
Ser	Asp	Ser	Met	Pro	Cys	Lys	Asp	Ile	Lys	Leu	Ser	Asp	Ile	Ser	Leu
385					390					395					400
Lys	Leu	Thr	Ser	Gly	Lys	Ile	Ala	Ser	Cys	Leu	Asn	Asp	Asn	Ala	Asn
				405					410					415	
Gly	Tyr	Phe	Ser	Gly	His	Val	Ile	Pro	Ala	Cys	Lys	Asn	Leu	Ser	Pro
			420					425					430		
Ser	Ala	Lys	Arg	Lys	Glu	Ser	Lys	Ser	His	Lys	His	Pro	Lys	Thr	Val
		435					440					445			
Met	Val	Lys	Asn	Met	Gly	Ala	Tyr	Asp	Lys	Gly	Asn	Arg	Thr	Arg	Ile
450					455						460				
Leu	Leu	Gly	Ser	Arg	Pro	Pro	Asn	Cys	Thr	Asn	Lys	Cys	His	Gly	Cys
465					470					475					480
Ser	Pro	Cys	Lys	Ala	Lys	Leu	Val	Ile	Val	His	Arg	Ile	Met	Pro	Gln
				485					490					495	
Glu	Tyr	Tyr	Pro	Gln	Arg	Trp	Met	Cys	Ser	Arg	His	Gly	Lys	Ile	Tyr

500

505

510

His Pro

<210> 130

<211> 373

<212> PRT

<213> *Cryptomeria japonica*

<400> 130

Met Asp Ser Pro Cys Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Phe Val Ile
1 5 10 15

Gly Ser Cys Phe Ser Asp Asn Pro Ile Asp Ser Cys Trp Arg Gly Asp
20 25 30

Ser Asn Trp Ala Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val Gly
35 40 45

Phe Gly Ser Ser Thr Met Gly Gly Lys Gly Gly Asp Leu Tyr Thr Val
50 55 60

Thr Asn Ser Asp Asp Asp Pro Val Asn Pro Pro Gly Thr Leu Arg Tyr
65 70 75 80

Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn Met
85 90 95

Asn Ile Lys Leu Lys Met Pro Met Tyr Ile Ala Gly Tyr Lys Thr Phe
100 105 110

Asp Gly Arg Gly Ala Gln Val Tyr Ile Gly Asn Gly Gly Pro Cys Val
115 120 125

Phe Ile Lys Arg Val Ser Asn Val Ile Ile His Gly Leu His Leu Tyr
130 135 140

Gly Cys Ser Thr Ser Val Leu Gly Asn Val Leu Ile Asn Glu Ser Phe
145 150 155 160

Gly Val Glu Pro Val His Pro Gln Asp Gly Asp Ala Leu Thr Leu Arg
165 170 175

5

10

Thr Ala Thr Asn Ile Trp Ile Asp His Asn Ser Phe Ser Asn Ser Ser
 180 185 190
 Asp Gly Leu Val Asp Val Thr Leu Ser Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser
 195 200 205
 Asn Asn Leu Phe Phe Asn His His Lys Val Met Leu Leu Gly His Asp
 210 215 220
 Asp Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn
 225 230 235 240
 Gln Phe Gly Pro Asn Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly
 245 250 255
 Leu Val His Val Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr Ala
 260 265 270
 Ile Gly Gly Ser Ser Asn Pro Thr Ile Leu Ser Glu Gly Asn Ser Phe
 275 280 285
 Thr Ala Pro Asn Glu Ser Tyr Lys Lys Gln Val Thr Ile Arg Ile Gly
 290 295 300
 Cys Lys Thr Ser Ser Ser Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr Gln
 305 310 315 320
 Asp Val Phe Tyr Asn Gly Ala Tyr Phe Val Ser Ser Gly Lys Tyr Glu
 325 330 335
 Gly Gly Asn Ile Tyr Thr Lys Lys Glu Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly
 340 345 350
 Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys Ser
 355 360 365
 Leu Ser Lys Arg Cys
 370

<210> 131
 <211> 374
 <212> PRT
 <213> *Cryptomeria japonica*

<400> 131

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

Ser Asn Asn Leu Phe Phe Asn His His Lys Val Met Ser Leu Gly His
210 215 220

Asp Asp Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe
225 230 235 240

Asn Gln Phe Gly Pro Asn Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr
245 250 255

Gly Leu Val His Val Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr
260 265 270

Ala Ile Gly Gly Ser Ser Asn Pro Thr Ile Leu Ser Glu Gly Asn Ser
275 280 285

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

Gly Cys Lys Thr Ser Ser Ser Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr
305 310 315 320

Gln Asp Val Phe Tyr Asn Gly Ala Tyr Phe Val Ser Ser Gly Lys Tyr
325 330 335

Glu Gly Gly Asn Ile Tyr Thr Lys Lys Glu Ala Phe Asn Val Glu Asn
340 345 350

Gly Asn Ala Thr Pro His Leu Thr Gln Asn Ala Gly Val Leu Thr Cys
355 360 365

Ser Leu Ser Lys Arg Cys
370

<210> 132

<211> 174

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 132

Met Lys Thr Leu Leu Leu Thr Ile Gly Phe Ser Leu Ile Ala Ile Leu
1 5 10 15

Gln Ala Gln Asp Thr Pro Ala Leu Gly Lys Asp Thr Val Ala Val Ser
20 25 30

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

Lys Pro Asp Ser Val Thr Pro Met Ile Leu Lys Ala Gln Lys Gly Gly
50 55 60

Asn Leu Glu Ala Lys Ile Thr Met Leu Thr Asn Gly Gln Cys Gln Asn
65 70 75 80

Ile Thr Val Val Leu His Lys Thr Ser Glu Pro Gly Lys Tyr Thr Ala
85 90 95

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

His Tyr Ile Leu Tyr Cys Glu Gly Glu Leu His Gly Arg Gln Ile Arg
115 120 125

Met Ala Lys Leu Leu Gly Arg Asp Pro Glu Gln Ser Gln Glu Ala Leu
130 135 140

Glu Asp Phe Arg Glu Phe Ser Arg Ala Lys Gly Leu Asn Gln Glu Ile
145 150 155 160

Leu Glu Leu Ala Gln Ser Glu Thr Cys Ser Pro Gly Gly Gln
165 170

<210> 133

<211> 24

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 133

Glu Ala Tyr Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu His Phe Arg Gly Leu Val Leu
20

<210> 134

<211> 265

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 134

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

Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys
 210 215 220

Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Val Glu Val Ser Arg Lys
 225 230 235 240

Leu Gly Lys Val Gly Thr Lys Cys Cys Lys Lys Pro Glu Ser Glu Arg
 245 250 255

Met Ser Cys Ala Asp Asp Phe Leu Ser
 260 265

<210> 135

<211> 180

<212> PRT

<213> *Canis familiaris*

<400> 135

Met Gln Leu Leu Leu Leu Thr Val Gly Leu Ala Leu Ile Cys Gly Leu
 1 5 10 15

Gln Ala Gln Glu Gly Asn His Glu Glu Pro Gln Gly Gly Leu Glu Glu
 20 25 30

Leu Ser Gly Arg Trp His Ser Val Ala Leu Ala Ser Asn Lys Ser Asp
 35 40 45

Leu Ile Lys Pro Trp Gly His Phe Arg Val Phe Ile His Ser Met Ser
 50 55 60

Ala Lys Asp Gly Asn Leu His Gly Asp Ile Leu Ile Pro Gln Asp Gly
 65 70 75 80

Gln Cys Glu Lys Val Ser Leu Thr Ala Phe Lys Thr Ala Thr Ser Asn
 85 90 95

Lys Phe Asp Leu Glu Tyr Trp Gly His Asn Asp Leu Tyr Leu Ala Glu
 100 105 110

Val Asp Pro Lys Ser Tyr Leu Ile Leu Tyr Met Ile Asn Gln Tyr Asn
 115 120 125

Asp Asp Thr Ser Leu Val Ala His Leu Met Val Arg Asp Leu Ser Arg
130 135 140

Gln Gln Asp Phe Leu Pro Ala Phe Glu Ser Val Cys Glu Asp Ile Gly
145 150 155 160

Leu His Lys Asp Gln Ile Val Val Leu Ser Asp Asp Asp Arg Cys Gln
165 170 175

Gly Ser Arg Asp
180

<210> 136

<211> 187

<212> PRT

<213> *Equus caballus*

<400> 136

Met Lys Leu Leu Leu Leu Cys Leu Gly Leu Ile Leu Val Cys Ala Gln
1 5 10 15

Gln Glu Glu Asn Ser Asp Val Ala Ile Arg Asn Phe Asp Ile Ser Lys
20 25 30

Ile Ser Gly Glu Trp Tyr Ser Ile Phe Leu Ala Ser Asp Val Lys Glu
35 40 45

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

Ala Leu Asp Asn Ser Ser Leu Tyr Ala Glu Tyr Gln Thr Lys Val Asn
65 70 75 80

Gly Glu Cys Thr Glu Phe Pro Met Val Phe Asp Lys Thr Glu Glu Asp
85 90 95

Gly Val Tyr Ser Leu Asn Tyr Asp Gly Tyr Asn Val Phe Arg Ile Ser
100 105 110

Glu Phe Glu Asn Asp Glu His Ile Ile Leu Tyr Leu Val Asn Phe Asp
115 120 125

Lys Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro Asp
130 135 140

Val Ser Pro Glu Ile Lys Glu Glu Phe Val Lys Ile Val Gln Lys Arg
145 150 155 160

Gly Ile Val Lys Glu Asn Ile Ile Asp Leu Thr Lys Ile Asp Arg Cys
165 170 175

Phe Gln Leu Arg Gly Asn Gly Val Ala Gln Ala
180 185

<210> 137
<211> 29
<212> PRT
<213> *Equus caballus*

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa = aminoácido desconocido

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (28)..(28)
<223> Xaa = aminoácido desconocido

<400> 137

Ser Gln Xaa Pro Gln Ser Glu Thr Asp Tyr Ser Gln Leu Ser Gly Glu
1 5 10 15

Trp Asn Thr Ile Tyr Gly Ala Ala Ser Asn Ile Xaa Lys
20 25

<210> 138
<211> 211
<212> PRT
<213> *Euroglyphus maynei*

<400> 138

Thr Tyr Ala Cys Ser Ile Asn Ser Val Ser Leu Pro Ser Glu Leu Asp
1 5 10 15

Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys
20 25 30

Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ser Thr Glu Ser Ala Tyr
35 40 45

Leu Ala Tyr Arg Asn Met Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val
50 55 60

Asp Cys Ala Ser Gln Asn Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ile Glu Tyr Ile Gln Gln Asn Gly Val Val Gln Glu His Tyr Tyr Pro
85 90 95

Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys His Arg Pro Asn Ala Gln Arg Tyr
100 105 110

Gly Leu Lys Asn Tyr Cys Gln Ile Ser Pro Pro Asp Ser Asn Lys Ile
115 120 125

Arg Gln Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Val Ala Val Ile Ile Gly
130 135 140

Ile Lys Asp Leu Asn Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Met
145 150 155 160

Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val
165 170 175

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

Trp Asp Thr Thr Trp Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe Ala Ala Asn
195 200 205

Ile Asn Leu
210

<210> 139

<211> 211

<212> PRT

<213> *Euroglyphus maynei*

<400> 139

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

<210> 140

<211> 211

<212> PRT

<213> *Euroglyphus maynei*

<400> 140

Glu Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp
1 5 10 15

Leu Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys
20 25 30

Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr
35 40 45

Leu Ala Tyr Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val
50 55 60

Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ile Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg
85 90 95

Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe
100 105 110

Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile
115 120 125

Arg Glu Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly
130 135 140

Ile Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Ile
145 150 155 160

Gln Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val
165 170 175

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

Trp Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe Ala Ala Asn

195

200

205

Ile Asp Leu
210

5

<210> 141
<211> 212
<212> PRT
<213> *Euroglyphus maynei*
<400> 141

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

<210> 142
 <211> 307
 <212> PRT
 <213> *Poa pratensis*

5

<400> 142

```

Met Ala Val Gln Lys Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Val Ala Leu Val
1          5          10          15

Val Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Leu Ser Tyr Gly Ala Pro
          20          25          30

Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Ala
          35          40          45

Gly Ala Ala Pro Lys Ala Thr Thr Asp Glu Gln Lys Met Ile Glu Lys
50          55          60

Ile Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Gly Gly Val Pro
65          70          75          80

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser
          85          90          95

Asn Lys Ala Phe Ala Glu Ala Leu Ser Thr Glu Pro Lys Gly Ala Ala
          100          105          110

Val Asp Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala Ala Tyr
          115          120          125

Lys Leu Ala Tyr Lys Ser Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr
130          135          140

```

Asp Asp Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly
145 150 155 160

Thr Leu Glu Val His Gly Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val Lys Ala
165 170 175

Thr Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp Lys Val Asp Ala Ala Phe
180 185 190

Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe
195 200 205

Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile Lys Ala Ser Thr Gly
210 215 220

Gly Ala Tyr Gln Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala Ala Val
225 230 235 240

Lys Gln Ser Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Ala Val Lys Tyr
245 250 255

Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met Ser Gln
260 265 270

Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Ala Thr Gly Thr Ala Thr
275 280 285

Ala Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Gly
290 295 300

Tyr Lys Val
305

<210> 143
<211> 333
<212> PRT
<213> *Poa pratensis*

<400> 143

Met Ala Val His Gln Tyr Thr Val Ala Leu Phe Leu Ala Val Ala Leu
1 5 10 15

Val Ala Gly Pro Ala Ala Ser Tyr Ala Ala Asp Val Gly Tyr Gly Ala
 20 25 30

Pro Ala Thr Leu Ala Thr Pro Ala Thr Pro Ala Ala Pro Ala Ala Gly
 35 40 45

Tyr Thr Pro Ala Ala Pro Ala Gly Ala Ala Pro Lys Ala Thr Thr Asp
 50 55 60

Glu Gln Lys Leu Ile Glu Lys Ile Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Val
 65 70 75 80

Ala Ala Ala Ala Gly Val Pro Ala Val Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Val
 85 90 95

Ala Thr Phe Gly Thr Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Ala Leu Ser
 100 105 110

Thr Glu Pro Lys Gly Ala Ala Ala Ala Ser Ser Asn Ala Val Leu Thr
 115 120 125

Ser Lys Leu Asp Ala Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Ser Ala Glu Gly
 130 135 140

Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu
 145 150 155 160

Ala Leu Arg Ile Ile Ala Gly Thr Leu Glu Val His Ala Val Lys Pro
 165 170 175

Ala Gly Glu Glu Val Lys Ala Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile
 180 185 190

Asp Lys Val Asp Ala Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala
 195 200 205

Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp
 210 215 220

Ala Ile Lys Ala Ser Thr Gly Gly Ala Tyr Gln Ser Tyr Lys Phe Ile
 225 230 235 240

Pro Ala Leu Glu Ala Ala Val Lys Gln Ser Tyr Ala Ala Thr Val Ala
245 250 255

Thr Ala Pro Ala Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys
260 265 270

Ala Ile Thr Ala Met Ser Gln Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala
275 280 285

Ala Val Thr Ala Thr Ala Thr Gly Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala
290 295 300

Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala Gly Gly Tyr Lys
305 310 315 320

Thr Gly Ala Ala Thr Pro Thr Ala Gly Gly Tyr Lys Val
325 330

<210> 144

<211> 373

<212> PRT

<213> *Poa pratensis*

<400> 144

Met Asp Lys Ala Asn Gly Ala Tyr Lys Thr Ala Leu Lys Ala Ala Ser
1 5 10 15

Ala Val Ala Pro Ala Glu Lys Phe Pro Val Phe Gln Ala Thr Phe Asp
20 25 30

Lys Asn Leu Lys Glu Gly Leu Ser Gly Pro Asp Ala Val Gly Phe Ala
35 40 45

Lys Lys Leu Asp Ala Phe Ile Gln Thr Ser Tyr Leu Ser Thr Lys Ala
50 55 60

Ala Glu Pro Lys Glu Lys Phe Asp Leu Phe Val Leu Ser Leu Thr Glu
65 70 75 80

Val Leu Arg Phe Met Ala Gly Ala Val Lys Ala Pro Pro Ala Ser Lys
85 90 95

Phe Pro Ala Lys Pro Ala Pro Lys Val Ala Ala Tyr Thr Pro Ala Ala

5

10

100	105	110
Pro Ala Gly Ala Ala Pro Lys Ala Thr Thr Asp Glu Gln Lys Leu Ile 115 120 125		
Glu Lys Ile Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Gly 130 135 140		
Val Pro Ala Ala Ser Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala 145 150 155 160		
Ala Ser Asn Lys Ala Phe Ala Glu Ala Leu Ser Thr Glu Pro Lys Gly 165 170 175		
Ala Ala Val Ala Ser Ser Lys Ala Val Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala 180 185 190		
Ala Tyr Lys Leu Ala Tyr Lys Ser Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala 195 200 205		
Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile Ile 210 215 220		
Ala Gly Thr Leu Glu Val His Gly Val Lys Pro Ala Ala Glu Glu Val 225 230 235 240		
Lys Ala Ile Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp Lys Val Asp Ala 245 250 255		
Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp 260 265 270		
Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asp Ala Ile Lys Ala Ser 275 280 285		
Thr Gly Gly Ala Tyr Gln Ser Tyr Lys Phe Ile Pro Ala Leu Glu Ala 290 295 300		
Ala Val Lys Gln Ser Tyr Ala Ala Thr Val Ala Thr Ala Pro Ala Val 305 310 315 320		
Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys Lys Ala Ile Thr Ala Met		

325

330

335

Ser Gln Ala Gln Lys Ala Ala Lys Pro Ala Ala Ala Val Thr Gly Thr
 340 345 350

Ala Thr Ser Ala Val Gly Ala Ala Thr Gly Ala Ala Thr Ala Ala Ala
 355 360 365

Gly Gly Tyr Lys Val
 370

<210> 145

<211> 685

<212> PRT

<213> *Periplaneta americana*

<400> 145

Met Lys Thr Ala Leu Val Phe Ala Ala Val Val Ala Phe Val Ala Ala
 1 5 10 15

Arg Phe Pro Asp His Lys Asp Tyr Lys Gln Leu Ala Asp Lys Gln Phe
 20 25 30

Leu Ala Lys Gln Arg Asp Val Leu Arg Leu Phe His Arg Val His Gln
 35 40 45

His Asn Ile Leu Asn Asp Gln Val Glu Val Gly Ile Pro Met Thr Ser
 50 55 60

Lys Gln Thr Ser Ala Thr Thr Val Pro Pro Ser Gly Glu Ala Val His
 65 70 75 80

Gly Val Leu Gln Glu Gly His Ala Arg Pro Arg Gly Glu Pro Phe Ser
 85 90 95

Val Asn Tyr Glu Lys His Arg Glu Gln Ala Ile Met Leu Tyr Asp Leu
 100 105 110

Leu Tyr Phe Ala Asn Asp Tyr Asp Thr Phe Tyr Lys Thr Ala Cys Trp
 115 120 125

Ala Arg Asp Arg Val Asn Glu Gly Met Phe Met Tyr Ser Phe Ser Ile
 130 135 140

5

10

Ala	Val	Phe	His	Arg	Asp	Asp	Met	Gln	Gly	Val	Met	Leu	Pro	Pro	Pro	145	150	155	160
Tyr	Glu	Val	Tyr	Pro	Tyr	Leu	Phe	Val	Asp	His	Asp	Val	Ile	His	Met	165	170		175
Ala	Gln	Lys	Tyr	Trp	Met	Lys	Asn	Ala	Gly	Ser	Gly	Glu	His	His	Ser	180	185		190
His	Val	Ile	Pro	Val	Asn	Phe	Thr	Leu	Arg	Thr	Gln	Asp	His	Leu	Leu	195	200		205
Ala	Tyr	Phe	Thr	Ser	Asp	Val	Asn	Leu	Asn	Ala	Phe	Asn	Thr	Tyr	Tyr	210	215		220
Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Pro	Ser	Trp	Tyr	Asn	Thr	Thr	Leu	Tyr	Gly	His	Asn	225	230		235
Ile	Asp	Arg	Arg	Gly	Glu	Gln	Phe	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Lys	Gln	Ile	Tyr	245	250		255
Ala	Arg	Tyr	Phe	Leu	Glu	Arg	Leu	Ser	Asn	Asp	Leu	Pro	Asp	Val	Tyr	260	265		270
Pro	Phe	Tyr	Tyr	Ser	Lys	Pro	Val	Lys	Ser	Ala	Tyr	Asn	Pro	Asn	Leu	275	280		285
Arg	Tyr	His	Asn	Gly	Glu	Glu	Met	Pro	Val	Arg	Pro	Ser	Asn	Met	Tyr	290	295		300
Val	Thr	Asn	Phe	Asp	Leu	Tyr	Tyr	Ile	Ala	Asp	Ile	Lys	Asn	Tyr	Glu	305	310		315
Lys	Arg	Val	Glu	Asp	Ala	Ile	Asp	Phe	Gly	Tyr	Ala	Phe	Asp	Glu	His	325	330		335
Met	Lys	Pro	His	Ser	Leu	Tyr	His	Asp	Val	His	Gly	Met	Glu	Tyr	Leu	340	345		350
Ala	Asp	Met	Ile	Glu	Gly	Asn	Met	Asp	Ser	Pro	Asn	Phe	Tyr	Phe	Tyr	355	360		365

Gly Ser Ile Tyr His Met Tyr His Ser Met Ile Gly His Ile Val Asp
 370 375 380
 Pro Tyr His Lys Met Gly Leu Ala Pro Ser Leu Glu His Pro Glu Thr
 385 390 395 400
 Val Leu Arg Asp Pro Val Phe Tyr Gln Leu Trp Lys Arg Val Asp His
 405 410 415
 Leu Phe Gln Lys Tyr Lys Asn Arg Leu Pro Arg Tyr Thr His Asp Glu
 420 425 430
 Leu Ala Phe Glu Gly Val Lys Val Glu Asn Val Asp Val Gly Lys Leu
 435 440 445
 Tyr Thr Tyr Phe Glu Gln Tyr Asp Met Ser Leu Asp Met Ala Val Tyr
 450 455 460
 Val Asn Asn Val Asp Gln Ile Ser Asn Val Asp Val Gln Leu Ala Val
 465 470 475 480
 Arg Leu Asn His Lys Pro Phe Thr Tyr Asn Ile Glu Val Ser Ser Asp
 485 490 495
 Lys Ala Gln Asp Val Tyr Val Ala Val Phe Leu Gly Pro Lys Tyr Asp
 500 505 510
 Tyr Leu Gly Arg Glu Tyr Asp Leu Asn Asp Arg Arg His Tyr Phe Val
 515 520 525
 Glu Met Asp Arg Phe Pro Tyr His Val Gly Ala Gly Lys Thr Val Ile
 530 535 540
 Glu Arg Asn Ser His Asp Ser Asn Ile Ile Ala Pro Glu Arg Asp Ser
 545 550 555 560
 Tyr Arg Thr Phe Tyr Lys Lys Val Gln Glu Ala Tyr Glu Gly Lys Ser
 565 570 575
 Gln Tyr Tyr Val Asp Lys Gly His Asn Tyr Cys Gly Tyr Pro Glu Asn
 580 585 590

Leu Leu Ile Pro Lys Gly Lys Lys Gly Gly Gln Ala Tyr Thr Phe Tyr
595 600 605

Val Ile Val Thr Pro Tyr Val Lys Gln Asp Glu His Asp Phe Glu Pro
610 615 620

Tyr Asn Tyr Lys Ala Phe Ser Tyr Cys Gly Val Gly Ser Glu Arg Lys
625 630 635 640

Tyr Pro Asp Asn Lys Pro Leu Gly Tyr Pro Phe Asp Arg Lys Ile Tyr
645 650 655

Ser Asn Asp Phe Tyr Thr Pro Asn Met Tyr Phe Lys Asp Val Ile Ile
660 665 670

Phe His Lys Lys Tyr Asp Glu Val Gly Val Gln Gly His
675 680 685

<210> 146

<211> 446

<212> PRT

<213> *Periplaneta americana*

5

<400> 146

Ile Asn Glu Ile His Ser Ile Ile Gly Leu Pro Pro Phe Val Pro Pro
1 5 10 15

Ser Arg Arg His Ala Arg Arg Gly Val Gly Ile Asn Gly Leu Ile Asp
20 25 30

Asp Val Ile Ala Ile Leu Pro Val Asp Glu Leu Lys Ala Leu Phe Gln
35 40 45

Glu Lys Leu Glu Thr Ser Pro Asp Phe Lys Ala Leu Tyr Asp Ala Ile
50 55 60

Arg Ser Pro Glu Phe Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Asn Ala Met Gln
65 70 75 80

Arg Ser Glu His His Gln Asn Leu Arg Asp Lys Gly Val Asp Val Asp
85 90 95

His Phe Ile Gln Leu Ile Arg Ala Leu Phe Gly Leu Ser Arg Ala Ala
 100 105 110

Arg Asn Leu Gln Asp Asp Leu Asn Asp Phe Leu His Ser Leu Glu Pro
 115 120 125

Ile Ser Pro Arg His Arg His Gly Leu Pro Arg Gln Arg Arg Arg Ser
 130 135 140

Ala Arg Val Ser Ala Tyr Leu His Ala Asp Asp Phe His Lys Ile Ile
 145 150 155 160

Thr Thr Ile Glu Ala Leu Pro Glu Phe Ala Asn Phe Tyr Asn Phe Leu
 165 170 175

Lys Glu His Gly Leu Asp Val Val Asp Tyr Ile Asn Glu Ile His Ser
 180 185 190

Ile Ile Gly Leu Pro Pro Phe Val Pro Pro Ser Arg Arg His Ala Arg
 195 200 205

Arg Gly Val Gly Ile Asn Gly Leu Ile Asp Asp Val Ile Ala Ile Leu
 210 215 220

Pro Val Asp Glu Leu Lys Ala Leu Phe Gln Glu Lys Leu Glu Thr Ser
 225 230 235 240

Pro Asp Phe Lys Ala Leu Tyr Asp Ala Ile Arg Ser Pro Glu Phe Gln
 245 250 255

Ser Ile Ile Ser Thr Leu Asn Ala Met Pro Glu Tyr Gln Glu Leu Leu
 260 265 270

Gln Asn Leu Arg Asp Lys Gly Val Asp Val Asp His Phe Ile Arg Val
 275 280 285

Asp Gln Gly Thr Leu Arg Thr Leu Ser Ser Gly Gln Arg Asn Leu Gln
 290 295 300

Asp Asp Leu Asn Asp Phe Leu Ala Leu Ile Pro Thr Asp Gln Ile Leu
 305 310 315 320

Ala Ile Ala Met Asp Tyr Leu Ala Asn Asp Ala Glu Val Gln Glu Leu
325 330 335

Val Ala Tyr Leu Gln Ser Asp Asp Phe His Lys Ile Ile Thr Thr Ile
340 345 350

Glu Ala Leu Pro Glu Phe Ala Asn Phe Tyr Asn Phe Leu Lys Glu His
355 360 365

Gly Leu Asp Val Val Asp Tyr Ile Asn Glu Ile His Ser Ile Ile Gly
370 375 380

Leu Pro Pro Phe Val Pro Pro Ser Gln Arg His Ala Arg Arg Gly Val
385 390 395 400

Gly Ile Asn Gly Leu Ile Asp Asp Val Ile Ala Ile Leu Pro Val Asp
405 410 415

Glu Leu Lys Ala Leu Phe Gln Glu Lys Leu Glu Thr Ser Pro Asp Phe
420 425 430

Lys Ala Leu Tyr Asp Ala Ile Asp Leu Arg Ser Ser Arg Ala
435 440 445

<210> 147

<211> 352

<212> PRT

<213> *Blattella germanica*

<400> 147

Met Ile Gly Leu Lys Leu Val Thr Val Leu Phe Ala Val Ala Thr Ile
1 5 10 15

Thr His Ala Ala Glu Leu Gln Arg Val Pro Leu Tyr Lys Leu Val His
20 25 30

Val Phe Ile Asn Thr Gln Tyr Ala Gly Ile Thr Lys Ile Gly Asn Gln
35 40 45

Asn Phe Leu Thr Val Phe Asp Ser Thr Ser Cys Asn Val Val Val Ala
50 55 60

5

10

Ser Gln Glu Cys Val Gly Gly Ala Cys Val Cys Pro Asn Leu Gln Lys
 65 70 75 80
 Tyr Glu Lys Leu Lys Pro Lys Tyr Ile Ser Asp Gly Asn Val Gln Val
 85 90 95
 Lys Phe Phe Asp Thr Gly Ser Ala Val Gly Arg Gly Ile Glu Asp Ser
 100 105 110
 Leu Thr Ile Ser Asn Leu Thr Thr Ser Gln Gln Asp Ile Val Leu Ala
 115 120 125
 Asp Glu Leu Ser Gln Glu Val Cys Ile Leu Ser Ala Asp Val Val Val
 130 135 140
 Gly Ile Ala Ala Pro Gly Cys Pro Asn Ala Leu Lys Gly Lys Thr Val
 145 150 155 160
 Leu Glu Asn Phe Val Glu Glu Asn Leu Ile Ala Pro Val Phe Ser Ile
 165 170 175
 His His Ala Arg Phe Gln Asp Gly Glu His Phe Gly Glu Ile Ile Phe
 180 185 190
 Gly Gly Ser Asp Trp Lys Tyr Val Asp Gly Glu Phe Thr Tyr Val Pro
 195 200 205
 Leu Val Gly Asp Asp Ser Trp Lys Phe Arg Leu Asp Gly Val Lys Ile
 210 215 220
 Gly Asp Thr Thr Val Ala Pro Ala Gly Thr Gln Ala Ile Ile Asp Thr
 225 230 235 240
 Ser Lys Ala Ile Ile Val Gly Pro Lys Ala Tyr Val Asn Pro Ile Asn
 245 250 255
 Glu Ala Ile Gly Cys Val Val Glu Lys Thr Thr Thr Arg Arg Ile Cys
 260 265 270
 Lys Leu Asp Cys Ser Lys Ile Pro Ser Leu Pro Asp Val Thr Phe Val
 275 280 285

Ile Asn Gly Arg Asn Phe Asn Ile Ser Ser Gln Tyr Tyr Ile Gln Gln
 290 295 300

Asn Gly Asn Leu Cys Tyr Ser Gly Phe Gln Pro Cys Gly His Ser Asp
 305 310 315 320

His Phe Phe Ile Gly Asp Phe Phe Val Asp His Tyr Tyr Ser Glu Phe
 325 330 335

Asn Trp Glu Asn Lys Thr Met Gly Phe Gly Arg Ser Val Glu Ser Val
 340 345 350

<210> 148

<211> 182

<212> PRT

<213> *Blattella germanica*

<400> 148

Ala Val Leu Ala Leu Cys Ala Thr Asp Thr Leu Ala Asn Glu Asp Cys
1 5 10 15

Phe Arg His Glu Ser Leu Val Pro Asn Leu Asp Tyr Glu Arg Phe Arg
20 25 30

Gly Ser Trp Ile Ile Ala Ala Gly Thr Ser Glu Ala Leu Thr Gln Tyr
35 40 45

Lys Cys Trp Ile Asp Arg Phe Ser Tyr Asp Asp Ala Leu Val Ser Lys
50 55 60

Tyr Thr Asp Ser Gln Gly Lys Asn Arg Thr Thr Ile Arg Gly Arg Thr
65 70 75 80

Lys Phe Glu Gly Asn Lys Phe Thr Ile Asp Tyr Asn Asp Lys Gly Lys
85 90 95

Ala Phe Ser Ala Pro Tyr Ser Val Leu Ala Thr Asp Tyr Glu Asn Tyr
100 105 110

Ala Ile Val Glu Gly Cys Pro Ala Ala Ala Asn Gly His Val Ile Tyr
115 120 125

Val Gln Ile Arg Phe Ser Val Arg Arg Phe His Pro Lys Leu Gly Asp

130

135

140

Lys Glu Met Ile Gln His Tyr Thr Leu Asp Gln Val Asn Gln His Lys
145 150 155 160

Lys Ala Ile Glu Glu Asp Leu Lys His Phe Asn Leu Lys Tyr Glu Asp
165 170 175

Leu His Ser Thr Cys His
180

<210> 149

<211> 200

<212> PRT

<213> *Blattella germanica*

<400> 149

Tyr Lys Leu Thr Tyr Cys Pro Val Lys Ala Leu Gly Glu Pro Ile Arg
1 5 10 15

Phe Leu Leu Ser Tyr Gly Glu Lys Asp Phe Glu Asp Tyr Arg Phe Gln
20 25 30

Glu Gly Asp Trp Pro Asn Leu Lys Pro Ser Met Pro Phe Gly Lys Thr
35 40 45

Pro Val Leu Glu Ile Asp Gly Lys Gln Thr His Gln Ser Val Ala Ile
50 55 60

Ser Arg Tyr Leu Gly Lys Gln Phe Gly Leu Ser Gly Lys Asp Asp Trp
65 70 75 80

Glu Asn Leu Glu Ile Asp Met Ile Val Asp Thr Ile Ser Asp Phe Arg
85 90 95

Ala Ala Ile Ala Asn Tyr His Tyr Asp Ala Asp Glu Asn Ser Lys Gln
100 105 110

Lys Lys Trp Asp Pro Leu Lys Lys Glu Thr Ile Pro Tyr Tyr Thr Lys
115 120 125

Lys Phe Asp Glu Val Val Lys Ala Asn Gly Gly Tyr Leu Ala Ala Gly
130 135 140

Lys Leu Thr Trp Ala Asp Phe Tyr Phe Val Ala Ile Leu Asp Tyr Leu
145 150 155 160

Asn His Met Ala Lys Glu Asp Leu Val Ala Asn Gln Pro Asn Leu Lys
165 170 175

Ala Leu Arg Glu Lys Val Leu Gly Leu Pro Ala Ile Lys Ala Trp Val
180 185 190

Ala Lys Arg Pro Pro Thr Asp Leu
195 200

<210> 150

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial

<220>

<223> péptido sintético

<400> 150

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

Ser Lys

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

- 5 (i) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW03B (RDLENGAIFLPSG; SEC ID N°: 9), RGW03A (DVFENGAIFVPSG; SEC ID N°: 8) o RGW03 (KDLENGAIFVTSG; SEC ID N°: 7) o una variante de los mismos;
- (ii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW01 (GMIKSNDGPPI; SEC ID N°: 1), RGW01A (GLIKSHDGPPIV; SEC ID N°: 2) o RGW01B (GLIKSNDGPAA; SEC ID N°: 3) o una variante de los mismos;
- 10 (iii) al menos un polipéptido original seleccionado entre RGW04 (KAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 10) o RGW04A (SAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 11) o una variante de los mismos; y
- (iv) opcionalmente al menos un polipéptido original seleccionado entre cualquiera de SEC ID N°: 4-6 y 12-31 o una variante de los mismos;

15 en la que dichas variantes de (i) a (iv) son:

(a) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en:

- 20 - la secuencia de péptido original equivalente; o
- una secuencia homóloga que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con la secuencia de péptido original equivalente, secuencia que es capaz de inducir inmunotolerancia en un individuo a la secuencia de péptido original equivalente, o

25 (b) un polipéptido de 9 a 20 aminoácidos de longitud que comprende una región que consiste en una secuencia que representa:

- un fragmento de al menos 9 aminoácidos contiguos de la secuencia peptídica original equivalente; o
- un homólogo de dicho fragmento que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con dichos al menos 9 aminoácidos contiguos de la secuencia peptídica original equivalente,

30 secuencia que es capaz de inducir inmunotolerancia en un individuo a la secuencia peptídica original equivalente, para su uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

2. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición:

- 35 a) es capaz de inducir inmunotolerancia en al menos el 50% o al menos el 60% de un panel de individuos alérgicos a ambrosía en la población; y/o
- b) comprende al menos un polipéptido adicional hasta un total de trece polipéptidos únicos/diferentes, en la que los polipéptidos adicionales:

- 40 - comprenden una secuencia que tiene una identidad de secuencia de al menos el 65% con al menos 9 o más aminoácidos contiguos en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31 anteriores no seleccionadas en (i) a (iv); y
- tiene de 9 a 30 aminoácidos de longitud; y/o

45 c) comprende hasta un máximo de trece polipéptidos.

3. La composición para uso de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que comprende al menos un polipéptido de acuerdo con la reivindicación 2 (b) que tiene 9 a 20 ó 13 a 17 aminoácidos de longitud y/o en la que dicho polipéptido tiene una identidad de secuencia de al menos el 70% con al menos 9 o más aminoácidos contiguos en cualquiera de SEC ID N°: 1 a 31.

50

4. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende el polipéptido RGW01 o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); el polipéptido RGW03B o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); y el polipéptido RGW04A o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b).

55

5. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende al menos un polipéptido seleccionado entre un polipéptido de RGW02 (GSSQIWDHSSLSKS; SEC ID N°: 4), RGW09 (ETRRSLKTSGAYN; SEC ID N°: 26), RGW06 (VVNSDKTIDGRGVKVE; SEC ID N°: 14), RGW06A (AINNDKTIDGRGAKVE; SEC ID N°: 15), RGW10 (FGFFQVVNNNYD; SEC ID N°: 27) o RGW10A (HGFFQVVNNNYD; SEC ID N°: 28), RGW05 (KEGTLRFQAAQN-RP; SEC ID N°: 12) o RGW05A (KEGTLRFQAAQNRP; SEC ID N°: 13) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); y opcionalmente que comprende además un polipéptido de RGW07 (GEAAIKLTSSAGVLS; SEC ID N°: 16), RGW07C (KGEAAIKLTSSAGVLSK SEC ID N°: 19) o RGW07D (KGEAAIKLTSSAGVLSKK SEC ID N°: 20) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b).

65

6. Una composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende RGW01 o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); RGW03B o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); RGW04A o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); RGW02 o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); RGW05 o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); RGW06A o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); y RGW07D o una variante del mismo como se define en la reivindicación 1 (a) o (b).

7. La composición para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que:

(i) uno o más de los polipéptidos tiene una o más modificaciones seleccionadas entre las siguientes:

(a) acetilación N terminal;

(b) amidación C terminal;

(c) uno o más hidrógenos en las aminas de cadena lateral de Arginina y/o Lisina reemplazadas con un grupo metileno;

(d) glicosilación; y

(e) fosforilación; y/o

(ii) al menos uno de los péptidos se ha sometido a ingeniería genética para ser soluble de forma que el mismo comprende:

(a) N terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T: uno a seis aminoácidos contiguos que corresponden a los dos a seis aminoácidos contiguos inmediatamente N terminales a dichos restos en la secuencia de la proteína a partir de la cual se obtiene el péptido; y/o

(b) C terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T: uno a seis aminoácidos contiguos que corresponden a los uno a seis aminoácidos contiguos inmediatamente C terminales a dichos restos en la secuencia de la proteína a partir de la cual se obtiene el péptido; o

(c) N y/o C terminal a los restos del péptido que flanquean un epítipo de célula T, al menos un aminoácido seleccionado entre arginina, lisina, histidina, glutamato y aspartato,

en la que el polipéptido tiene una solubilidad de al menos 3,5 mg/ml y el epítipo de célula T tiene una solubilidad de menos de 3,5 mg/ml; y/o

(iii) al menos uno de los péptidos se ha sometido a ingeniería genética para que sea soluble de forma que adicionalmente:

(a) cualquier resto de cisteína en la secuencia nativa del péptido se reemplaza con serina o ácido 2-aminobutírico; y/o

(b) cualquier resto hidrófobo en los hasta tres aminoácidos en el extremo N y/o C de la secuencia nativa del péptido, que no están comprendidos en un epítipo de célula T, se suprimen; y/o

(c) dos aminoácidos consecutivos cualquiera que comprenden la secuencia Asp-Gly en los hasta cuatro aminoácidos en el extremo N y/o C de la secuencia nativa del péptido, que no están comprendidos en un epítipo de célula T, se suprimen; y/o

(iv) cada polipéptido tiene una concentración en el intervalo de 0,03 a 200 nmol/ml, 0,3 a 200 nmol/ml o 30 a 120 nmol/ml

8. Una composición que comprende al menos tres secuencias polinucleotídicas las cuales cuando se expresan provocan la producción de una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que opcionalmente cada secuencia polinucleotídica capaz de expresar un polipéptido diferente está presente en el mismo o en diferentes vectores polinucleotídicos, para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

9. Un producto que contiene entre tres y trece polipéptidos, en el que al menos un polipéptido se selecciona entre cada uno de los siguientes grupos de polipéptidos:

a) RGW01 (GMIKSNDGPPPI; SEC ID N°: 1), RGW01A (GLIKSHDGPPIV; SEC ID N°: 2) o RGW01B (GLIKSNDGPAA; SEC ID N°: 3) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b);

b) RGW03B (RDLENGAIFLPSG; SEC ID N°: 9), RGW03A (DVFENGAIFVPSG; SEC ID N°: 8) o RGW03 (KDLENGAIFVTSG; SEC ID N°: 7) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); y

c) RGW04 (KAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 10) o RGW04A (SAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 11) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b);

en la que cada polipéptido diferente es para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia.

10. Un producto que contiene entre tres y trece secuencias polinucleotídicas, cada una de las cuales codifica un polipéptido diferente como se define en la reivindicación 1 ó 2, en el que al menos un polinucleótido codifica un polipéptido seleccionado entre cada uno de los siguientes grupos de polipéptidos:

- a) RGW01 (GMIKSNDGPPI; SEC ID N°: 1), RGW01A (GLIKSHDGPPV; SEC ID N°: 2) o RGW01B (GLIKSNDGPAA; SEC ID N°: 3) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b);
- b) RGW03B (RDLENGAIFLPSG; SEC ID N°: 9), RGW03A (DVFENGAI FVPSG; SEC ID N°: 8) o RGW03 (KDLENGAIFVTSG; SEC ID N°: 7) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b); y
- c) RGW04 (KAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 10) o RGW04A (SAGMIPAEPGEA; SEC ID N°: 11) o una variante de los mismos como se define en la reivindicación 1 (a) o (b);

y en el que cada polinucleótido diferente es para uso simultáneo, separado o secuencial en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía en un ser humano.

11. Una formulación farmacéutica que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o un producto de acuerdo con la reivindicación 9 ó 10; y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso en la prevención o tratamiento de alergia a ambrosía mediante inducción de inmunotolerancia;

en la que opcionalmente dicha composición, vector o producto se formula para la administración oral, administración nasal, administración epicutánea, administración subcutánea, administración sublingual, administración intradérmica, administración bucal o para administración mediante inhalación o mediante inyección.

12. La composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o producto como se define en la reivindicación 9 ó 10, comprendiendo adicionalmente un alérgeno de polipéptido adicional para uso en la inducción de inmunotolerancia de un individuo al alérgeno de polipéptido adicional.

13. Un método *in vitro* para determinar si las células T reconocen una composición como se define en la reivindicación 1 que comprende poner en contacto dichas células T con dicha composición y detectar si dicha composición estimula a dichas células T.

14. Un método *in vitro* para determinar si un individuo tiene o está en riesgo de una afección en la que la afección se **caracteriza por** síntomas alérgicos como respuesta a un alérgeno de ambrosía, comprendiendo el método ensayar si el individuo tiene células T que responden a una composición como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, determinando de ese modo si el individuo tiene o está en riesgo de la afección.

15. El método de la reivindicación 14, en el que una respuesta inmune de células T a dicha composición se mide poniendo en contacto a la composición con células T en una muestra tomada a partir del sujeto, en condiciones que permiten que la composición y las células T interaccionen; y determinar si cualquiera de las células T se estimulan o no y de ese modo determinar si está presente o ausente una respuesta inmune de células T o no.

Figura 1

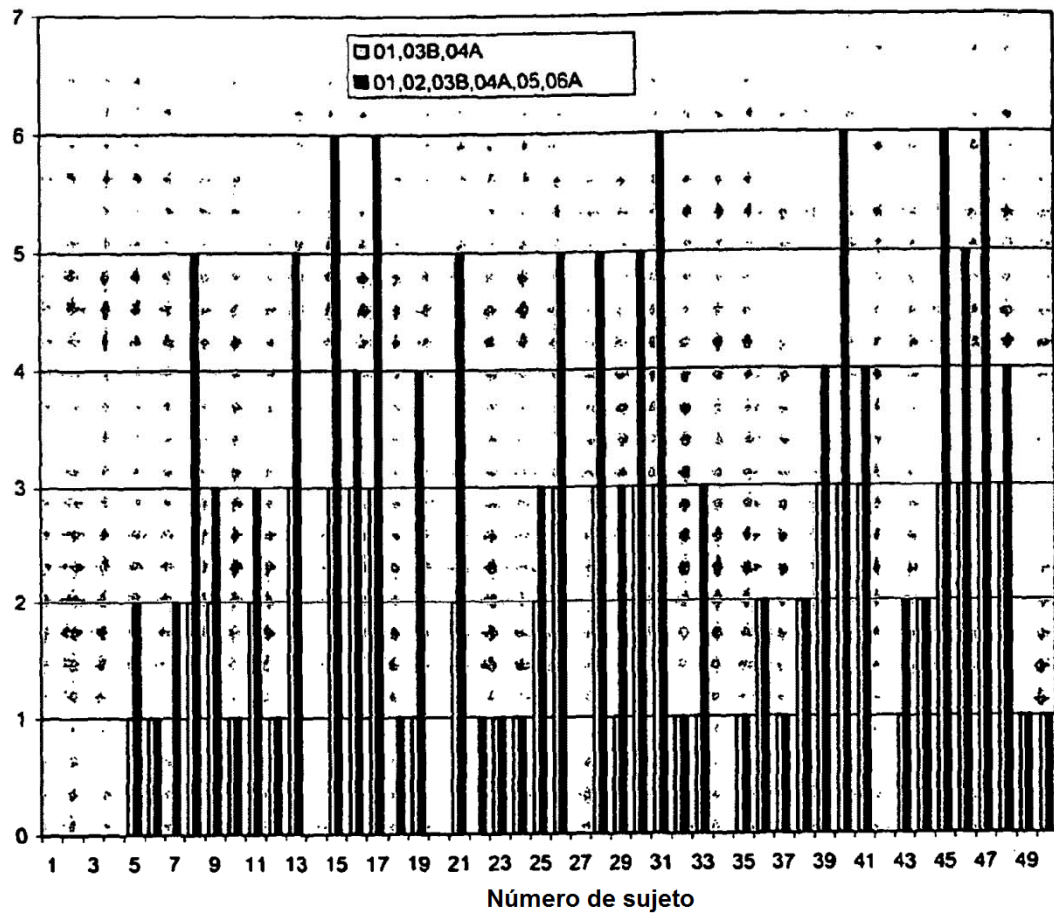


Figura 2

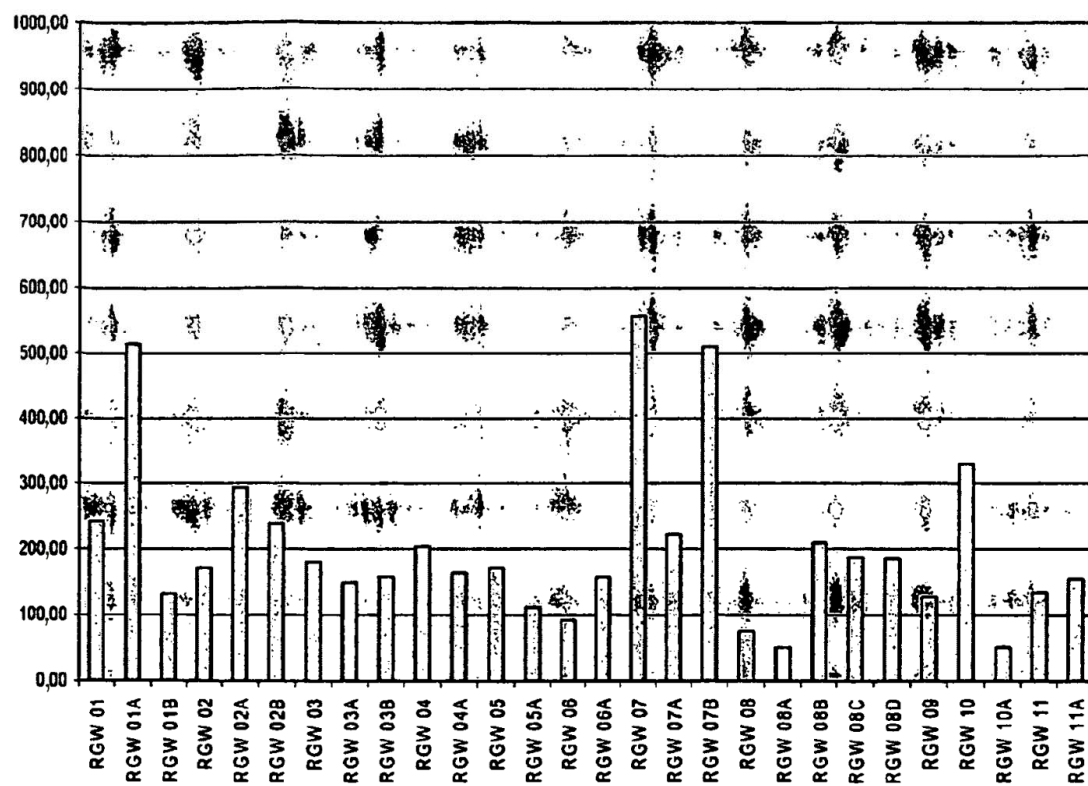


Figura 3

