

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 806 268**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/445** (2006.01)  
**A61K 39/38** (2006.01)  
**A61K 39/395** (2006.01)  
**A61K 9/16** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)  
**A61K 47/30** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61K 38/13** (2006.01)  
**A61K 38/18** (2006.01)  
**A61K 38/38** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.04.2012 PCT/US2012/035371**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **01.11.2012 WO12149259**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2012 E 12777688 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.04.2020 EP 2701739**

54 Título: **Nanoportadores sintéticos tolerogénicos para reducir las respuestas de anticuerpos**

30 Prioridad:

**29.04.2011 US 201161480946 P**  
**29.07.2011 US 201161513514 P**  
**06.09.2011 US 201161531194 P**  
**06.09.2011 US 201161531215 P**  
**06.09.2011 US 201161531204 P**  
**06.09.2011 US 201161531164 P**  
**06.09.2011 US 201161531168 P**  
**06.09.2011 US 201161531175 P**  
**06.09.2011 US 201161531147 P**  
**06.09.2011 US 201161531180 P**  
**06.09.2011 US 201161531153 P**  
**06.09.2011 US 201161531209 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2021**

73 Titular/es:

**SELECTA BIOSCIENCES, INC. (100.0%)**  
**480 Arsenal Street Building One**  
**Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**FRASER, CHRISTOPHER;**  
**KISHIMOTO, TAKASHI KEI y**  
**MALDONADO, ROBERTO A.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

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

ES 2 806 268 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Nanoportadores sintéticos tolerogénicos para reducir las respuestas de anticuerpos

Campo de la invención

5 se describen en el presente documento composiciones sintéticas de nanoportadores que comprenden inmunosupresores y epítomos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto) y métodos relacionados. Las composiciones y métodos pueden reducir las respuestas inmunitarias humorales no deseadas. Las composiciones y métodos permiten una captación eficiente por las APC para cambiar la respuesta inmunitaria a favor de reducir el desarrollo de respuesta inmunitaria humoral no deseada específica para los antígenos. Las composiciones y métodos permiten la estimulación de respuestas  
10 inmunitarias tolerogénicas, tal como a través de la reducción de la ayuda de células T CD4+ específicas de antígeno.

Antecedentes de la invención

Las respuestas de anticuerpos típicamente requieren células T CD4+ auxiliares para establecer una respuesta del centro germinal e inducir el cambio de isotipo. La reducción de la función y/o el número de células T auxiliares CD4+ puede mejorar las respuestas de anticuerpos no deseadas. Sin embargo, hacerlo con fármacos inmunosupresores  
15 convencionales, que son de acción amplia, puede no ser deseable. Además, con el fin de mantener la inmunosupresión, la terapia con fármacos inmunosupresores generalmente es una propuesta de por vida. Desafortunadamente, el uso de inmunosupresores de acción amplia se asocia con un riesgo de efectos secundarios graves, tales como tumores, infecciones, nefrotoxicidad y trastornos metabólicos. Por consiguiente, las nuevas terapias inmunosupresoras serían beneficiosas.

20 El documento WO2008043157 (y el US2010151000 relacionado) implica el suministro de agentes a células inmunitarias que comprenden un inhibidor de la ruta de señalización de NF-kappa-B y un antígeno.

Moghimi (2011) *J. Thromb. Haemost.* 9 (8):1524-1533 describe un protocolo que usa rapamicina para F.VIII.

Resumen de la invención

25 La invención proporciona composiciones para usar como se define en las reivindicaciones adjuntas. Debe entenderse que esta invención no se limita a lo que se presenta en los ejemplos a modo de ilustración.

Descripción técnica de referencia

Esta descripción técnica va más allá de la mera descripción de la invención, y proporciona la base para una serie de otros desarrollos adicionales, como se ilustra, entre otros, en los ejemplos de referencia. Se apreciará que ninguno de estos aspectos adicionales y otros se presentan o reivindican como la invención como tal, que se define  
30 exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas.

Esta descripción técnica describe composiciones que comprenden (i) una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítomos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada. En un aspecto de esta descripción técnica, la primera población y la segunda población son la  
35 misma población. En otro aspecto de esta descripción técnica, la primera población y la segunda población son poblaciones diferentes.

El antígeno puede ser uno que genera, o se espera que genere, una respuesta inmunitaria humoral no deseada en uno o más sujetos.

40 En otro aspecto de esta descripción técnica, la primera población y/o la segunda población de nanoportadores sintéticos también están acopladas a epítomos restringidos por MHC de clase I y/o a epítomos de células B del antígeno. En otro aspecto de esta descripción técnica, la composición no comprende sustancialmente epítomos de células B del antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto). En un caso, la primera población y/o la segunda población de nanoportadores sintéticos están acoplados a epítomos restringidos por MHC de clase II y, en algunos casos, a epítomos restringidos por MHC de clase I, pero no comprenden sustancialmente epítomos  
45 de células B que generen una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto).

En otro aspecto de esta descripción técnica, la respuesta inmunitaria humoral no deseada es la generación de proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno o anticuerpos específicos de antígeno. En otro aspecto de esta descripción técnica, la respuesta inmunitaria humoral no deseada es la generación de proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno. La respuesta inmunitaria humoral no deseada puede estar en un  
50 sujeto.

- 5 En otro aspecto de esta descripción técnica, los inmunosupresores comprenden una estatina, un inhibidor de mTOR, un agente de señalización de TGF- $\beta$ , un corticosteroide, un inhibidor de la función mitocondrial, un inhibidor de P38, un inhibidor de NF- $\kappa\beta$ , un agonista del receptor de adenosina, un agonista de prostaglandina E2, un inhibidor de fosfodiesterasa 4, un inhibidor de HDAC o un inhibidor de proteasoma. En otro aspecto de esta descripción técnica, el inhibidor de mTOR es rapamicina o un análogo de rapamicina.
- 10 En otro aspecto de esta descripción técnica, un antígeno que comprende los epítomos mencionados anteriormente está acoplado con los nanoportadores sintéticos. En otro aspecto de esta descripción técnica, una parte del antígeno que comprende los epítomos mencionados anteriormente está acoplada con los nanoportadores sintéticos. En otro aspecto más de esta descripción técnica, la parte del antígeno acoplada a los nanoportadores sintéticos puede ser el epítomo solo. El antígeno puede ser un alérgeno, un autoantígeno o una proteína terapéutica, o estar asociado con una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped.
- 15 En otro aspecto de esta descripción técnica, la composición está en una cantidad efectiva para reducir una respuesta inmunitaria humoral no deseada contra el antígeno cuando se administra a un sujeto.
- 20 En otro aspecto de esta descripción técnica, la carga de los inmunosupresores y/o epítomos en promedio en la primera y/o segunda población de nanoportadores sintéticos está entre 0,0001% y 50% (peso/peso). En otro aspecto de esta descripción técnica, la carga de los inmunosupresores y/o epítomos en promedio en la primera y/o segunda población de nanoportadores sintéticos está entre 0,1% y 10% (peso/peso).
- 25 En otro aspecto de esta descripción técnica, los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población comprenden nanopartículas lipídicas, nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas, emulsiones basadas en tensioactivos, dendrímeros, bolas de bucky, nanocables, partículas similares a virus o partículas de péptidos o proteínas. En otro aspecto de esta descripción técnica, los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población comprenden nanopartículas lipídicas. En otro aspecto de esta descripción técnica, los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población comprenden liposomas. En otro aspecto de esta descripción técnica, los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población comprenden nanopartículas metálicas. En otro aspecto de esta descripción técnica, las nanopartículas metálicas comprenden nanopartículas de oro. En otro aspecto de esta descripción técnica, los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población comprenden nanopartículas poliméricas. En otro aspecto de esta descripción técnica, las nanopartículas poliméricas comprenden polímeros plurónicos no terminados en metoxi. En otro aspecto de esta descripción técnica, las nanopartículas poliméricas comprenden un poliéster, un poliéster acoplado con un poliéter, poliaminoácido, policarbonato, poliactal, policetal, polisacárido, polietiloxazolina o polietilenimina. En otro aspecto de esta descripción técnica, el poliéster comprende un poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico) o policaprolactona. En otro aspecto de esta descripción técnica, las nanopartículas poliméricas comprenden un poliéster y un poliéster acoplado con un poliéter. En otro aspecto de esta descripción técnica, el poliéter comprende polietilenglicol o polipropilenglicol.
- 30 En otro aspecto de esta descripción técnica, la media de una distribución del tamaño de partículas obtenida usando la dispersión dinámica de la luz de los nanoportadores sintéticos de la primera y/o segunda población es un diámetro mayor de 100 nm. En otro aspecto de esta descripción técnica, el diámetro es mayor de 150 nm. En otro aspecto de esta descripción técnica, el diámetro es mayor de 200 nm. En otro aspecto de esta descripción técnica, el diámetro es mayor de 250 nm. El diámetro puede ser mayor de 300 nm.
- 35 En otro aspecto de esta descripción técnica, la relación de tamaños de los nanoportadores sintéticos de la primera población y/o segunda población es mayor de 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 o 1:10.
- 40 En otro aspecto de esta descripción técnica, la composición comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 Se contempla una forma farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.
- 50 En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla un método que comprende administrar cualquiera de las composiciones o formas farmacéuticas descritas en el presente documento. En un aspecto de esta descripción técnica, se reduce una respuesta inmunitaria humoral no deseada contra el antígeno en el sujeto. En otro aspecto de esta descripción técnica, la respuesta inmunitaria humoral no deseada es la producción de anticuerpos específicos del antígeno. En otro aspecto de esta descripción técnica, la respuesta inmunitaria humoral no deseada es la proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno. En otro aspecto de esta descripción técnica, la respuesta inmunitaria humoral no deseada es la proliferación y/o actividad de las células B.
- 55 En otro aspecto de esta descripción técnica, se describe un método que comprende administrar a un sujeto una composición que comprende (i) una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítomos

restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto), en donde la composición está en una cantidad efectiva para reducir una respuesta inmunitaria humoral no deseada contra el antígeno en el sujeto. En otro aspecto de esta descripción técnica, se describe un método que comprende reducir una respuesta inmunitaria humoral no deseada contra un antígeno en un sujeto mediante la administración de una composición que comprende (i) una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítopos restringidos por MHC de clase II del antígeno. En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla un método que comprende administrar una composición a un sujeto de acuerdo con un protocolo que se ha mostrado previamente que reduce una respuesta inmunitaria humoral no deseada frente a un antígeno en uno o más sujetos de ensayo; en donde la composición comprende (i) una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítopos restringidos por MHC de clase II del antígeno.

En un aspecto de esta descripción técnica, la primera población y la segunda población son la misma población. En otro aspecto de esta descripción técnica, la primera población y la segunda población son poblaciones diferentes.

En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además proporcionar o identificar al sujeto.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se administran una o más dosis de mantenimiento de la composición que comprende la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos al sujeto. En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además evaluar la respuesta inmunitaria humoral no deseada en el sujeto antes y/o después de la administración de la composición que comprende la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos. En otro aspecto de esta descripción técnica, la evaluación comprende determinar el nivel de proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno y/o el nivel de producción de anticuerpos específicos de antígeno y/o el nivel de proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno.

En otro aspecto de esta descripción técnica, el sujeto tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una alergia o enfermedad de injerto contra huésped. En otro aspecto de esta descripción técnica, el sujeto se ha sometido o se someterá a un trasplante. En otro aspecto de esta descripción técnica, el sujeto ha recibido, está recibiendo o recibirá una proteína terapéutica.

En otro aspecto de esta descripción técnica, la administración es por administración intravenosa, intraperitoneal, transmucosa, oral, subcutánea, pulmonar, intranasal, intradérmica o intramuscular. En otro aspecto de esta descripción técnica, la administración es por administración por inhalación o intravenosa, subcutánea o transmucosa.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se describe un método que comprende (i) producir una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) producir una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítopos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada, o se espera que la genere, en un sujeto.

En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además asegurar que la segunda población de nanoportadores sintéticos no comprenda sustancialmente epítopos de células B del antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada. En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además hacer una forma farmacéutica que comprende la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos. En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además hacer una composición que comprende la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos o la forma farmacéutica disponible para un sujeto para administración. En otro aspecto de esta descripción técnica, el método comprende además evaluar el nivel de una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto) con una composición que comprende la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos o una forma farmacéutica de los mismos. En otro aspecto de esta descripción técnica, la evaluación comprende determinar el nivel de proliferación y/o actividad de células T CD4+ y/o el nivel de producción de anticuerpos específicos de antígeno y/o el nivel de proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno.

En otro aspecto de esta descripción técnica, la primera población y la segunda población de nanoportadores sintéticos que se producen son como se definen en cualquiera de las composiciones o métodos descritos en el presente documento.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se describe un procedimiento para producir una composición o forma farmacéutica que comprende las etapas de (i) acoplar una primera población de nanoportadores sintéticos a inmunosupresores, y (ii) acoplar una segunda población de nanoportadores sintéticos a epítopos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada. En un caso, el procedimiento comprende las etapas definidas en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla una composición o forma farmacéutica que se puede obtener por cualquiera de los métodos o procedimientos descritos en el presente documento.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla cualquiera de las composiciones o formas farmacéuticas descritas en el presente documento para usar en terapia o profilaxis.

5 En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla cualquiera de las composiciones o formas farmacéuticas descritas en el presente documento para usar en un método para reducir una respuesta inmunitaria humoral no deseada frente a un antígeno en un sujeto, el tratamiento o la profilaxis de alergias, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped o en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

10 En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla el uso de cualquiera de las composiciones o formas farmacéuticas descritas en el presente documento para la fabricación de un fármaco para usar en un método de reducción de una respuesta inmunitaria humoral no deseada frente a un antígeno en un sujeto, el tratamiento o profilaxis de alergias, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad inflamatoria, rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped o en cualquiera de los métodos descritos en el presente documento.

En otro aspecto de esta descripción técnica, se contempla una forma farmacéutica que comprende cualquiera de las composiciones descritas en el presente documento.

15 En un aspecto de cualquiera de las composiciones y métodos descritos en el presente documento, los antígenos que son proteínas que comprenden los epítopos mencionados anteriormente, se pueden acoplar a los nanoportadores sintéticos. En otro aspecto de esta descripción técnica, los polipéptidos o péptidos que comprenden los epítopos mencionados anteriormente excepto aminoácidos adicionales que flanquean uno o ambos extremos del(los) epítipo(s) se pueden acoplar a los nanoportadores sintéticos. En otro caso, se acoplan los propios epítopos a los nanoportadores sintéticos.

20

Breve descripción de las figuras

La fig. 1 muestra resultados de un análisis de citometría de flujo de Treg.

La fig. 2 muestra un efecto sobre el número de células T efectoras específicas de antígeno con nanoportadores sintéticos que comprenden inmunosupresor (rapamicina o simvastatina) (después de una sola inyección).

25 La fig. 3 muestra una disminución en el número de células de ganglios linfáticos poplíteos con nanoportadores sintéticos que comprenden inmunosupresor (rapamicina o simvastatina) (después de múltiples inyecciones).

La fig. 4 demuestra la reducción de los anticuerpos IgG anti-OVA con nanoportadores sintéticos que comprenden el inmunosupresor rapamicina y el antígeno ova.

30 La fig. 5 demuestra en los grupos de control y pasivos la reducción de los anticuerpos IgG anti-OVA con nanoportadores sintéticos que comprenden el inmunosupresor rapamicina y el antígeno OVA.

La fig. 6 muestra una reducción en los niveles de IgG específicos de antígeno con la administración de nanoportadores sintéticos que comprenden péptido ova y el inmunosupresor rapamicina.

La fig. 7 demuestra una reducción en el número de células B específicas de antígeno con nanoportadores sintéticos que comprenden péptido ova y el inmunosupresor rapamicina.

35 La fig. 8 demuestra una reducción en el número de células T CD4+ en muestras de lavado de sujetos animales de modelo de asma tratados con nanoportadores sintéticos que comprenden péptido ova e inmunosupresor.

La fig. 9 demuestra una reducción en el porcentaje de células T CD4+ en división como resultado del tratamiento con nanoportadores sintéticos que comprenden péptido ova y el inmunosupresor rapamicina en sujetos animales modelo de asma.

40 Descripción detallada

Al igual que la descripción técnica de referencia anterior en el presente documento, también la presente descripción detallada va más allá de la mera descripción de la invención, y proporciona la base para una serie de otros desarrollos y adicionales, como se ilustra, entre otros, en los ejemplos de referencia. Se apreciará que ninguno de estos otros aspectos y adicionales se presentan o reivindican como la invención como tal, que se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas.

45

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" incluyen referencias plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Por ejemplo, la referencia a "un polímero" incluye una mezcla de dos o más de dichas moléculas o una mezcla de diferentes pesos moleculares de una sola especie de polímero, la referencia a "un nanoportador sintético" incluye una mezcla de dos o más de dichos nanoportadores sintéticos o un la pluralidad de dichos nanoportadores sintéticos, la referencia a "una molécula

50

de ADN" incluye una mezcla de dos o más de dichas moléculas de ADN o una pluralidad de dichas moléculas de ADN, la referencia a "un inmunosupresor" incluye una mezcla de dos o más de dichos materiales o una pluralidad de moléculas inmunosupresoras.

5 Como se usa en el presente documento, el término "comprender" o sus variaciones, tales como "comprende" o "que comprende", deben leerse para indicar la inclusión de cualquier número entero mencionado (p. ej., una cualidad, elemento, característica, propiedad, etapas del método/procedimiento o limitación) o grupo de números enteros (p. ej., cualidades, elementos, características, propiedades, etapas del método/procedimiento o limitaciones) pero no la exclusión de ningún otro número entero o grupo de números enteros. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "que comprende" es inclusivo y no excluye números enteros o etapas del método/procedimiento  
10 adicionales, no mencionados.

En aspectos de cualquiera de las composiciones y métodos descritos en el presente documento, "que comprende" se puede reemplazar por "que consiste esencialmente en" o "que consiste en". La frase "que consiste esencialmente en" se usa en el presente documento para requerir el(los) número(s) entero(s) o etapas especificados, así como aquellos que no afectan materialmente al carácter o función de la invención reivindicada. Como se usa en el presente documento, el término "que consistente" se usa para indicar la presencia del número entero mencionado (p. ej., una cualidad, elemento, característica, propiedad, etapa del método/procedimiento o limitación) o grupo de números enteros (p. ej., cualidades, elemento, características, propiedades, etapas del método/procedimiento o limitaciones) solo.  
15

#### A. Introducción

20 Como se ha mencionado previamente, los inmunosupresores convencionales actuales son de acción amplia y generalmente dan como resultado una regulación por disminución sistémica general del sistema inmunitario. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento permiten efectos inmunitarios más dirigidos, por ejemplo, permitiendo el suministro dirigido a células inmunitarias de interés. Por lo tanto, las composiciones y métodos pueden lograr la supresión inmunitaria de una manera más dirigida. Se ha descubierto que el suministro de inmunosupresores y epítopos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada, más directamente en los sitios de acción en células de interés, en particular las APC, puede reducir la cantidad de células T auxiliares CD4+ disponibles y dar como resultado respuestas inmunitarias tolerogénicas beneficiosas específicas frente a los antígenos. En general, también se espera que dicho suministro reduzca los efectos y la toxicidad fuera del objetivo. Esta invención es útil, por ejemplo, para promover respuestas inmunitarias tolerogénicas en sujetos que tienen o corren el riesgo de tener una alergia, enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria. Esta invención también se puede usar para promover respuestas inmunitarias tolerogénicas en sujetos que tienen o están en riesgo de tener rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped. Esta invención también es útil para promover respuestas inmunitarias tolerogénicas en sujetos que se han sometido o se someterán a un trasplante. Esta invención también es útil para promover respuestas inmunitarias tolerogénicas en sujetos que han recibido, están recibiendo o recibirán una proteína terapéutica contra la cual se generan o se espera que se generen respuestas inmunitarias humorales no deseadas. La presente invención puede tener aplicación en la prevención o supresión de respuestas inmunitarias humorales no deseadas que pueden neutralizar el efecto beneficioso de determinados tratamientos terapéuticos.  
25  
30  
35

Los autores de la invención han descubierto de manera inesperada y sorprendente que los problemas y limitaciones indicados antes se pueden superar poniendo en práctica la invención descrita en el presente documento. En particular, los autores de la invención han descubierto inesperadamente que se pueden proporcionar composiciones de nanoportadores sintéticos, y métodos relacionados, que inducen una respuesta inmunitaria tolerogénica. Las composiciones descritas en el presente documento incluyen composiciones que comprenden (i) una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítopos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera, o se espera que genere una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto). Se describen formas farmacéuticas de las composiciones del presente documento. En otro aspecto, cualquiera de las composiciones, incluyendo formas farmacéuticas, descritas en el presente documento, se administra a un sujeto. Dichas composiciones se pueden administrar a un sujeto, tal como un sujeto que lo necesita (p. ej., que necesita respuestas inmunitarias tolerogénicas específicas de antígeno). Las composiciones se pueden administrar en una cantidad eficaz para generar una respuesta inmunitaria tolerogénica en el sujeto contra un antígeno (p. ej., una reducción en la generación de proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno y/o producción de anticuerpos específicos de antígeno y/o proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno, etc.). En un caso, se administra una composición a un sujeto de acuerdo con un protocolo que se ha mostrado previamente que reduce la generación de una respuesta inmunitaria humoral no deseada frente al antígeno en uno o más sujetos. En otros casos más, cualquiera de los métodos puede comprender además una etapa de evaluar la presencia o ausencia o nivel de una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., la generación de proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno y/o producción de anticuerpos específicos de antígeno y/o proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno, etc.) frente al antígeno en uno o más sujetos.  
40  
45  
50  
55

Las composiciones descritas también se pueden administrar como una o más dosis de mantenimiento a un sujeto. En dichos casos, las composiciones descritas se administran de modo que la generación de una respuesta inmunitaria humoral no deseada se reduce durante un cierto periodo de tiempo. Ejemplos de dichos periodos de tiempo se describen en otra parte del presente documento.

5 En otro aspecto más de la presente descripción, se describe un método para (i) producir una primera población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a inmunosupresores, y (ii) producir una segunda población de nanoportadores sintéticos que están acoplados a epítomos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera una respuesta inmunitaria humoral no deseada (p. ej., en un sujeto). En un caso, el método comprende además producir una forma farmacéutica que comprende la primera y segunda poblaciones de nanoportadores sintéticos.

10 B. Definiciones

"Administrar" o "administración" significa proporcionar un material a un sujeto de una manera que sea farmacológicamente útil.

15 Los "alergenos" son cualquier sustancia que puede causar una respuesta inmunitaria no deseada (p. ej., una hipersensibilidad de tipo 1) (es decir, una respuesta o reacción alérgica) en un sujeto. Los alergenos incluyen, pero no se limitan a alergenos de plantas (p. ej., polen, alergeno de artemisa), alergenos de insectos, alergenos de picadura de insectos (p. ej., alergenos de picadura de abejas), alergenos de animales (p. ej., alergenos de mascotas, tales como caspa de animales o antígeno Fel d 1 de gato), alergenos de látex, alergenos de moho, alergenos de hongos, alergenos cosméticos, alergenos de fármacos, alergenos alimentarios, polvo, veneno de insectos, virus, bacterias, etc. Los alergenos alimentarios incluyen, pero no se limitan a alergenos de la leche, alergenos del huevo, alergenos de nueces (p. ej., alergenos de cacahuete o frutos con cáscara, etc. (p. ej., nueces, anacardos, etc.)), alergenos de pescado, alergenos de mariscos, alergenos de soja, alergenos de leguminosas, alergenos de semillas y alergenos del trigo. Los alergenos de picaduras de insectos incluyen alergenos que son o están asociados con picaduras de abejas, picaduras de avispas, picaduras de avispones, picaduras de avispas chaqueta amarilla, etc. Los alergenos de insectos también incluyen alergenos de ácaros del polvo doméstico (p. ej., antígeno Der P1) y alergenos de cucarachas. Los alergenos de fármacos incluyen alergenos que son o están asociados con antibióticos, AINE, anestésicos, etc. Los alergenos del polen incluyen alergenos de hierba, alergenos de árboles, alergenos de malezas, alergenos de flores, etc. Los sujetos que desarrollan o están en riesgo de desarrollar una respuesta inmunitaria no deseada frente a cualquier de los alergenos descritos en el presente documento se pueden tratar con cualquiera de las composiciones y métodos descritos en el presente documento. Los sujetos que se pueden tratar con cualquiera de las composiciones y métodos descritos también incluyen los que tienen o están en riesgo de tener una alergia a cualquiera de los alergenos descritos.

25 Una "alergia" también mencionada en el presente documento como una "afección alérgica", es cualquier afección donde hay una respuesta inmunitaria no deseada (p. ej., una hipersensibilidad de tipo 1) (es decir, respuesta o reacción alérgica) a una sustancia. Dichas sustancias se denominan en el presente documento alergenos. Las alergias o afecciones alérgicas incluyen, pero no se limitan a asma alérgica, fiebre del heno, urticaria, eczema, alergias a las plantas, alergias a las picaduras de abejas, alergias a mascotas, alergias al látex, alergias a mohos, alergias a cosméticos, alergias alimentarias, rinitis alérgica o coriza, reacciones alérgicas tóxicas, anafilaxia, dermatitis atópica, reacciones de hipersensibilidad y otras afecciones alérgicas. La reacción alérgica puede ser el resultado de una reacción inmunitaria a cualquier alergeno. En algunos casos, la alergia es una alergia alimentaria. Las alergias alimentarias incluyen, entre otras, alergias a la leche, alergias al huevo, alergias a nueces, alergias al pescado, alergias a mariscos, alergias a la soja o alergias al trigo.

35 "Cantidad efectiva" en el contexto de una composición o forma farmacéutica para administrar a un sujeto se refiere a una cantidad de la composición o forma farmacéutica que produce una o más respuestas inmunitarias deseadas en el sujeto, por ejemplo, la generación de una respuesta inmunitaria tolerogénica (p. ej., una reducción en la proliferación, activación, inducción, reclutamiento de células T CD4+ específicas de antígeno o células B específicas de antígeno o una reducción en la producción de anticuerpos específicos de antígeno). Por lo tanto, en algunos casos, una cantidad efectiva es cualquier cantidad de una composición descrita en el presente documento que produce una o más de estas respuestas inmunitarias deseadas. Esta cantidad puede ser para fines in vitro o in vivo. Para fines in vivo, la cantidad puede ser una que un médico creería que podría tener un beneficio clínico para un sujeto que necesita una tolerancia específica de antígeno.

45 Las cantidades efectivas pueden implicar solo reducir el nivel de una respuesta inmunitaria no deseada, aunque en algunos casos, implica prevenir por completo una respuesta inmunitaria no deseada. Las cantidades efectivas también pueden implicar retrasar la aparición de una respuesta inmunitaria no deseada. Una cantidad que es efectiva también puede ser una cantidad de una composición descrita en el presente documento que produce un punto final terapéutico deseado o un resultado terapéutico deseado. Las cantidades efectivas, preferiblemente, dan como resultado una respuesta inmunitaria tolerogénica en un sujeto a un antígeno. El logro de cualquiera de los anteriores se puede controlar por métodos rutinarios.

En algunos casos de cualquiera de las composiciones y métodos descritos, la cantidad efectiva es aquella en la que la respuesta inmunitaria deseada persiste en el sujeto durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 5 años o más. En otros casos de cualquiera de las composiciones y métodos descritos, la cantidad efectiva es aquella que produce una respuesta inmunitaria deseada medible, por ejemplo, una disminución medible en una respuesta inmunitaria (p. ej., a un antígeno específico), durante al menos 1 semana, al menos 2 semanas, al menos 1 mes, al menos 2 meses, al menos 3 meses, al menos 4 meses, al menos 5 meses, al menos 6 meses, al menos 9 meses, al menos 1 año, al menos 2 años, al menos 5 años o más.

Las cantidades efectivas dependerán, por supuesto, del sujeto particular que se esté tratando; la gravedad de una afección, enfermedad o trastorno; los parámetros individuales del paciente que incluyen edad, condición física, tamaño y peso; la duración del tratamiento; la naturaleza de la terapia concurrente (si hay alguna); la ruta específica de administración y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del profesional de la salud. Estos factores son bien conocidos por los expertos en la técnica y se pueden abordar con solo experimentación rutinaria. En general, se prefiere usar una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta de acuerdo con un bien criterio médico. Sin embargo, los expertos en la técnica entenderán que un paciente puede insistir en una dosis más baja o una dosis tolerable por razones médicas, razones psicológicas o prácticamente cualquier otra razón.

En general, las dosis de los inmunosupresores y/o antígenos en las composiciones de la invención pueden estar en el intervalo de aproximadamente 10 µg/kg a aproximadamente 100.000 µg/kg. En algunos casos, las dosis pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. En otros casos, las dosis pueden estar en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de aproximadamente 25 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de aproximadamente 50 mg/kg a aproximadamente 75 mg/kg o de aproximadamente 75 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg. Alternativamente, la dosis se puede administrar en función del número de nanoportadores sintéticos que proporcionan la cantidad deseada de inmunosupresores y/o antígenos. Por ejemplo, las dosis útiles incluyen más de 10<sup>6</sup>, 10<sup>7</sup>, 10<sup>8</sup>, 10<sup>9</sup> o 10<sup>10</sup> nanoportadores sintéticos por dosis. Otros ejemplos de dosis útiles incluyen de aproximadamente 1x10<sup>6</sup> a aproximadamente 1x10<sup>10</sup>, de aproximadamente 1x10<sup>7</sup> a aproximadamente 1x10<sup>9</sup> o de aproximadamente 1x10<sup>8</sup> a aproximadamente 1x10<sup>9</sup> nanoportadores sintéticos por dosis.

"Antígeno" significa un antígeno de células B o antígeno de células T. "Tipo(s) de antígeno(s)" significa moléculas que comparten las mismas, o sustancialmente las mismas, características antigénicas. En algunos casos, los antígenos pueden ser proteínas, polipéptidos, péptidos, lipoproteínas, glucolípidos, polinucleótidos, polisacáridos o están contenidos o son expresados en células. En algunos casos, tal como cuando los antígenos no están bien definidos o caracterizados, los antígenos pueden estar contenidos dentro de una preparación celular o tisular, restos celulares, exosomas celulares, medios condicionados, etc. Un antígeno se puede combinar con los nanoportadores sintéticos en la misma forma a lo que está expuesto un sujeto al que le produce una respuesta inmunitaria no deseada, pero también puede ser un fragmento o derivado del mismo. Sin embargo, cuando es un fragmento o derivado, una respuesta inmunitaria deseada frente a la forma encontrada por dicho sujeto es el resultado preferible con las composiciones y métodos descritos.

"Específico de antígeno" se refiere a cualquier respuesta inmunitaria que es resultado de la presencia del antígeno, o parte del mismo, o que genera moléculas que reconocen o se unen específicamente al antígeno. Por ejemplo, cuando la respuesta inmunitaria es la producción de anticuerpos específicos de antígeno, se producen anticuerpos que se unen específicamente al antígeno. Como otro ejemplo, donde la respuesta inmunitaria es la proliferación y/o actividad de células B o células T CD4+ específicas de antígeno, la proliferación y/o actividad es resultado del reconocimiento del antígeno, o parte del mismo, solo o en complejo con moléculas de MHC, por células B, etc.

Los "antígenos asociados" con una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente documento son antígenos que pueden generar una respuesta inmunitaria no deseada contra, como resultado de, o conjuntamente con la enfermedad, trastorno o afección; la causa de la enfermedad, trastorno o afección (o un síntoma o efecto de la misma); y/o puede generar una respuesta inmunitaria no deseada que es un síntoma, resultado o efecto de la enfermedad, trastorno o afección. Preferiblemente, en algunos casos, el uso de un antígeno asociado con una enfermedad, trastorno o afección, etc. en las composiciones y métodos descritos en el presente documento conducirá a una respuesta inmunitaria tolerogénica contra el antígeno y/o las células, por, sobre o en las cuales el antígeno se expresa. Los antígenos pueden estar en la misma forma que se expresa en un sujeto con la enfermedad, trastorno o afección, pero también pueden ser un fragmento o derivado de los mismos. Sin embargo, cuando es un fragmento o derivado, una respuesta inmunitaria deseada a la forma expresada en dicho sujeto es el resultado preferible con las composiciones y métodos descritos.

En un caso, el antígeno es un antígeno asociado con una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped. Dichos antígenos incluyen autoantígenos, tal como la proteína básica de mielina, colágeno (p. ej., colágeno tipo 11), cartílago humano gp 39, cromogranina A, gp130-RAPS, proteína proteolípida, fibrilarina, proteínas nucleares, proteínas nucleolares (p. ej., proteína nucleolar pequeña), receptor del factor estimulante de tiroides, histonas, glicoproteína gp 70, proteínas ribosomales, piruvato deshidrogenasa deshidrolipoamida acetiltransferasa, antígenos del folículo piloso, isoforma 5 de tropomiosina

humana, proteínas mitocondriales, proteínas de células  $\beta$  pancreáticas, glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos, insulina, descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), gluten y fragmentos o derivados de los mismos. Otros autoantígenos se describen en la tabla 1 a continuación.

5 Los antígenos también incluyen los asociados con el rechazo de órganos o tejidos. Los ejemplos de dichos antígenos incluyen, pero no se limitan a antígenos de células alogénicas, p. ej., antígenos de un extracto de células alogénicas y antígenos de otras células, tales como antígenos de células endoteliales.

Los antígenos también incluyen los asociados con una alergia. Dichos antígenos incluyen los alérgenos descritos en otra parte del presente documento.

10 Los antígenos también incluyen los asociados con un injerto trasplantable. Dichos antígenos están asociados con un injerto trasplantable, o una respuesta inmunitaria no deseada en un receptor de un injerto trasplantable, que se genera como resultado de la introducción del injerto trasplantable en el receptor, que se pueden presentar para el reconocimiento por las células del sistema inmunitario y que pueden generar una respuesta inmunitaria no deseada. Los antígenos de trasplantes incluyen los asociados con el rechazo de órganos o tejidos o la enfermedad de injerto contra huésped. Los antígenos de trasplantes se pueden obtener o derivar de células de un material biológico o de información relacionada con un injerto trasplantable. Los antígenos de trasplantes generalmente incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, lipoproteínas, glucolípidos, polinucleótidos o están contenidos o se expresan en las células. La información relacionada con un injerto trasplantable es cualquier información sobre un injerto trasplantable que se puede usar para obtener o derivar antígenos de trasplante. Dicha información incluye información sobre antígenos que se esperaría que estuvieran presentes en o sobre las células de un injerto trasplantable tal como, por ejemplo, información de secuencia, tipos o clases de antígenos y/o sus restricciones de presentación en MHC de clase I, MHC de clase II o células B. Dicha información también puede incluir información sobre el tipo de injerto trasplantable (p. ej., autoinjerto, aloinjerto, xenoinjerto), la composición molecular y celular del injerto, la ubicación corporal de la cual se deriva el injerto o al que se va a trasplantar el injerto (p. ej., órganos enteros o parciales, piel, huesos, nervios, tendones, neuronas, vasos sanguíneos, grasa, córnea, etc.).

25 Los antígenos también incluyen antígenos asociados con una proteína terapéutica que se puede presentar para el reconocimiento por células del sistema inmunitario y que puede generar una respuesta inmunitaria no deseada contra la proteína terapéutica. Los antígenos proteicos terapéuticos generalmente incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, lipoproteínas, o están contenidos o son expresados en, por o sobre las células.

30 Los antígenos pueden ser antígenos completamente definidos o caracterizados. Sin embargo, en algunos casos, un antígeno no está completamente definido o caracterizado. Los antígenos, por lo tanto, también incluyen aquellos que están contenidos dentro de una preparación celular o tisular, restos celulares, exosomas celulares o medios condicionados y que se pueden suministrar en dicha forma en algunos casos.

35 "Evaluar una respuesta inmunitaria" se refiere a cualquier medición o determinación del nivel, presencia o ausencia, reducción, aumento, etc. de una respuesta inmunitaria in vitro o in vivo. Dichas mediciones o determinaciones se pueden realizar en una o más muestras obtenidas de un sujeto. Dicha evaluación se puede realizar con cualquiera de los métodos descritos en el presente documento o conocidos de otro modo en la técnica.

Un sujeto "en riesgo" es aquel que un profesional sanitario cree que tiene una posibilidad de tener una enfermedad, trastorno o afección como se describe en el presente documento o es uno que un profesional sanitario cree que tiene una posibilidad de experimentar una respuesta inmunitaria no deseada como se describe en el presente documento.

40 Una "enfermedad autoinmunitaria" es cualquier enfermedad donde el sistema inmunitario monta una respuesta inmunitaria no deseada contra uno mismo (p. ej., uno o más autoantígenos). En algunos casos, una enfermedad autoinmunitaria comprende una destrucción aberrante de células del cuerpo como parte de la respuesta inmunitaria autodirigida. En algunos casos, la autodestrucción se pone de manifiesto en el mal funcionamiento de un órgano, por ejemplo, el colon o el páncreas. Ejemplos de enfermedades autoinmunitarias se describen en otra parte del presente documento. Los expertos en la técnica conocerán enfermedades autoinmunitarias adicionales y la invención no está limitada a este respecto.

"Promedio", como se usa en el presente documento, se refiere a la media aritmética a menos que se indique lo contrario.

50 "Antígeno de células B" significa cualquier antígeno que produce una respuesta inmunitaria en una célula B (p. ej., un antígeno que es reconocido específicamente por una célula B o un receptor sobre la misma). En algunos casos, un antígeno que es un antígeno de células T también es un antígeno de células B. En otros casos, el antígeno de células T no es también un antígeno de células B. Los antígenos de células B incluyen, pero no se limitan a proteínas, péptidos, moléculas pequeñas y carbohidratos. En algunos casos, el antígeno de células B comprende un antígeno no proteico (es decir, un antígeno no proteico o peptídico). En algunos casos, el antígeno de células B comprende un autoantígeno. 55 En otros casos, el antígeno de células B se obtiene o deriva de un alérgeno, autoantígeno, proteína terapéutica o injerto trasplantable.

"De forma concomitante" significa administrar dos o más sustancias a un sujeto de una manera correlativa en el tiempo, preferiblemente lo suficientemente correlativa en el tiempo para proporcionar una modulación en una respuesta inmunitaria. En casos, la administración concomitante puede ocurrir por la administración de dos o más sustancias en la misma forma farmacéutica. En otros casos, la administración concomitante puede abarcar la administración de dos o más sustancias en diferentes formas farmacéuticas, pero dentro de un período de tiempo especificado, preferiblemente en el espacio de 1 mes, más preferiblemente en el espacio de 1 semana, aún más preferiblemente en el espacio de 1 día, e incluso más preferiblemente en el espacio de 1 hora.

"Acoplamiento" o "acoplado" o "acoplamientos" (y similares) significa asociar químicamente una entidad (p. ej., un resto) con otra. En algunos casos, el acoplamiento es covalente, lo que significa que el acoplamiento se produce en el contexto de la presencia de un enlace covalente entre las dos entidades. En casos no covalentes, el acoplamiento no covalente es mediado por interacciones no covalentes que incluyen, pero no se limitan a interacciones de carga, interacciones de afinidad, coordinación de metales, adsorción física, interacciones hospedante-huésped, interacciones hidrófobas, interacciones de apilamiento TT, interacciones de enlace de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, interacciones dipolo-dipolo y/o combinaciones de las mismas. La encapsulación puede ser una forma de acoplamiento.

"Derivado" significa preparado a partir de un material o información relacionada con un material, pero no se "obtiene" del material. Dichos materiales pueden ser formas sustancialmente modificadas o procesadas de materiales tomados directamente de un material biológico. Dichos materiales también incluyen materiales producidos a partir de información relacionada con un material biológico.

"Forma farmacéutica" significa un material farmacológico y/o inmunológicamente activo en un medio, portador, vehículo o dispositivo adecuado para la administración a un sujeto.

"Encapsular" significa encerrar al menos una parte de una sustancia dentro de un nanoportador sintético. En algunos casos, una sustancia está encerrada completamente dentro de un nanoportador sintético. En otros casos, la mayoría o la totalidad de una sustancia que está encapsulada no está expuesta al entorno local externo al nanoportador sintético. En otros casos, no más de 50%, 40%, 30%, 20%, 10% o 5% (peso/peso) está expuesto al entorno local. La encapsulación es distinta de la absorción, que coloca la mayor parte o la totalidad de una sustancia sobre una superficie de un nanoportador sintético, y deja la sustancia expuesta al entorno local externo del nanoportador sintético.

El "epítipo", también conocido como determinante antigénico, es la parte de un antígeno que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente por, por ejemplo, anticuerpos, células B o células T. Como se usa en el presente documento, los "epítipos restringidos por MHC de clase I" son epítipos que son presentados a las células inmunitarias por moléculas de MHC de clase I que se encuentran en células nucleadas. Los "epítipos restringidos por MHC de clase II" son epítipos que son presentados a células inmunitarias por las moléculas de MHC de clase II que se encuentran en células presentadoras de antígeno (APC), por ejemplo, en células inmunitarias presentadoras de antígeno profesionales, tales como macrófagos, células B y células dendríticas, o en células no hematopoyéticas, tales como hepatocitos. Los "epítipos de células B" son estructuras moleculares que son reconocidas por anticuerpos o células B. En algunos casos, el propio epítipo es un antígeno.

Los expertos en la técnica conocen una serie de epítipos, y los epítipos de ejemplo adecuados según algunos aspectos de esta invención incluyen, pero no se limitan a los citados en la base de datos de epítipos inmunitarios ([www.immuneepitope.org](http://www.immuneepitope.org), Vita R, Zarebski L, Greenbaum JA, Emami H, Hoof I, Salimi N, Damle R, Sette A, Peters B. The immune epitope database 2.0. *Nucleic Acids Res.* enero 2010;38(Database issue):D854-62; cuyos contenidos completos, así como todas las entradas de la base de datos de IEDB versión 2.4, agosto 2011, y en particular todos los epítipos descritos en la misma, son relevantes). Los epítipos también se pueden identificar con algoritmos disponibles al público, por ejemplo, los algoritmos descritos en Wang P, Sidney J, Kim Y, Sette A, Lund O, Nielsen M, Peters B. 2010. Peptide binding predictions for HLA DR, DP and DQ molecules. *BMC Bioinformatics* 2010, 11:568; Wang P, Sidney J, Dow C, Mothe B, Sette A, Peters B. 2008. A systematic assessment of MHC class II peptide binding predictions and evaluation of a consensus approach. *PLoS Comput Biol.* 4(4):e1000048; Nielsen M, Lund O. 2009. NN-align. An artificial neural network-based alignment algorithm for MHC class II peptide binding prediction. *BMC Bioinformatics.* 10:296; Nielsen M, Lundegaard C, Lund O. 2007. Prediction of MHC class II binding affinity using SMM-align, a novel stabilization matrix alignment method. *BMC Bioinformatics.* 8:238; Bui HH, Sidney J, Peters B, Sathiamurthy M, Sinichi A, Purton KA, Mothe BR, Chisari FV, Watkins DI, Sette A. 2005. *Immunogenetics.* 57:304-314; Sturniolo T, Bono E, Ding J, Radrizzani L, Tuereci O, Sahin U, Braxenthaler M, Gallazzi F, Protti MP, Sinigaglia F, Hammer J. 1999. Generation of tissue-specific and promiscuous HLA ligand databases using DNA microarrays and virtual HLA class II matrices. *Nat Biotechnol.* 17(6):555-561; Nielsen M, Lundegaard C, Wornig P, Lauemoller SL, Lamberth K, Buus S, Brunak S, Lund O. 2003. Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. *Protein Sci* 12:1007-1017; Bui HH, Sidney J, Peters B, Sathiamurthy M, Sinichi A, Purton KA, Mothe BR, Chisari FV, Watkins DI, Sette A. 2005. Automated generation and evaluation of specific MHC binding predictive tools: ARB matrix applications. *Immunogenetics* 57:304-314; Peters B, Sette A. 2005. Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method. *BMC*

*Bioinformatics* 6:132; Chou PY, Fasman GD. 1978. Prediction of the secondary structure of proteins from their amino acid sequence. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 47:45-148; Emini EA, Hughes JV, Perlow DS, Boger J. 1985. Induction of hepatitis A virus-neutralizing antibody by a virus-specific synthetic peptide. *J Virol* 55:836-839; Karplus PA, Schulz GE. 1985. Prediction of chain flexibility in proteins. *Naturwissenschaften* 72:212-213; Kolaskar AS, Tongaonkar PC. 1990. A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens. *FEBS Lett* 276:172-174; Parker JM, Guo D, Hodges RS. 1986. New hydrophilicity scale derived from high-performance liquid chromatography peptide retention data: correlation of predicted surface residues with antigenicity and X-ray-derived accessible sites. *Biochemistry* 25:5425-5432; Larsen JE, Lund O, Nielsen M. 2006. Improved method for predicting linear B-cell epitopes. *Immunome Res* 2:2; Ponomarenko JV, Bourne PE. 2007. Antibody-protein interactions: benchmark datasets and prediction tools evaluation. *BMC Struct Biol* 7:64; Haste Andersen P, Nielsen M, Lund O. 2006. Prediction of residues in discontinuous B-cell epitopes using protein 3D structures. *Protein Sci* 15:2558-2567; Ponomarenko JV, Bui H, Li W, Füsseder N, Bourne PE, Sette A, Peters B. 2008. ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. *BMC Bioinformatics* 9:514; Nielsen M, Lundegaard C, Blicher T, Peters B, Sette A, Justesen S, Buus S, y Lund O. 2008. *PLoS Comput Biol*. 4(7)e1000107. Quantitative predictions of peptide binding to any HLA-DR molecule of known sequence: NetMHCIIpan; cuyos contenidos enteros de cada uno de ellos son relevantes para la descripción de métodos y algoritmos para la identificación de epítomos.

Otros ejemplos de epítomos que se pueden acoplar a nanoportadores sintéticos descritos en el presente documento incluyen cualquiera de los epítomos restringidos por MHC de clase I, restringidos por MHC de clase II y de células B como se describe en las SEQ ID NO: 1-943. Sin desear estar limitados por ninguna teoría en particular, los epítomos restringidos por MHC de clase I incluyen los expuestos en las SEQ ID NO:1-186, los epítomos restringidos por MHC de clase II incluyen los expuestos en las SEQ ID NO:187-537 y los epítomos de células B incluyen los expuestos en las SEQ ID NO: 538-943. Estos epítomos incluyen autoantígenos restringidos por MHC de clase I, epítomos de alérgenos restringido por MHC de clase II y epítomos de células B de autoantígenos y alérgenos.

"Generar" significa hacer que se produzca una acción, tal como una respuesta inmunitaria (p. ej., una respuesta inmunitaria tolerogénica), ya sea directamente uno mismo o indirectamente, tal como, pero no limitado a una tercera parte no relacionada que emprende una acción fundada en las palabras o hechos de uno mismo.

"Respuesta inmunitaria humoral" significa cualquier respuesta inmunitaria que da como resultado la producción o estimulación de células B y/o la producción de anticuerpos. Los expertos en la técnica conocen métodos para evaluar si se induce una respuesta humoral e incluyen evaluar la respuesta de anticuerpos midiendo los títulos de anticuerpos y/o evaluando el número y/o la actividad de las células T CD4+ y/o B. Cualquier respuesta inmunitaria humoral contra un antígeno como se describe en el presente documento, tal como donde la tolerancia contra el antígeno sería beneficiosa para un sujeto, puede ser indeseable. Un antígeno asociado con dichas respuestas inmunitarias humorales significa un antígeno que cuando se administra a un sujeto puede dar como resultado una o más de las respuestas inmunitarias humorales no deseadas (p. ej., da como resultado la producción de anticuerpos no deseada contra el antígeno o la proliferación o actividad de células T CD4+ o células B no deseada específica para el antígeno). La producción de anticuerpos se denomina en el presente documento una "respuesta de anticuerpos". "Título de anticuerpos" significa un nivel medible de anticuerpos. En algunos casos, los anticuerpos son anticuerpos de un cierto isotipo, tal como IgG o una subclase de los mismos. Los métodos para medir los títulos de anticuerpos son conocidos en la técnica y se describen en otra parte en el presente documento. Los métodos para medir la proliferación o actividad de células T CD4+ o B también se conocen en la técnica o se describen en otra parte en el presente documento.

"Identificar" es cualquier acción o conjunto de acciones que permite a un médico reconocer a un sujeto como uno que puede beneficiarse de los métodos y composiciones descritos en el presente documento. Preferiblemente, el sujeto identificado es uno que necesita una respuesta inmunitaria tolerogénica como se describe en el presente documento. La acción o conjunto de acciones puede ser directamente uno mismo o indirectamente, tal como, pero no limitado a una tercera parte no relacionada que emprende una acción fundada en las palabras o hechos de uno mismo.

"Inmunosupresor" significa un compuesto que hace que una APC tenga un efecto inmunosupresor (p. ej., efecto tolerogénico). Un efecto inmunosupresor generalmente se refiere a la producción o expresión de citoquinas u otros factores por las APC que reducen, inhiben o previenen una respuesta inmunitaria no deseada o que promueven una respuesta inmunitaria deseada. Cuando las APC producen un efecto inmunosupresor en las células inmunitarias que reconocen un antígeno presentado por las APC, se dice que el efecto inmunosupresor es específico del antígeno presentado. Dicho efecto también se denomina en el presente documento un efecto tolerogénico. Sin estar sujetos a ninguna teoría en particular, se cree que el efecto inmunosupresor o tolerogénico es el resultado del inmunosupresor que se ha suministrado a la APC, preferiblemente en presencia de un antígeno (p. ej., un antígeno administrado o uno que ya está presente in vivo). Por consiguiente, el inmunosupresor incluye compuestos que proporcionan una respuesta inmunitaria tolerogénica frente a un antígeno que se puede proporcionar o no en la misma composición o en una composición diferente. En un caso, el inmunosupresor es uno que hace que una APC promueva un fenotipo regulador en una o más células efectoras inmunitarias. Por ejemplo, el fenotipo regulador se puede caracterizar por la inhibición de la producción, inducción, estimulación o reclutamiento de células T CD4+ o células B específicas de antígeno, la inhibición de la producción de anticuerpos específicos de antígeno, la producción, inducción, estimulación o reclutamiento de células Treg (p. ej., células Treg CD4+CD25highFoxP3+), etc. Esto puede ser el resultado de la

conversión de células T CD4+ o células B a un fenotipo regulador. Esto también puede ser el resultado de la inducción de FoxP3 en otras células inmunitarias, tal como células T CD8+, macrófagos y células iNKT. En un caso, el inmunosupresor es uno que afecta a la respuesta de la APC después de que procesa un antígeno. En otro caso, el inmunosupresor no es uno que interfiera con el procesamiento del antígeno. En otro caso, el inmunosupresor no es una molécula de señalización apoptótica. En otro caso, el inmunosupresor no es un fosfolípido.

Los inmunosupresores incluyen, pero no se limitan a estatinas; inhibidores de mTOR, tales como rapamicina o un análogo de rapamicina; agentes de señalización de TGF- $\beta$ ; agonistas del receptor de TGF- $\beta$ ; inhibidores de histona desacetilasa, tales como tricostatina A; corticosteroides; inhibidores de la función mitocondrial, tales como la rotenona; inhibidores de P38; inhibidores de NF- $\kappa$  $\beta$ , tales como 6Bio, dexametasona, T CPA-1, IKK VII; agonistas del receptor de adenosina; agonistas de prostaglandina E2 (PGE2), tales como misoprostol; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4), tales como rolipram; inhibidores de proteasoma; inhibidores de quinasa; agonistas del receptor acoplado a proteína G; antagonistas del receptor acoplado a proteína G; glucocorticoides; retinoides; inhibidores de citoquinas; inhibidores del receptor de citoquinas; activadores del receptor de citoquinas; antagonistas de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas; agonistas de receptores activados por proliferador de peroxisomas; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de calcineurina; inhibidores de fosfatasa; Inhibidores de PI3KB, tales como TGX-221; inhibidores de autofagia, tales como 3-metiladenina; inhibidores del receptor de hidrocarburos de arilo; inhibidor de proteasoma I (PSI); y ATP oxidados, tales como los bloqueadores del receptor P2X. Los inmunosupresores también incluyenIDO, vitamina D3, ciclosporinas, tales como ciclosporina A, inhibidores del receptor de hidrocarburos de arilo, resveratrol, azatiopurina (Aza), 6-mercaptopurina (6-MP), 6-tioguanina (6-TG), FK506, sanglifehrina A, salmeterol, micofenolato de mofetilo (MMF), aspirina y otros inhibidores de COX, ácido niflúmico, estriol y triptolida.

Los inmunosupresores pueden ser un compuesto que proporciona directamente el efecto inmunosupresor (p. ej., tolerogénico) sobre las APC o pueden ser un compuesto que proporciona el efecto inmunosupresor (p. ej., tolerogénico) indirectamente (es decir, después de ser procesado de alguna manera después de la administración). Los inmunosupresores, por lo tanto, incluyen formas de profármacos de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento.

Los inmunosupresores también incluyen ácidos nucleicos que codifican los péptidos, polipéptidos o proteínas descritos en el presente documento que dan como resultado una respuesta inmunitaria inmunosupresora (p. ej., tolerogénica). Por lo tanto, los inmunosupresores pueden incluir un ácido nucleico que codifica un péptido, polipéptido o proteína que da como resultado una respuesta inmunitaria inmunosupresora (p. ej., tolerogénica), y es el ácido nucleico que está acoplado al nanoportador sintético.

El ácido nucleico puede ser ADN o ARN, tal como ARNm. Se contemplan composiciones que comprenden un complemento, tal como un complemento de longitud completa, o uno degenerado (debido a la degeneración del código genético) de cualquiera de los ácidos nucleicos descritos en el presente documento. En algunos casos, el ácido nucleico es un vector de expresión que se puede transcribir cuando se transfecta en una línea celular. En algunos casos, el vector de expresión puede comprender un plásmido, retrovirus o un adenovirus entre otros. Los ácidos nucleicos se pueden aislar o sintetizar usando enfoques de biología molecular convencionales, por ejemplo, usando una reacción en cadena de la polimerasa para producir un fragmento de ácido nucleico, que luego se purifica y se clona en un vector de expresión. Se pueden encontrar técnicas adicionales útiles en la práctica de esta invención en Current Protocols in Molecular Biology 2007 de John Wiley and Sons, Inc.; Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Third Edition) Joseph Sambrook, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Australia; David Russell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Cold Spring Harbor.

Los inmunosupresores descritos en el presente documento pueden estar acoplados a nanoportadores sintéticos. El inmunosupresor puede ser un elemento que es adicional al material que compone la estructura del nanoportador sintético. Por ejemplo, en un caso, donde el nanoportador sintético está compuesto por uno o más polímeros, el inmunosupresor es un compuesto está adicionalmente y se acopla a uno o más polímeros. Como otro ejemplo, en un caso, donde el nanoportador sintético está compuesto por uno o más lípidos, el inmunosupresor de nuevo está adicionalmente y se acopla al uno o más lípidos. En algunos casos, como cuando el material del nanoportador sintético también produce un efecto inmunosupresor (p. ej., tolerogénico), el inmunosupresor es un elemento presente adicionalmente al material del nanoportador sintético que da como resultado un efecto inmunosupresor (p. ej., tolerogénico).

Otros inmunosupresores de ejemplo incluyen, pero no se limitan a fármacos de molécula pequeña, productos naturales, anticuerpos (p. ej., anticuerpos contra CD20, CD3, CD4), fármacos basados en productos biológicos, fármacos basados en carbohidratos, nanopartículas, liposomas, ARNi, ácidos nucleicos antiparalelos, aptámeros, metotrexato, AINE; fingolimod; natalizumab; alemtuzumab; anti-CD3; tacrolimus (FK506), etc. Los expertos en la técnica conocen otros inmunosupresores.

"Enfermedad inflamatoria" significa cualquier enfermedad, trastorno o afección en la que se produce una inflamación no deseada.

La "carga" del inmunosupresor o antígeno es la cantidad de inmunosupresor o antígeno acoplado a un nanoportador sintético basado en el peso total de los materiales en un nanoportador sintético completo (peso/peso). En general, la carga se calcula como un promedio de una población de nanoportadores sintéticos. En un caso, la carga del inmunosupresor en promedio de la primera población de nanoportadores sintéticos está entre 0.0001% y 50%. En otro caso, la carga del antígeno en promedio de la primera y/o segunda población de nanoportadores sintéticos está entre 0,0001% y 50%. En otro caso más, la carga del inmunosupresor y/o antígeno está entre 0,1% y 10%. En otro caso más, la carga del inmunosupresor y/o antígeno está entre 1% y 10%. En otro caso más, la carga del inmunosupresor y/o el antígeno es al menos 0,1%, al menos 0,2%, al menos 0,3%, al menos 0,4%, al menos 0,5%, al menos 0,6%, al menos 0,7%, al menos 0,8%, al menos 0,9%, al menos 1%, al menos 2%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 6%, al menos 7%, al menos 8%, al menos 9%, al menos 10%, al menos 11%, al menos 12%, al menos 13%, al menos 14%, al menos 15%, al menos 16%, al menos 17%, al menos 18%, al menos 19% o al menos 20% en promedio de una población de nanoportadores sintéticos. En otro caso más, la carga del inmunosupresor y/o el antígeno es 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19% o 20% en promedio de una población de nanoportadores sintéticos. En algunos casos de los casos anteriores, la carga del inmunosupresor y/o el antígeno no es más de 25% en promedio de una población de nanoportadores sintéticos. En casos, la carga se calcula como se describe en los ejemplos.

La carga se puede calcular de la siguiente manera: se recogen y centrifugan aproximadamente 3 mg de nanoportadores sintéticos para separar el líquido sobrenadante del sedimento de nanoportadores sintéticos. Se añade acetónitrilo al sedimento, y la muestra se trata por ultrasonidos y se centrifuga para eliminar cualquier material insoluble. El líquido sobrenadante y el sedimento se inyectan en RP-HPLC y se lee la absorbancia a 278 nm. Los  $\mu\text{g}$  encontrados en el sedimento se usan para calcular el % atrapado (carga), los  $\mu\text{g}$  en el líquido sobrenadante y el sedimento se usa para calcular el total de  $\mu\text{g}$  recuperados.

La "dosis de mantenimiento" se refiere a una dosis que se administra a un sujeto, después de que una dosis inicial ha dado como resultado una respuesta inmunosupresora (p. ej., tolerogénica) en un sujeto, para mantener una respuesta inmunosupresora (p. ej., tolerogénica) deseada. Una dosis de mantenimiento, por ejemplo, puede ser una que mantenga el efecto tolerogénico logrado después de la dosis inicial, evite una respuesta inmunitaria no deseada en el sujeto o prevenga que el sujeto se convierta en un sujeto en riesgo de experimentar una respuesta inmunitaria no deseada, incluyendo un nivel no deseado de una respuesta inmunitaria. En algunos casos, la dosis de mantenimiento es una que es suficiente para mantener un nivel adecuado de respuesta inmunitaria deseada.

"Dimensión máxima de un nanoportador sintético" significa la dimensión más grande de un nanoportador medida a lo largo de cualquier eje del nanoportador sintético. "Dimensión mínima de un nanoportador sintético" significa la dimensión más pequeña de un nanoportador sintético medida a lo largo de cualquier eje del nanoportador sintético. Por ejemplo, para un nanoportador sintético esférico, la dimensión máxima y mínima de un nanoportador sintético serían sustancialmente idénticas, y serían el tamaño de su diámetro. De manera similar, para un nanoportador sintético cuboidal, la dimensión mínima de un nanoportador sintético sería la menor de su altura, anchura o longitud, mientras que la dimensión máxima de un nanoportador sintético sería la mayor de su altura, anchura o longitud. En algunos casos, una dimensión mínima de al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos el 90% de los nanoportadores sintéticos en una muestra, basado en el número total de nanoportadores sintéticos en la muestra, es igual o mayor a 100 nm. En otro caso, una dimensión máxima de al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, de los nanoportadores sintéticos en una muestra, basada en el número total de nanoportadores sintéticos en la muestra, es igual a o menor de 5  $\mu\text{m}$ . Preferiblemente, una dimensión mínima de al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, de los nanoportadores sintéticos en una muestra, basado en el número total de nanoportadores sintéticos en la muestra, es mayor de 110 nm, más preferiblemente mayor que 120 nm, más preferiblemente mayor que 130 nm, y más preferiblemente aún mayor que 150 nm. Las relaciones de aspecto de las dimensiones máximas y mínimas de los nanoportadores sintéticos pueden variar. Por ejemplo, las relaciones de aspecto de las dimensiones máximas a mínimas de los nanoportadores sintéticos pueden variar de 1:1 a 1.000.000:1, preferiblemente de 1:1 a 100.000:1, más preferiblemente de 1:1 a 10.000:1, más preferiblemente de 1:1 a 1000:1, aún más preferiblemente de 1:1 a 100:1, y aún más preferiblemente de 1:1 a 10:1. Preferiblemente, una dimensión máxima de al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, de los nanoportadores sintéticos en una muestra, basada en el número total de nanoportadores sintéticos en la muestra es igual a o menor que 3  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente igual a o menor que 2  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente igual a o menor que 1  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente igual a o menor que 800 nm, más preferiblemente igual a o menor que 600 nm, y más preferiblemente aún igual a o menor que 500 nm. En casos preferidos, una dimensión mínima de al menos 75%, preferiblemente al menos 80%, más preferiblemente al menos 90%, de los nanoportadores sintéticos en una muestra, basada en el número total de nanoportadores sintéticos en la muestra, es igual a o mayor que 100 nm, más preferiblemente igual a o mayor que 120 nm, más preferiblemente igual a o mayor que 130 nm, más preferiblemente igual a o mayor que 140 nm y más preferiblemente aún igual a o mayor que 150 nm. La medición de las dimensiones del nanoportador sintético (p. ej., diámetro) se obtiene suspendiendo los nanoportadores sintéticos en un medio líquido (normalmente acuoso) y usando dispersión dinámica de luz (DLS) (p. ej., usando un instrumento Brookhaven ZetaPALS). Por ejemplo, una suspensión de nanoportadores sintéticos se puede diluir a partir de un tampón acuoso en agua purificada para lograr una concentración final de suspensión de nanoportadores sintéticos de

- aproximadamente 0,01 a 0,1 mg/ml. La suspensión diluida se puede preparar directamente dentro o transferir a una cubeta adecuada para el análisis de DLS. Después, la cubeta se puede colocar en el DLS, dejar que se equilibre a la temperatura controlada, y después hacer el barrido durante el tiempo suficiente para adquirir una distribución estable y reproducible basada en las entradas adecuadas para la viscosidad del medio y los índices de refracción de la muestra. Después se da el diámetro efectivo, o la media de la distribución. "Dimensión" o "tamaño" o "diámetro" de nanoportadores sintéticos significa la media de una distribución de tamaño de partículas obtenida usando dispersión dinámica de luz.
- "MHC" se refiere al complejo principal de histocompatibilidad, una gran región genómica o familia de genes que se encuentra en la mayoría de los vertebrados, que codifica moléculas de MHC que presentan fragmentos o epítopos de proteínas procesadas en la superficie celular. La presentación de MHC:péptido en superficies celulares permite la vigilancia de las células inmunitarias, normalmente una célula T. Hay dos clases generales de moléculas de MHC: clase I y clase II. En general, las moléculas de MHC de clase I se encuentran en células nucleadas y presentan péptidos a las células T citotóxicas. Las moléculas de MHC de clase II se encuentran en ciertas células inmunitarias, principalmente macrófagos, células B y células dendríticas, conocidas colectivamente como APC profesionales. Los genes más conocidos en la región MHC son el subconjunto que codifica las proteínas presentadoras de antígeno en la superficie celular. En seres humanos, estos genes se denominan genes de antígeno leucocitario humano (HLA).
- "Polímero no terminado en metoxi" significa un polímero que tiene al menos un extremo que termina con un resto distinto de metoxi. En algunos casos, el polímero tiene al menos dos extremos que terminan con un resto diferente de metoxi. En otros casos, el polímero no tiene extremos que terminen con metoxi. "Polímero plurónico no terminado en metoxi" significa un polímero distinto de un polímero plurónico lineal con metoxi en ambos extremos. Las nanopartículas poliméricas como se describe en el presente documento pueden comprender polímeros no terminados en metoxi o polímeros plurónicos no terminados en metoxi.
- "Obtenido" significa tomado directamente de un material y usado sustancialmente sin modificación y/o procesamiento.
- "Excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un material farmacológicamente inactivo usado junto con los nanoportadores sintéticos mencionados para formular las composiciones. Los excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden una variedad de materiales conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a sacáridos (tales como glucosa y lactosa), conservantes tales como agentes antimicrobianos, adyuvantes de reconstitución, colorantes, solución salina (tal como solución salina tamponada con fosfato) y tampones.
- "Protocolo" se refiere a cualquier régimen de dosificación de una o más sustancias a un sujeto. Un régimen de dosificación puede incluir la cantidad, frecuencia y/o modo de administración. En algunos casos, dicho protocolo se puede usar para administrar una o más composiciones de la invención a uno o más sujetos de ensayo. Las respuestas inmunitarias en estos sujetos de ensayo se pueden evaluar para determinar si el protocolo era efectivo o no para reducir una respuesta inmunitaria no deseada o generar una respuesta inmunitaria deseada (p. ej., la promoción de un efecto tolerogénico). También se puede evaluar cualquier otro efecto terapéutico y/o profiláctico en lugar de o además de las respuestas inmunitarias mencionadas anteriormente. Se puede determinar si un protocolo tenía o no un efecto deseado usando cualquiera de los métodos descritos en el presente documento o conocidos de otra manera en la técnica. Por ejemplo, se puede obtener una población de células de un sujeto al que se le ha administrado una composición descrita en el presente documento de acuerdo con un protocolo específico con el fin de determinar si las células inmunitarias, citoquinas, anticuerpos, etc. específicos se redujeron, generaron, activaron, etc. Los métodos útiles para detectar la presencia y/o el número de células inmunitarias incluyen, pero no se limitan a, métodos de citometría de flujo (p. ej., FACS) y métodos de inmunohistoquímica. Los anticuerpos y otros agentes de unión para la tinción específica de marcadores de células inmunitarias están disponibles en el mercado. Dichos kits incluyen típicamente reactivos de tinción para múltiples antígenos que permiten la detección, separación y/o cuantificación basada en FACS de una población celular deseada de una población heterogénea de células.
- "Proporcionar un sujeto" es cualquier acción o conjunto de acciones que hace que un médico se ponga en contacto con un sujeto y administre una composición descrita en el presente documento o lleve a cabo un método descrito en el presente documento. Preferiblemente, el sujeto necesita una respuesta inmunitaria tolerogénica como se describe en el presente documento. La acción o conjunto de acciones puede ser directamente uno mismo o indirectamente, tal como, pero no limitado a una tercera parte no relacionada que emprende una acción fundada en las palabras o hechos de uno mismo.
- "Sujeto" significa animales, incluyendo mamíferos de sangre caliente, tales como seres humanos y primates; aviares animales domésticos o de granja tales como gatos, perros, ovejas, cabras, vacas, caballos y cerdos; animales de laboratorio tales como ratones, ratas y cobayas; peces; reptiles animales de zoológico y salvajes.
- "Sustancialmente sin epítopos de células B" se refiere a la ausencia de epítopos de células B en una cantidad (por sí misma, dentro del contexto del antígeno, conjuntamente con un portador o conjuntamente con una composición) que estimula la activación sustancial de una respuesta de células B. Una composición sustancialmente sin epítopos de células B puede no contener una cantidad medible de epítopos de células B de un antígeno. En otros casos, dicha composición puede comprender una cantidad medible de epítopos de células B de un antígeno, pero dicha cantidad

no es efectiva para generar una respuesta inmunitaria de células B medible (por sí misma, dentro del contexto del antígeno, conjuntamente con un portador o conjuntamente con una composición), tal como la producción de anticuerpos específicos de antígeno o la proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno, o no es efectiva para generar una respuesta inmunitaria de células B medible significativa (por sí misma, dentro del contexto del antígeno, conjuntamente con un portador o conjuntamente con una composición). En algunos casos, una respuesta inmunitaria de células B medible significativa es aquella que produce o se esperaría que produjera un resultado clínico adverso en un sujeto. En otros casos, una respuesta inmunitaria de células B medible significativa es una que es mayor que el nivel del mismo tipo de respuesta inmunitaria (p. ej., producción de anticuerpos específicos de antígeno o proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno) producida por un antígeno de control (p. ej., uno que se sabe que no comprende epítopos de células B del antígeno o estimula las respuestas inmunitarias de células B). En algunos casos, una respuesta inmunitaria de células B medible significativa, tal como una medición de títulos de anticuerpos (p. ej., por ELISA) es 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces o mayor que el mismo tipo de respuesta producida por un control (p. ej., antígeno de control). En otros casos, una composición sustancialmente sin epítopos de células B es aquella que produce pocos o ningún título de anticuerpos específicos de antígeno (por sí misma, en el contexto del antígeno, conjuntamente con un vehículo o conjuntamente con una composición). Dichas composiciones incluyen aquellas que producen un título de anticuerpos (como un valor de CE50) de menos de 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, 20 o 10. En otros casos, una respuesta inmunitaria de células B significativa medible, es una medida del número o proliferación de células B que es 10%, 25%, 50%, 100%, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 15 veces, 20 veces o más mayor que el mismo tipo de respuesta producida por un control. Los expertos en la técnica conocen otros métodos para medir las respuestas de las células B.

Para asegurar que una composición no comprenda sustancialmente epítopos de células B, los antígenos se pueden seleccionar de modo que no comprendan epítopos de células B para el acoplamiento a los nanoportadores sintéticos como se describe en el presente documento. En otros casos, para garantizar que una composición no comprenda sustancialmente epítopos de células B de un antígeno, los nanoportadores sintéticos acoplados al antígeno se producen y ensayan las respuestas inmunitarias de células B (p. ej., producción de anticuerpos específicos de antígeno, proliferación de células B y/o actividad). Las composiciones que presentan las propiedades deseadas pueden entonces ser seleccionadas.

"Nanoportador(es) sintético(s)" significa un objeto discreto que no se encuentra en la naturaleza, y que posee al menos una dimensión que es menor que o igual a 5 micrómetros de tamaño. Las nanopartículas de albúmina generalmente se incluyen como nanoportadores sintéticos, sin embargo, en ciertos casos, los nanoportadores sintéticos no comprenden nanopartículas de albúmina. Los nanoportadores sintéticos pueden no comprender quitosano. Los nanoportadores sintéticos pueden no ser nanopartículas basadas en lípidos. Los nanoportadores sintéticos pueden no comprender un fosfolípido.

Un nanoportador sintético puede ser, pero no se limita a uno o una pluralidad de nanopartículas basadas en lípidos (también denominadas en el presente documento nanopartículas lipídicas, es decir, nanopartículas donde la mayoría del material que compone su estructura son lípidos), nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas, emulsiones basadas en tensioactivos, dendrímeros, bolas de bucky, nanocables, partículas similares a virus (es decir, partículas que están compuestas principalmente de proteínas estructurales virales pero que no son infecciosas o tienen baja infectividad), partículas basadas en péptidos o proteínas (también denominadas en la presente memoria partículas de proteína, es decir partículas donde la mayor parte del material que compone su estructura son péptidos o proteínas (tales como nanopartículas de albúmina) y/o nanopartículas que se desarrollan usando una combinación de nanomateriales tales como nanopartículas de lípido-polímero. Los nanoportadores sintéticos pueden tener una variedad de formas diferentes, que incluyen, pero no se limitan a esferoidales, cuboidales, piramidales, oblongas, cilíndricas y toroidales. Los nanoportadores sintéticos según la invención comprenden una o más superficies. Los nanoportadores sintéticos de ejemplo que se pueden adaptar para usar en la práctica de la presente invención comprenden: (1) las nanopartículas biodegradables descritas en la patente de EE.UU. 5.543.158 de Gref et al., (2) las nanopartículas poliméricas de la solicitud de patente de EE.UU. publicada 20060002852 de Saltzman et al., (3) las nanopartículas litográficamente construidas de la solicitud de patente de EE.UU. publicada 20090028910 de DeSimone et al., (4) la descripción del documento WO 2009/051837 de von Andrian et al., (5) las nanopartículas descritas en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2008/0145441 de Penades et al., (6) las nanopartículas de proteínas descritas en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 20090226525 de los Ríos et al., (7) las partículas similares a virus descritas en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 20060222652 de Sebbel et al., (8) las partículas similares a virus acopladas a ácido nucleico descritas en la solicitud de patente de EE.UU. publicada 20060251677 de Bachmann et al., (9) las partículas similares a virus descritas en WO2010047839A1 o WO2009106999A2, (10) las nanopartículas nanoprecipitadas descritas en P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" *Nanomedicine* 5 (6):843-853 (2010), o (11) células apoptóticas, cuerpos apoptóticos o los miméticos sintéticos o semisintéticos descritos en la publicación de EE.UU. 2002/0086049. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos pueden tener una relación de aspecto mayor que 1:1, 1:1,2, 1:1,5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 o mayor que 1:10.

Los nanoportadores sintéticos que tienen una dimensión mínima igual a o menor que aproximadamente 100 nm, preferiblemente igual a o menor que 100 nm, no comprenden una superficie con grupos hidroxilo que activan el complemento o, alternativamente, comprenden una superficie que consiste esencialmente en restos que no son grupos hidroxilo que activan el complemento. Los nanoportadores sintéticos pueden tener una dimensión mínima igual a o menor que aproximadamente 100 nm, preferiblemente igual a o menor que 100 nm, pueden no comprender una superficie que active sustancialmente el complemento o, alternativamente, comprenden una superficie que consiste esencialmente en restos que no activan sustancialmente el complemento. En un caso más preferido, los nanoportadores sintéticos que tienen una dimensión mínima igual a o menor que aproximadamente 100 nm, preferiblemente igual a o menor que 100 nm, no comprenden una superficie que activa el complemento o, alternativamente, comprenden una superficie que consiste esencialmente en restos que no activan el complemento. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos excluyen partículas similares a virus. En otros casos, los nanoportadores sintéticos pueden tener una relación de aspecto mayor que 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 o mayor que 1:10.

"Antígeno de células T" significa un antígeno de células T CD4+ o antígeno de células CD8+. "Antígeno de células T CD4+" se refiere a cualquier antígeno que es reconocido por y desencadena una respuesta inmunitaria en una célula T CD4+, p. ej., un antígeno que es reconocido específicamente por un receptor de células T en una célula T CD4+ a través de presentación del antígeno o una parte del mismo unida a una molécula del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) de clase II. "Antígeno de células T CD8+" significa cualquier antígeno que es reconocido por y desencadena una respuesta inmunitaria en una célula T CD8+, p. ej., un antígeno que es reconocido específicamente por un receptor de células T en una célula T CD8+ a través de la presentación del antígeno o parte del mismo unida a una molécula del complejo de histocompatibilidad principal de clase I (MHC). En algunos casos, un antígeno que es un antígeno de células T también es un antígeno de células B. En otros casos, El antígeno de células T no es también un antígeno de células B. Los antígenos de células T generalmente son proteínas o péptidos.

Una "proteína terapéutica" se refiere a cualquier proteína o terapia basada en proteínas que se puede administrar a un sujeto y tener un efecto terapéutico. Dichas terapias incluyen terapias de reemplazo de proteínas y de suplementación de proteínas. Dichas terapias también incluyen la administración de proteínas exógenas o extrañas, terapias de anticuerpos y terapias celulares o basadas en células. Las proteínas terapéuticas incluyen enzimas, cofactores enzimáticos, hormonas, factores de coagulación sanguínea, citoquinas, factores de crecimiento, anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales. Ejemplos de otras proteínas terapéuticas se describen en otra parte del presente documento. Las proteínas terapéuticas se pueden producir en, sobre o por células y se pueden obtener de dichas células o administrar en forma de dichas células. La proteína terapéutica se puede producir en, sobre o por células de mamíferos, células de insectos, células de levaduras, células bacterianas, células vegetales, células de animales transgénicos, células vegetales transgénicas, etc. La proteína terapéutica se puede producir de forma recombinante en dichas células. La proteína terapéutica se puede producir en, sobre o por una célula transformada viralmente. La proteína terapéutica también se puede producir en, sobre o por células autólogas que han sido transfectadas, transducidas o manipuladas de otro modo para expresarla. Alternativamente, la proteína terapéutica se puede administrar como un ácido nucleico o introduciendo un ácido nucleico en un virus, VLP, liposoma, etc. Alternativamente, la proteína terapéutica se puede obtener de dichas formas y administrar como la propia proteína terapéutica. Los sujetos, por lo tanto, incluyen cualquier sujeto que ha recibido, está recibiendo o recibirá cualquiera de los anteriores. Dicho sujeto incluye sujetos que han recibido, están recibiendo o recibirán terapia génica, células autólogas que han sido transfectadas, transducidas o manipuladas de otro modo para expresar una proteína, polipéptido o péptido terapéutico; o células que expresan una proteína terapéutica, polipéptido o péptido.

"Antígeno proteico terapéutico" significa un antígeno que está asociado con una proteína terapéutica que se puede, o una parte de la misma se puede presentar para su reconocimiento por las células del sistema inmunitario y puede generar una respuesta inmunitaria no deseada (p. ej., la producción de anticuerpos específicos de la proteína terapéutica) contra la proteína terapéutica. Los antígenos de proteína terapéutica generalmente incluyen proteínas, polipéptidos, péptidos, lipoproteínas, o están contenidos o son expresados en, sobre o por células.

"Respuesta inmunitaria tolerogénica" significa cualquier respuesta inmunitaria que puede conducir a la supresión inmunitaria específica de un antígeno o una célula, tejido, órgano, etc. que expresa dicho antígeno. Dichas respuestas inmunitarias incluyen cualquier reducción, retraso o inhibición en una respuesta inmunitaria no deseada específica para el antígeno o célula, tejido, órgano, etc. que expresa dicho antígeno. Dichas respuestas inmunitarias también incluyen cualquier estimulación, producción, inducción, promoción o reclutamiento en una respuesta inmunitaria deseada específica para el antígeno o célula, tejido, órgano, etc. que expresa dicho antígeno. Por lo tanto, las respuestas inmunitarias tolerogénicas incluyen la ausencia o la reducción de una respuesta inmunitaria no deseada a un antígeno que puede ser mediada por células reactivas al antígeno, así como la presencia o promoción de células supresoras. Las respuestas inmunitarias tolerogénicas como se describen en el presente documento incluyen tolerancia inmunológica. "Generar una respuesta inmunitaria tolerogénica" se refiere a la generación de cualquiera de las respuestas inmunitarias anteriores específicas para un antígeno o célula, tejido, órgano, etc. que expresa dicho antígeno. La respuesta inmunitaria tolerogénica puede ser el resultado de la presentación restringida por MHC de clase I y/o la presentación restringida por MHC de clase II y/o la presentación de células B y/o la presentación por CD1d, etc.

Las respuestas inmunitarias tolerogénicas incluyen cualquier reducción, retraso o inhibición en la proliferación y/o actividad de células T CD4+, células T CD8+ o células B. Las respuestas inmunitarias tolerogénicas también incluyen una reducción en la producción de anticuerpos específicos de antígeno. Las respuestas inmunitarias tolerogénicas también pueden incluir cualquier respuesta que conduzca a la estimulación, inducción, producción o reclutamiento de células reguladoras, tales como las células Treg CD4+, células Treg CD8+, células Breg, etc. En algunos casos, la respuesta inmunitaria tolerogénica es una que da como resultado la conversión a un fenotipo regulador caracterizado por la producción, inducción, estimulación o reclutamiento de células reguladoras.

Las respuestas inmunitarias tolerogénicas también incluyen cualquier respuesta que conduzca a la estimulación, producción o reclutamiento de células Treg CD4+ y/o células Treg CD8+. Las células Treg CD4+ pueden expresar el factor de transcripción FoxP3 e inhibir las respuestas inflamatorias y enfermedades inflamatorias autoinmunitarias (Human regulatory T cells in autoimmune diseases. Cvetanovich GL, Hafler DA. *Curr Opin Immunol.* 2010 Dec;22(6):753-60. Regulatory T cells and autoimmunity. Vila J, Isaacs JD, Anderson AE. *Curr Opin Hematol.* 2009 Jul;16(4):274-9). Dichas células también suprimen las células T auxiliares a células B e inducen tolerancia tanto a antígenos propios como extraños (Therapeutic approaches to allergy and autoimmunity based on FoxP3+ regulatory T-cell activation and expansion. Miyara M, Wing K, Sakaguchi S. *J Allergy Clin Immunol.* 2009 Apr;123(4):749-55). Las células Treg CD4+ reconocen el antígeno cuando son presentadas por proteínas de clase II en APC. Las células Treg CD8+, que reconocen el antígeno presentado por la clase I (y Qa-1), también pueden suprimir las células T auxiliares a células B y dar como resultado la activación de la supresión específica del antígeno que induce tolerancia tanto a los autoantígenos como a antígenos extraños. Se ha demostrado que la interrupción de la interacción de Qa-1 con las células Treg CD8+ desregula las respuestas inmunitarias y da como resultado el desarrollo de la formación de autoanticuerpos y un lupus-eritematoso sistémico letal autoinmunitario (Kim et al., *Nature.* 2010 Sep 16, 467 (7313):328-32) También se ha demostrado que las células Treg CD8+ inhiben modelos de enfermedades inflamatorias autoinmunitarias, incluyendo la artritis reumatoide y la colitis (CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune arthritis. Oh S, Rankin AL, Caton AJ. *Immunol Rev.* 2010 Jan;233(1):97-111. Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. Boden EK, Snapper SB. *Curr Opin Gastroenterol.* 2008 Nov;24(6):733-41). En algunos casos, las composiciones descritas pueden dar lugar efectivamente a ambos tipos de respuestas (Treg CD4+ y Treg CD8+). En otros casos, FoxP3 puede inducirse en otras células inmunitarias, tales como macrófagos, células iNKT, etc., y las composiciones descritas en el presente documento pueden dar como resultado también una o más de estas respuestas.

Las respuestas inmunitarias tolerogénicas también incluyen, pero no se limitan a la inducción de citoquinas reguladoras, tales como las citoquinas Treg; inducción de citoquinas inhibitorias; la inhibición de las citoquinas inflamatorias (p. ej., IL-4, IL-1b, IL-5, TNF- $\alpha$ , IL-6, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, M-CSF, proteína reactiva C, proteína de fase aguda, quimiocinas (p. ej., MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , MIG, ITAC o IP-10), la producción de citoquinas antiinflamatorias (p. ej., IL-4, IL-13, IL-10, etc.), quimioquinas (p. ej., CCL-2, CXCL8), proteasas (p. ej., MMP- 3, MMP-9), leucotrienos (p. ej., CysLT-1, CysLT-2), prostaglandinas (p. ej., PGE2) o histaminas; la inhibición de la polarización a una respuesta inmunitaria Th17, Th1 o Th2; la inhibición de citoquinas específicas de células efectoras: Th17 (p. ej., IL-17, IL-25), Th1 (IFN- $\gamma$ ), Th2 (p. ej., IL-4, IL-13); la inhibición de factores de transcripción específicos de Th1, Th2 o TH17; la inhibición de proliferación de células T efectoras; la inducción de apoptosis de células T efectoras; la inducción de genes específicos de células dendríticas tolerogénicas, la inducción de la expresión de FoxP3, la inhibición de la inducción de IgE o respuestas inmunitarias mediadas por IgE; la inhibición de respuestas de anticuerpos (p. ej., producción de anticuerpos específicos de antígeno); la inhibición de la respuesta de células T auxiliares; la producción de TGF- $\beta$  y/o IL-10; la inhibición de la función efectora de los autoanticuerpos (p. ej., inhibición en el agotamiento de células, daño de células o tejidos o activación del complemento); etc.

Cualquiera de los anteriores se puede medir in vivo en uno o más modelos animales o se puede medir in vitro. Un experto en la técnica está familiarizado con dichas mediciones in vivo o in vitro. Las respuestas inmunitarias no deseadas o las respuestas inmunitarias tolerogénicas se pueden controlar usando, por ejemplo, métodos para evaluar el número y/o la función de las células inmunitarias, análisis de tetrámero, ELISPOT, análisis basado en citometría de flujo de la expresión de citoquinas, secreción de citoquinas, perfiles de expresión de citoquinas, perfiles de expresión génica, perfil de expresión de proteínas, análisis de marcadores de superficie celular, detección basada en PCR del uso del gen del receptor de células inmunitarias (véase T. Clay et al., "Assays for Monitoring Cellular Immune Response to Active Immunotherapy of Cancer" *Clinical Cancer Research* 7:1127-1135 (2001), etc. Las respuestas inmunitarias no deseadas o las respuestas inmunitarias tolerogénicas también se pueden controlar usando, por ejemplo, métodos para evaluar los niveles de proteínas en plasma o suero, proliferación de células inmunitarias y/o ensayos funcionales, etc. En algunos casos, las respuestas inmunitarias tolerogénicas se pueden controlar evaluando la inducción de FoxP3. Además, se describen métodos específicos con más detalle en los ejemplos.

Preferiblemente, las respuestas inmunitarias tolerogénicas conducen a la inhibición del desarrollo, progresión o patología de las enfermedades, trastornos o afecciones descritas en el presente documento. Si las composiciones pueden conducir o no a la inhibición del desarrollo, progresión o patología de las enfermedades, trastornos o afecciones descritas en el presente documento, se puede medir con modelos animales de dichas enfermedades, trastornos o afecciones. En algunos casos, la reducción de una respuesta inmunitaria no deseada o la generación de una respuesta inmunitaria tolerogénica se puede evaluar determinando los criterios de valoración clínicos, eficacia clínica, síntomas clínicos, biomarcadores biológicos de la enfermedad y/o puntuaciones clínicas. Las respuestas

inmunitarias no deseadas o las respuestas inmunitarias tolerogénicas también se pueden evaluar con ensayos de diagnóstico para evaluar la presencia o ausencia de una enfermedad, trastorno o afección como se describe en el presente documento. Las respuestas inmunitarias no deseadas se pueden evaluar adicionalmente mediante métodos para medir los niveles de proteínas terapéuticas y/o la función en un sujeto. Los métodos para controlar o evaluar respuestas alérgicas no deseadas incluyen evaluar una respuesta alérgica en un sujeto por la reactividad de la piel y/o la producción de anticuerpos específicos de alérgenos.

En algunos casos, el control o evaluación de la generación de una respuesta inmunitaria no deseada o una respuesta inmunitaria tolerogénica en un sujeto puede ser anterior a la administración de una composición de nanoportadores sintéticos descritos en el presente documento y/o antes de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o exposición a un alérgeno. En otros casos, la evaluación de la generación de una respuesta inmunitaria no deseada o una respuesta inmunitaria tolerogénica puede ser después de la administración de una composición de nanoportadores sintéticos descritos en el presente documento y/o después de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o exposición a un alérgeno. En algunos casos, la evaluación se hace después de la administración de la composición de nanoportadores sintéticos, pero antes de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o la exposición a un alérgeno. En otros casos, la evaluación se hace después de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o exposición a un alérgeno, pero antes de la administración de la composición. En otros casos, la evaluación se realiza antes tanto de la administración de los nanoportadores sintéticos como de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o la exposición a un alérgeno, mientras que en otros casos más, la evaluación se realiza después tanto de la administración de nanoportadores sintéticos como de la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o exposición a un alérgeno. La evaluación se puede realizar tanto antes como después de la administración de los nanoportadores sintéticos y/o la administración de un injerto trasplantable o proteína terapéutica o exposición a un alérgeno. En otros casos más, la evaluación se realiza más de una vez en el sujeto para determinar que se mantiene un estado inmunitario deseable en el sujeto, tal que un sujeto que tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una alergia, rechazo de órganos o tejidos o enfermedad de injerto contra huésped. Otros sujetos incluyen aquellos que se han sometido o se someterán a un trasplante, así como aquellos que han recibido, están recibiendo o recibirán una proteína terapéutica contra la cual han experimentado, están experimentando o se espera que experimenten una respuesta inmunitaria no deseada.

Una respuesta de anticuerpos se puede evaluar determinando uno o más títulos de anticuerpos. "Título de anticuerpos" significa un nivel medible de producción de anticuerpos. Los métodos para medir títulos de anticuerpos son conocidos en la técnica e incluyen el ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA). La respuesta de anticuerpos se puede cuantificar, por ejemplo, como el número de anticuerpos, concentración de anticuerpos o título. Los valores pueden ser absolutos o pueden ser relativos. Los ensayos para cuantificar una respuesta de anticuerpos incluyen ensayos de captura de anticuerpos, ensayos de inmunoabsorción ligados a enzimas (ELISA), ensayos de inhibición de absorción de fase líquida (ILPAA), ensayos de inmunolectroforesis en cohete (RIE) y ensayos de inmunolectroforesis en línea (LIE). Cuando se compara una respuesta de anticuerpos con otra respuesta de anticuerpos, preferiblemente se usa el mismo tipo de valor cuantitativo (p. ej., título) y método de medición (p. ej., ELISA) para hacer la comparación.

Un método ELISA para medir un título de anticuerpos, por ejemplo, un ELISA tipo sándwich típico, puede consistir en las siguientes etapas (i) preparar un material de recubrimiento de placa de ELISA de manera que el objetivo de anticuerpo de interés se acople a un polímero sustrato u otro material adecuado (ii) preparar el material de recubrimiento en una solución acuosa (tal como PBS) y suministrar la solución de material de recubrimiento a los pocillos de una placa multipocillos para depositar durante la noche el recubrimiento sobre la placa multipocillos, (iii) lavar a fondo la placa multipocillos con tampón de lavado (tal como Tween-20 al 0,05% en PBS) para eliminar el exceso de material de recubrimiento, (iv) bloquear la placa para la unión no específica aplicando una solución diluyente (tal como el suero bovino fetal al 10% en PBS), (v) lavar la solución de bloqueo/diluyente de la placa con tampón de lavado, (vi) diluir la(s) muestra(s) de suero que contienen anticuerpos y referencias adecuadas (controles positivos) con diluyente según sea necesario para obtener una concentración que sature adecuadamente la respuesta de ELISA, (vii) diluir de forma seriada las muestras de plasma en la placa multipocillos de modo que se cubra un intervalo de concentraciones adecuado para generar una curva de respuesta de ELISA, (viii) incubar la placa para proporcionar la unión anticuerpo-objetivo, (ix) lavar la placa con tampón de lavado para eliminar anticuerpos no unidos al antígeno, (x) añadir una concentración adecuada de un anticuerpo de detección secundario en el mismo diluyente tal como un anticuerpo de detección acoplado a biotina capaz de unirse al anticuerpo primario, (xi) incubar la placa con el anticuerpo de detección aplicado, seguido de lavado con tampón de lavado, (xii) añadir una enzima tal como estreptavidina-HRP (peroxidasa de rábano picante) que se unirá a la biotina que se encuentra en los anticuerpos biotinilados e incubar, (xiii) lavar la placa de multipocillos, (xiv) añadir sustrato(s) (tal como solución TMB) a la placa, (xv) aplicar una solución de parada (tal como ácido sulfúrico 2 N) cuando se completa el desarrollo del color, (xvi) leer la densidad óptica de los pocillos de la placa a una longitud de onda específica para el sustrato (450 nm con sustracción de lecturas a 570 nm), (xvii) aplicar una curva multiparamétrica adecuada ajustada a los datos y definir la concentración efectiva semimáxima (CE50) como la concentración en la curva en la que se alcanza la mitad del valor máximo de DO para las referencias de la placa.

Un "injerto trasplantable" se refiere a un material biológico, tal como células, tejidos y órganos (enteros o en parte) que se pueden administrar a un sujeto. Los injertos trasplantables pueden ser autoinjertos, aloinjertos o xenoinjertos de, por ejemplo, un material biológico tal como un órgano, tejido, piel, hueso, nervios, tendones, neuronas, vasos sanguíneos, grasa, córnea, células pluripotentes, células diferenciadas (obtenidas o derivado in vivo o in vitro), etc. En algunos casos, un injerto trasplantable se forma, por ejemplo, a partir de cartílago, hueso, matriz extracelular o matrices de colágeno. Los injertos trasplantables también pueden ser células individuales, suspensiones de células y células en tejidos y órganos que se pueden trasplantar. Las células trasplantables típicamente tienen una función terapéutica, por ejemplo, una función de la que carece o está disminuida en un sujeto receptor. Algunos ejemplos no limitantes de células trasplantables son células  $\beta$ , hepatocitos, células madre hematopoyéticas, células madre neuronales, neuronas, células gliales o células mielinizantes. Las células trasplantables pueden ser células que no están modificadas, por ejemplo, células obtenidas de un sujeto donante y que se pueden usar en trasplantes sin ninguna modificación genética o epigenética. En otros casos, las células trasplantables pueden ser células modificadas, por ejemplo, células obtenidas de un sujeto que tiene un defecto genético, en el que se ha corregido el defecto genético, o células que derivan de células reprogramadas, por ejemplo, células diferenciadas derivadas de células obtenidas de un sujeto.

"Trasplante" se refiere al procedimiento de transferir (mover) un injerto trasplantable a un sujeto receptor (p. ej., de un sujeto donante, de una fuente in vitro (p. ej., células pluripotentes autólogas o heterólogas diferenciadas nativas o inducidas)) y/o de una ubicación corporal a otra ubicación corporal en el mismo sujeto.

"Respuesta inmunitaria no deseada" se refiere a cualquier respuesta inmunitaria no deseada que resulta de la exposición a un antígeno, promueve o exacerba una enfermedad, trastorno o afección descrita en el presente documento (o uno de sus síntomas), o es sintomática de una enfermedad, trastorno o afección descrita en el presente documento. Dichas respuestas inmunitarias en general tienen un impacto negativo en la salud de un sujeto o son síntomas de un impacto negativo en la salud de un sujeto. Las respuestas inmunitarias no deseadas incluyen la producción de anticuerpos específicos de antígeno, la proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno o la proliferación y/o actividad de células T CD4+ específicas de antígeno.

### C. Información técnica relacionada con las composiciones

En el presente documento se describen composiciones de nanoportadores sintéticos tolerogénicos que comprenden inmunosupresores y epítopos restringidos por MHC de clase II de un antígeno que genera o se espera que genere respuestas inmunitarias humorales no deseadas, y métodos relacionados. Dichas composiciones y métodos son útiles para reducir la generación de respuestas inmunitarias humorales no deseadas o promover la generación de respuestas inmunitarias tolerogénicas, por ejemplo, reduciendo la producción de anticuerpos específicos de antígeno y/o la ayuda de células T CD4+ específicas de antígeno y/o la proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno. Las composiciones se pueden administrar a sujetos en los que se desea una respuesta inmunitaria tolerogénica. Dichos sujetos incluyen aquellos que tienen o están en riesgo de tener una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una alergia, rechazo de órgano o tejido o enfermedad de injerto contra huésped. Dichos sujetos también incluyen aquellos que han recibido, están recibiendo o recibirán una proteína terapéutica contra la cual el sujeto ha experimentado o se espera que experimente una respuesta inmunitaria no deseada. Dichos sujetos también incluyen aquellos que se han sometido o se someterán a trasplante.

Como se ha mencionado anteriormente, los nanoportadores sintéticos se diseñan para comprender inmunosupresores y, en algunos casos, antígeno contra el cual se desea un efecto tolerogénico. Los antígenos pueden comprender epítopos restringidos por MHC de clase II que, cuando se presentan conjuntamente con inmunosupresores, pueden conducir a efectos tolerogénicos, tales como la reducción de la ayuda de células T CD4+ específicas de antígeno. Los efectos tolerogénicos resultantes también incluyen una reducción en la proliferación y/o actividad de células B específicas de antígeno y/o una reducción en la producción de anticuerpos específicos de antígeno. Se puede usar una amplia variedad de nanoportadores sintéticos. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos son esferas o esferoides. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos son planos o en forma de placa. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos son cubos o cúbicos. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos son óvalos o elipses. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos son cilindros, conos o pirámides.

En algunos casos, es deseable usar una población de nanoportadores sintéticos que sea relativamente uniforme en términos de tamaño, forma y/o composición, de modo que cada nanoportador sintético tenga propiedades similares. Por ejemplo, al menos 80%, al menos 90% o al menos 95% de los nanoportadores sintéticos, basado en el número total de nanoportadores sintéticos, pueden tener una dimensión mínima o una dimensión máxima que cae dentro del 5%, 10% o 20% del diámetro medio o dimensión media de los nanoportadores sintéticos. En algunos casos, una población de nanoportadores sintéticos puede ser heterogénea con respecto al tamaño, forma y/o composición.

Los nanoportadores sintéticos pueden ser sólidos o huecos y pueden comprender una o más capas. En algunos casos, cada capa tiene una composición única y propiedades únicas con respecto a la o las otras capas. Para dar solo un ejemplo, los nanoportadores sintéticos pueden tener una estructura de núcleo/cubierta, en donde el núcleo es una

capa (p. ej., un núcleo polimérico) y la cubierta es una segunda capa (p. ej., una bicapa lipídica o monocapa). Los nanoportadores sintéticos pueden comprender una pluralidad de capas diferentes.

En algunos casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender opcionalmente uno o más lípidos. En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender un liposoma. En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender una bicapa lipídica. En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender una monocapa lipídica. En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender una micela. En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender un núcleo que comprende una matriz polimérica rodeada por una capa lipídica (p. ej., bicapa lipídica, monocapa lipídica, etc.). En algunos casos, un nanoportador sintético puede comprender un núcleo no polimérico (p. ej., partículas metálicas, puntos cuánticos, partículas cerámicas, partículas óseas, partículas virales, proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos, etc.) rodeado por una capa de lípidos (p. ej., bicapa lipídica, monocapa lipídica, etc.).

En otros casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender partículas metálicas, puntos cuánticos, partículas cerámicas, etc. En algunos casos, un nanoportador sintético no polimérico es un añadiendo de componentes no poliméricos, tal como un añadiendo de átomos metálicos (p. ej., átomos de oro)

En algunos casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender opcionalmente una o más entidades anfífilas. En algunos casos, una entidad anfífila puede promover la producción de nanoportadores sintéticos con mayor estabilidad, mayor uniformidad o mayor viscosidad. En algunos casos, las entidades anfífilas se pueden asociar con la superficie interior de una membrana lipídica (p. ej., bicapa lipídica, monocapa lipídica, etc.). Muchas entidades anfífilas conocidas en la técnica son adecuadas para su uso en la fabricación de nanoportadores sintéticos. Dichas entidades anfífilas incluyen, pero no se limitan a fosfoglicéridos; fosfatidilcolinas; dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC); dioleoilfosfatidiletanolamina (DOPE); dioleiloxipropiltriethylamonio (DOTMA); dioleoilfosfatidilcolina; colesterol; éster de colesterol; diacilglicerol; diacilglicerolsuccinato; difosfatidilglicerol (DPPG); hexanodecanol; alcoholes grasos tales como polietilenglicol (PEG); polioxietilen-9-lauril éter; un ácido graso tensioactivo, tal como ácido palmítico o ácido oleico; ácidos grasos; monoglicéridos de ácidos grasos; diglicéridos de ácidos grasos; amidas de ácidos grasos; trioleato de sorbitán (Span®85) glicocolato; monolaurato de sorbitán (Span®20); polisorbato 20 (Tween®20); polisorbato 60 (Tween®60); polisorbato 65 (Tween®65); polisorbato 80 (Tween®80); polisorbato 85 (Tween®85); monoestearato de polioxietileno; surfactina; un poloxómero; un éster de ácido graso y sorbitán tal como trioleato de sorbitán; lecitina; lisolecitina; fosfatidilserina; fosfatidilinositol, esfingomielina; fosfatidiletanolamina (cefalina); cardiolipina; ácido fosfatídico; cerebrosidos; dicetilfosfato; dipalmitoilfosfatidilglicerol; estearilamina; dodecilamina; hexadecil-amina; palmitato de acetilo; ricinoleato de glicerol; esterato hexadecilo; miristato de isopropilo; tiloxapol; poli(etilenglicol) 5000-fosfatidiletanolamina; poli(etilenglicol)400-monoestearato; fosfolípidos; detergentes sintéticos y/o naturales que tienen altas propiedades tensioactivas; desoxicolatos; ciclodextrinas; sales caotrópicas; agentes de apareamiento de iones; y combinaciones de los mismos. Un componente de entidad anfífila puede ser una mezcla de diferentes entidades anfífilas. Los expertos en la técnica reconocerán que esta es una lista de ejemplo, no exhaustiva, de sustancias con actividad tensioactiva. Se puede usar cualquier entidad anfífila en la producción de nanoportadores sintéticos.

En algunos casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender opcionalmente uno o más carbohidratos. Los carbohidratos pueden ser naturales o sintéticos. Un carbohidrato puede ser un carbohidrato natural derivatizado. En ciertos casos, un carbohidrato comprende monosacárido o disacárido, que incluye, pero no se limita a glucosa, fructosa, galactosa, ribosa, lactosa, sacarosa, maltosa, trehalosa, celobiosa, manosa, xilosa, arabinosa, ácido glucorónico, ácido galactorónico, ácido manurónico, glucosamina, galatosamina y ácido neurámico. En ciertos casos, un carbohidrato es un polisacárido, que incluye, pero no se limita a pululano, celulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxixelulosa (HC), metilcelulosa (MC), dextrano, ciclodextrano, glucógeno, hidroxietil-almidón, carragenina, glicón, amilosa, quitosano, N,O-carboximetilquitosano, algina y ácido algínico, almidón, quitina, inulina, konjac, glucomanano, pustulano, heparina, ácido hialurónico, curdlano y xantano. En casos, los nanoportadores sintéticos no comprenden (o excluyen específicamente) carbohidratos, tales como un polisacárido. En ciertos casos, el carbohidrato puede comprender un derivado de carbohidrato tal como un alcohol de azúcar, que incluye, pero no se limita a manitol, sorbitol, xilitol, eritritol, maltitol y lactitol.

En algunos casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender uno o más polímeros. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos comprenden uno o más polímeros que son polímeros plurónicos no terminados en metoxi. En algunos casos, al menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% (peso/peso) de los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos son polímeros plurónicos no terminados en metoxi. En algunos casos, todos los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos son polímeros plurónicos no terminados en metoxi. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos comprenden uno o más polímeros que son un polímero no terminado en metoxi. En algunos casos, al menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% (peso/peso) de los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos son polímeros no terminados en metoxi. En algunos casos, todos los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos son polímeros no terminados en metoxi. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos comprenden uno o más polímeros que no comprenden polímero plurónico. En algunos casos, al menos 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% o 99% (peso/peso) de los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos no comprenden polímero plurónico. En algunos casos, todos los polímeros que componen los nanoportadores sintéticos no comprenden polímero plurónico. En algunos casos, dicho polímero puede estar rodeado por una capa de recubrimiento (p. ej., liposoma, monocapa lipídica, micela, etc.). En algunos casos, varios elementos de los nanoportadores sintéticos pueden estar acoplados con el polímero.

Los inmunosupresores y/o antígenos se pueden acoplar a los nanoportadores sintéticos por cualquiera de una serie de métodos. Generalmente, el acoplamiento puede ser un resultado de la unión entre los inmunosupresores y/o antígenos y los nanoportadores sintéticos. Esta unión puede dar como resultado que los inmunosupresores y/o antígenos se unan a la superficie de los nanoportadores sintéticos y/o estén contenidos dentro (encapsulados) de los nanoportadores sintéticos. Sin embargo, en algunos casos, los inmunosupresores y/o antígenos están encapsulados por los nanoportadores sintéticos como resultado de la estructura de los nanoportadores sintéticos en lugar de unirse a los nanoportadores sintéticos. En casos preferibles, los nanoportadores sintéticos comprenden un polímero como se describe en el presente documento, y los inmunosupresores y/o antígenos están acoplados al polímero.

Cuando se produce el acoplamiento como resultado de la unión entre los inmunosupresores y/o antígenos y nanoportadores sintéticos, el acoplamiento puede ocurrir a través de un resto de acoplamiento. Un resto de acoplamiento puede ser cualquier resto a través del cual un inmunosupresor y/o antígeno se une a un nanoportador sintético. Dichos restos incluyen enlaces covalentes, tales como un enlace amida o enlace éster, así como moléculas separadas que unen (covalente o no covalentemente) el inmunosupresor y/o antígeno al nanoportador sintético. Dichas moléculas incluyen conectores o polímeros o una unidad de los mismos. Por ejemplo, el resto de acoplamiento puede comprender un polímero cargado al que se une electrostáticamente un inmunosupresor y/o antígeno. Como otro ejemplo, el resto de acoplamiento puede comprender un polímero o unidad del mismo al que está unido covalentemente.

En casos preferidos, los nanoportadores sintéticos comprenden un polímero como se describe en el presente documento. Estos nanoportadores sintéticos pueden ser completamente poliméricos o pueden ser una mezcla de polímeros y otros materiales.

En algunos casos, los polímeros de un nanoportador sintético se asocian para formar una matriz polimérica. En algunos de estos casos, un componente, tal como un inmunosupresor o antígeno, se puede asociar covalentemente con uno o más polímeros de la matriz polimérica. En algunos casos, la asociación covalente es mediada por un conector. En algunos casos, un componente puede estar asociado de forma no covalente con uno o más polímeros de una matriz polimérica. Por ejemplo, en algunos casos, un componente se puede encapsular dentro, rodear de y/o dispersar por una matriz polimérica. Alternativa o adicionalmente, un componente se puede asociar con uno o más polímeros de una matriz polimérica por interacciones hidrófobas, interacciones de carga, fuerzas de van der Waals, etc. Se conoce convencionalmente una amplia variedad de polímeros y métodos para formar matrices poliméricas a partir de los mismos.

Los polímeros pueden ser polímeros naturales o no naturales (sintéticos). Los polímeros pueden ser homopolímeros o copolímeros que comprenden dos o más monómeros. En términos de secuencia, los copolímeros pueden ser aleatorios, de bloques o comprender una combinación de secuencias aleatorias y de bloque. Típicamente, los polímeros son polímeros orgánicos.

En algunos casos, el polímero comprende un poliéster, policarbonato, poliamida o poliéter, o una unidad del mismo. En otros casos, el polímero comprende poli(etilenglicol) (PEG), polipropilenglicol, poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico) o una policaprolactona, o una unidad de los mismos. En algunos casos, se prefiere que el polímero sea biodegradable. Por lo tanto, en estos casos, se prefiere que, si el polímero comprende un poliéter, tal como poli(etilenglicol) o polipropilenglicol o una unidad del mismo, el polímero comprenda un copolímero en bloques de un poliéter y un polímero biodegradable de modo que el polímero sea biodegradable. En otros casos, el polímero no comprende únicamente un poliéter o una unidad del mismo, tal como poli(etilenglicol) o polipropilenglicol o una unidad del mismo.

Otros ejemplos de polímeros incluyen, pero no se limitan a polietilenos, policarbonatos (p. ej., poli(1,3-dioxan-2ona)), polianhídridos (p. ej., poli(anhídrido sebácico)), pol(fumeratos de propilo), poliamidas (p. ej., policaprolactama), poliacetales, poliéteres, poliésteres (p. ej., polilactida, poliglicólido, polilactida-co-glicólido, policaprolactona, polihidroxiácido (p. ej. poli( $\beta$ -hidroxialcanoato))), poli(ortoésteres), policianoacrilatos, poli(alcoholes vinílicos), poliuretanos, polifosfacenos, poli(acrilatos), polimetacrilatos, poliureas, poliestirenos y poliaminas, polilisina, copolímeros de polilisina-PEG y poli(etilenimina), copolímeros de poli(etilenimina)-PEG.

En algunas realizaciones, los polímeros incluyen polímeros que han sido aprobados para usar en seres humanos por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) bajo 21 CFR § 177.2600, que incluyen, pero no se limitan a poliésteres (p. ej., poli(ácido láctico), poli(ácido láctico-co-glicólico), policaprolactona, polivalerolactona, poli(1,3-dioxan-2ona)); polianhídridos (p. ej., poli(anhídrido sebácico)); poliéteres (p. ej., polietilenglicol); poliuretanos; polimetacrilatos; poli(acrilatos); y policianoacrilatos.

- En algunos casos, los polímeros pueden ser hidrófilos. Por ejemplo, los polímeros pueden comprender grupos aniónicos (p. ej., grupo fosfato, grupo sulfato, grupo carboxilato); grupos catiónicos (p. ej., grupo amina cuaternaria); o grupos polares (p. ej., grupo hidroxilo, grupo tiol, grupo amina). En algunos casos, un nanoportador sintético que comprende una matriz polimérica hidrófila genera un entorno hidrófilo dentro del nanoportador sintético. En algunos casos, los polímeros pueden ser hidrófobos. En algunos casos, un nanoportador sintético que comprende una matriz polimérica hidrófoba genera un entorno hidrófobo dentro del nanoportador sintético. La selección de la hidrofiliidad o hidrofobicidad del polímero puede tener un impacto en la naturaleza de los materiales que se incorporan (p. ej., se acoplan) dentro del nanoportador sintético.
- En algunos casos, los polímeros se pueden modificar con uno o más restos y/o grupos funcionales. Se puede usar una variedad de restos o grupos funcionales. En algunos casos, los polímeros se pueden modificar con polietilenglicol (PEG), con un carbohidrato y/o con poliacetales acíclicos derivados de polisacáridos (Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301). También se pueden usar las enseñanzas generales de la patente de EE.UU. Nº 5543158 de Gref et al. o publicación WO WO2009/051837 por Von Andrian et al.
- En algunos casos, los polímeros se pueden modificar con un lípido o grupo ácido graso. En algunos casos, un grupo de ácido graso puede ser uno o más de ácido butírico, caproico, caprílico, cáprico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, araquídico, behénico o lignocérico. En algunos casos, un grupo ácido graso puede ser uno o más de ácido palmitoleico, oleico, vaccénico, linoleico, alfa-linoleico, gamma-linoleico, araquidónico, gadoleico, araquidónico, eicosapentaenoico, docosahexaenoico o erúcido.
- En algunos casos, los polímeros pueden ser poliésteres, que incluyen copolímeros que comprenden unidades de ácido láctico y ácido glicólico, tales como poli(ácido láctico-co-glicólico) y poli(lactida-co-glicólido), denominados colectivamente en el presente documento como "PLGA"; y homopolímeros que comprenden unidades de ácido glicólico, denominadas en el presente documento "PGA", y unidades de ácido láctico, tales como ácido poli-(ácido L-láctico), poli-(ácido D-láctico), poli-( ácido D,L-láctico), poli-L-lactida, poli-D-lactida y poli-D,L-lactida, denominados colectivamente en el presente documento como "PLA". En algunos casos, los poliésteres de ejemplo incluyen, por ejemplo, polihidroxiácidos; copolímeros de PEG y copolímeros de lactida y glicólido (p. ej., copolímeros de PLA-PEG, copolímeros de PGA-PEG, copolímeros de PLGA-PEG y derivados de los mismos. En algunos casos, los poliésteres incluyen, por ejemplo, poli(caprolactona), copolímeros de poli(caprolactona)-PEG, poli(L-lactida-co-L-lisina), poli(éster de serina), poli(éster de 4-hidroxi-L-prolina), poli[ácido  $\alpha$ -(4-aminobutil)-L-glicólico], y sus derivados.
- En algunos casos, un polímero puede ser PLGA. El PLGA es un copolímero biocompatible y biodegradable de ácido láctico y ácido glicólico, y diferentes formas de PLGA se caracterizan por la relación de ácido láctico:ácido glicólico. El ácido láctico puede ser ácido L-láctico, ácido D-láctico o ácido D,L-láctico. La velocidad de degradación del PLGA se puede ajustar alterando la relación de ácido láctico:ácido glicólico. En algunos casos, el PLGA que se va a usar se caracteriza por una relación ácido láctico:ácido glicólico de aproximadamente 85:15, aproximadamente 75:25, aproximadamente 60:40, aproximadamente 50:50, aproximadamente 40:60, aproximadamente 25:75, o aproximadamente 15:85.
- En algunos casos, los polímeros pueden ser uno o más polímeros acrílicos. En ciertos casos, los polímeros acrílicos incluyen, por ejemplo, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de ácido metacrílico y alquilamida, poli(metacrilato de metilo), poli(anhídrido del ácido metacrílico), metacrilato de metilo, polimetacrilato, copolímero de poli(metacrilato de metilo), poli(acrilamida), copolímero de metacrilato de aminoalquilo, copolímeros de metacrilato de glicidilo, policianoacrilatos y combinaciones que comprenden uno o más de los polímeros anteriores. El polímero acrílico puede comprender copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternario.
- En algunos casos, los polímeros pueden ser polímeros catiónicos. En general, los polímeros catiónicos pueden condensar y/o proteger cadenas de ácidos nucleicos con carga negativa (p. ej., ADN o derivados de los mismos). Polímeros que contienen amina tales como poli(lisina) (Zauner et al., 1998, *Adv. Drug Del. Rev.*, 30:97; y Kabanov et al., 1995, *Bioconjugate Chem.*, 6:7), poli(etiliminina) (PEI; Boussif et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EE.UU., 1995, 92:7297), y dendrímeros de poli(amidoamina) (Kukowska-Latalo et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, EE.UU., 93:4897; Tang et al., 1996, *Bioconjugate Chem.*, 7:703; y Haensler et al., 1993, *Bioconjugate Chem.*, 4:372) tienen carga positiva a pH fisiológico, forman pares de iones con ácidos nucleicos y median la transfección en una variedad de líneas celulares. Los nanoportadores sintéticos pueden no comprender (o pueden excluir) polímeros catiónicos.
- En algunos casos, los polímeros pueden ser poliésteres degradables que llevan cadenas laterales catiónicas (Putnam et al., 1999, *Macromolecules*, 32:3658; Barrera et al., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, 115:11010; Kwon et al., 1989, *Macromolecules*, 22:3250; Lim et al., 1999, *J. Am. Chem. Soc.*, 121:5633; y Zhou et al., 1990, *Macromolecules*, 23:3399). Los ejemplos de estos poliésteres incluyen poli(L-lactida-co-L-lisina) (Barrera et al., 1993, *J. Am. Chem. Soc.*, 115:11010), poli(éster de serina) (Zhou et al., 1990, *Macromolecules*, 23:3399), poli(éster de 4-hidroxi-L-prolina)

(Putnam et al., 1999, *Macromolecules*, 32:3658; y Lim et al., 1999, *J. Am. Chem. Soc.*, 121:5633), y poli(éster de 4-hidroxi-L-prolina) (Putnam et al., 1999, *Macromolecules*, 32:3658; y Lim et al., 1999, *J. Am. Chem. Soc.* 121:5633).

Las propiedades de estos y otros polímeros y métodos para prepararlos son bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. 6.123.727; 5.804.178; 5.770.417; 5.736.372; 5.716.404; 6.095.148; 5.837.752; 5.902.599; 5.696.175; 5.514.378; 5.512.600; 5.399.665; 5.019.379; 5.010.167; 4.806.621; 4.638.045; y 4.946.929; Wang et al., 2001, *J. Am. Chem. Soc.*, 123:9480; Lim et al., 2001, *J. Am. Chem. Soc.*, 123:2460; Langer, 2000, *Acc. Chem. Res.*, 33:94; Langer, 1999, *J. Control. Release*, 62:7; y Uhrich et al., 1999, *Chem. Rev.*, 99:3181). De forma más general, se describen una variedad de métodos para sintetizar ciertos polímeros adecuados en *Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts*, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980; *Principles of Polymerization* de Odian, John Wiley & Sons, Cuarta Edición, 2004; *Contemporary Polymer Chemistry* by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981; Deming et al., 1997, *Nature*, 390:386; y patentes de EE.UU. 6.506.577. 6.632.922. 6.686.446. y 6.818.732.

En algunos casos, los polímeros pueden ser polímeros lineales o ramificados. En algunos casos, los polímeros pueden ser dendrímeros. En algunos casos, los polímeros pueden estar sustancialmente reticulados entre sí. En algunos casos, los polímeros pueden estar sustancialmente exentos de reticulaciones. En algunos casos, los polímeros se pueden usar sin llevar a cabo una etapa de reticulación. Debe entenderse además que los nanoportadores sintéticos pueden comprender copolímeros de bloques, copolímeros de injerto, mezclas, mezclas y/o aductos de cualquiera de los polímeros anteriores y otros. Los expertos en la materia reconocerán que los polímeros citados en el presente documento representan una lista de ejemplo, no exhaustiva, de polímeros que pueden ser de utilidad.

En otros casos, los nanoportadores sintéticos pueden comprender partículas metálicas, puntos cuánticos, partículas cerámicas, etc. En algunos casos, un nanoportador sintético no polimérico es un añadiendo de componentes no poliméricos, tal como un añadiendo de átomos metálicos (p. ej., átomos de oro)

Las composiciones pueden comprender nanoportadores sintéticos en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes, tampones, solución salina o solución salina tamponada con fosfato. Las composiciones se pueden hacer usando técnicas convencionales de fabricación y composición farmacéutica para llegar a formas farmacéuticas útiles. Los nanoportadores sintéticos se pueden suspender en solución salina estéril para inyección junto con un conservante.

Cuando se preparan nanoportadores sintéticos como portadores, los métodos para acoplar componentes a los nanoportadores sintéticos pueden ser útiles. Si el componente es una molécula pequeña, puede ser ventajoso unir el componente a un polímero antes del ensamblaje de los nanoportadores sintéticos. También puede ser una ventaja preparar los nanoportadores sintéticos con grupos de superficie que se usan para acoplar los componentes a los nanoportadores sintéticos mediante el uso de estos grupos de superficie en lugar de unir los componentes a un polímero y después usar este conjugado de polímero en la construcción de nanoportadores sintéticos.

El acoplamiento puede ser un conector covalente. Los péptidos se pueden acoplar covalentemente a la superficie externa a través de un conector de 1,2,3-triazol formado por la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de grupos azido en la superficie del nanoportador con antígeno o inmunosupresor que contiene un grupo alquino o por la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de alquinos en la superficie del nanoportador con antígenos o inmunosupresores que contienen un grupo azido. Dichas reacciones de cicloadición se llevan a cabo preferiblemente en presencia de un catalizador de Cu (I) junto con un ligando de Cu (I) adecuado y un agente de reducción para reducir el compuesto de Cu (II) a compuesto de Cu (I) catalíticamente activo. Esta cicloadición de azida-alquino catalizada por Cu (I) (CuAAC) también se puede denominar reacción de click.

Adicionalmente, el acoplamiento covalente puede comprender un conector covalente que comprende un conector amida, un conector disulfuro, un conector tioéter, un conector hidrazona, un conector hidrazida, un conector imina u oxima, un conector urea o tiourea, un conector amidina, un conector amina y un conector sulfonamida.

Un conector amida se forma a través de un enlace de amida entre una amina en un componente con el grupo de ácido carboxílico de un segundo componente tal como el nanoportador. El enlace amida en el conector se puede hacer usando cualquiera de las reacciones de formación de enlace amida convencionales con aminoácidos adecuadamente protegidos y ácido carboxílico activado tal como éster activado con N-hidroxisuccinimida.

Un conector disulfuro se crea por la formación de un enlace disulfuro (S-S) entre dos átomos de azufre de la forma, por ejemplo, de R1-S-S-R2. Se puede formar un enlace disulfuro por intercambio de tiol de un componente que contiene un grupo tiol/mercaptano (-SH) con otro grupo tiol activado en un polímero o nanoportador o un nanoportador que contiene grupos tiol/mercaptano con un componente que contiene grupo tiol activado.



Un conector de triazol, específicamente un 1,2,3-triazol de la forma , en donde R1 y R2 pueden ser cualquier entidad química, se hace por la reacción de cicloadición 1,3-dipolar de una azida unida a un primer componente tal como el nanoportador con un alquino terminal unido a un segundo componente tal como el inmunosupresor o antígeno que comprende el epítipo. La reacción de cicloadición 1,3-dipolar se lleva a cabo con o sin un catalizador, preferiblemente con catalizador de Cu (I), que une los dos componentes a través de una función 1,2,3-triazol. Esta química se describe en detalle en Sharpless et al., *Angew. Chem Int. Ed.* 41 (14), 2596, (2002) y Meldal, et al, *Chem. Rev.*, 2008, 108 (8), 2952-3015 y a menudo se conoce como reacción de "click" o CuAAC.

Se puede preparar un polímero que contiene un grupo azida o alquino terminal en la cadena polimérica. Este polímero después se usa para preparar un nanoportador sintético de tal manera que una pluralidad de grupos alquino o azida se colocan en la superficie de ese nanoportador. Alternativamente, el nanoportador sintético puede prepararse por otra ruta y posteriormente funcionalizar con grupos alquino o azida. El componente se prepara con la presencia de un grupo alquino (si el polímero contiene una azida) o una azida (si el polímero contiene un alquino). El componente después se deja reaccionar con el nanoportador por la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con o sin un catalizador que acopla covalentemente el componente a la partícula a través del conector 1,2,3-triazol 1,4-disustituido.

Un conector tioéter se hace por la formación de un enlace azufre-carbono (tioéter) en forma, por ejemplo, de R1-S-R2. El tioéter se puede preparar por alquilación de un grupo tiol/mercaptano (-SH) en un componente con un grupo alquilante tal como haluro o epóxido en un segundo componente. Los conectores tioéter también se pueden formar por adición de Michael de un grupo tiol/mercaptano en un componente a un grupo alqueno deficiente en electrones en un segundo componente que contiene un grupo maleimida o un grupo vinilsulfona como el aceptor de Michael. De otra manera, los conectores tioéter se pueden preparar por la reacción radical tiol-eno de un grupo tiol/mercaptano en un componente con un grupo alqueno en un segundo componente.

Se crea un conector de hidrazona mediante la reacción de un grupo hidrazida en un componente con un grupo aldehído/cetona en el segundo componente.

Un conector hidrazida se forma por la reacción de un grupo hidrazina en un componente con un grupo ácido carboxílico en el segundo componente. Dicha reacción se lleva a cabo en general usando una química similar a la formación de un enlace amida donde el ácido carboxílico se activa con un reactivo activador.

Un conector imina u oxima se forma por la reacción de un grupo amina o N-alcoxiamina (o aminooxi) en un componente con un grupo aldehído o cetona en el segundo componente.

Un conector urea o tiourea se prepara por la reacción de un grupo amina en un componente con un grupo isocianato o tioisocianato en el segundo componente.

Un conector de amidina se prepara por la reacción de un grupo amina en un componente con un grupo imidoéster en el segundo componente.

Un conector amina se hace por la reacción de alquilación de un grupo amina en un componente con un grupo alquilante tal como un grupo haluro, epóxido o éster sulfonato en el segundo componente. Alternativamente, también se puede hacer un conector amina por aminación reductora de un grupo amina en un componente con un grupo aldehído o cetona en el segundo componente con un reactivo reductor adecuado tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio.

Un conector sulfonamida se hace por reacción de un grupo amina en un componente con un grupo haluro de sulfonilo (tal como cloruro de sulfonilo) en el segundo componente.

Un conector sulfona se hace por adición de Michael de un nucleófilo a una vinilsulfona. La vinilsulfona o el nucleófilo pueden estar en la superficie del nanoportador o unidos a un componente.

El componente también se puede conjugar con el nanoportador mediante métodos de conjugación no covalentes. Por ejemplo, un antígeno o inmunosupresor con carga negativa se puede conjugar con un nanoportador con carga positiva por adsorción electrostática. Un componente que contiene un ligando metálico también se puede conjugar a un nanoportador que contiene un complejo metálico mediante un complejo metal-ligando.

El componente se puede unir a un polímero, por ejemplo, poli(ácido láctico)-bloque-poli(etilenglicol), antes del ensamblaje del nanoportador sintético o el nanoportador sintético se puede formar con grupos reactivos o activables en su superficie. En el último caso, el componente se puede preparar con un grupo que sea compatible con la química de unión que presenta la superficie de los nanoportadores sintéticos. En otros casos, un componente peptídico se puede unir a VLP o liposomas usando un conector adecuado. Un conector es un compuesto o reactivo que es capaz

de acoplar dos moléculas juntas. El conector puede ser un reactivo homobifuncional o heterobifuncional como se describe en Hermanson 2008. Por ejemplo, una VLP o un nanoportador sintético de liposoma que contiene un grupo carboxílico en la superficie se puede tratar con un conector homobifuncional, dihidrazida adípica (ADH), en presencia de EDC para formar el nanoportador sintético correspondiente con el conector ADH. El nanoportador sintético unido a ADH resultante se conjuga después con un componente peptídico que contiene un grupo ácido a través del otro extremo del conector ADH en NC para producir la correspondiente VLP o conjugado de péptido y liposoma.

Para descripciones detalladas de los métodos de conjugación disponibles, véase Hermanson GT "Bioconjugate Techniques", 2ª edición publicada por Academic Press, Inc., 2008. Además de la unión covalente, el componente se puede acoplar por adsorción a un nanoportador sintético preformado o se puede acoplar por encapsulación durante la formación del nanoportador sintético.

Cualquier inmunosupresor como se describe en el presente documento se puede acoplar al nanoportador sintético. Los inmunosupresores incluyen, pero no se limitan a estatinas; inhibidores de mTOR, tales como rapamicina o un análogo de rapamicina; agentes de señalización de TGF- $\beta$ ; agonistas del receptor de TGF- $\beta$ ; inhibidores de histona desacetilasa (HDAC); corticosteroides; inhibidores de la función mitocondrial, tales como la rotenona; inhibidores de P38; inhibidores de NF- $\kappa$ B; agonistas del receptor de adenosina; agonistas de prostaglandina E2; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidor de fosfodiesterasa 4; inhibidores de proteasoma; inhibidores de quinasa; agonistas del receptor acoplado a proteína G; antagonistas del receptor acoplado a proteína G; glucocorticoides; retinoides; inhibidores de citoquinas; inhibidores del receptor de citoquinas; activadores del receptor de citoquinas; antagonistas de receptores activados por el proliferador de peroxisomas; agonistas de receptores activados por proliferador de peroxisomas; inhibidores de histona desacetilasa; inhibidores de calcineurina; inhibidores de fosfatasa y ATP oxidados. Los inmunosupresores también incluyen IDO, vitamina D3, ciclosporina A, inhibidores del receptor de hidrocarburos de arilo, resveratrol, azatiopurina, 6-mercaptopurina, aspirina, ácido niflumico, estriol, tripólido, interleucinas (p. ej., IL-1, IL-10), ciclosporina A, ARNip que se dirigen a citoquinas o receptores de citoquinas.

Los ejemplos de estatinas incluyen (LIPITOR®, TORVAST®), cerivastatina, fluvastatina (LESCOL®, LESCOLOL® XL), lovastatina (MEVACOR®, ALTOCOR®, ALTOPREV®), mevastatina (COMPACTIN®), pitavastatina (LIVALO®, PIAVA®), rosuvastatina (PRAVACHOL®, SELEKTINE®, LIPOSTAT®), rosuvastatina (CRESTOR®), y simvastatina (ZOCOR®, LIPEX®).

Los ejemplos de inhibidores de mTOR incluyen rapamicina y análogos de la misma (p. ej., CCL-779, RAD001, AP23573, C20-metalilrapamicina (C20-Marap), C16-(S)-butilsulfonamidrapamicina (C16-BSrap), C16-(S)-3-metilindolrapamicina (C16-iRap) (Bayle et al. *Chemistry & Biology* 2006, 13:99-107)), AZD8055, BEZ235 (NVP-BEZ235), ácido crisofánico (crisofanol), deforolimus (MK-8669), everolimus (RAD0001), KU-0063794, PI-103, PP242, temsirolimus, y WYE-354 (disponible en Selleck, Houston, TX, EE.UU.).

Los ejemplos de agentes de señalización de TGF- $\beta$  incluyen ligandos de TGF- $\beta$  (p. ej., activina A, GDF1, GDF11, proteínas morfogénicas óseas, nodal, TGF- $\beta$ s) y sus receptores (p. ej., ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, BMPR2, BMPR1A, BMPR1B, TGF $\beta$ RI, TGF $\beta$ RII, R-SMADS/co-SMADS (p. ej., SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD8), e inhibidores de ligandos (p. ej., folistatina, nogina, cordina, DAN, lefty, LTBP1, THBS1, decorina).

Los ejemplos de inhibidores de la función mitocondrial incluyen atractilósido (sal de dipotasio), ácido bongkrékico (sal de triamonio), m-clorofenilhidrazona de carbonil-cianuro, carboxiatractilósido (p. ej., de *Atractylis gummifera*), CGP-37157, (-)-Deguelina (p. ej., de *Mundulea sericea*), F16, péptido de dominio de unión VDAC a hexoquinasa II, oligomicina, rotenona, Ru360, SFK1, y valinomicina (p. ej., de *Streptomyces fulvissimus*) (EMD4Biosciences, EE.UU.).

Los ejemplos de inhibidores de P38 incluyen SB-203580 (4-(4-fluorofenil)-2-(4-metilsulfonilfenil)-5-(4-piridil)1H-imidazol), SB-239063 (trans-1-(4hidroxiciclohexil)-4-(fluorofenil)-5-(2-metoxi-pirimidin-4-il)imidazol), SB-220025 (5-(2-amino-4-pirimidinil)-4-(4-fluorofenil)-1-(4-piperidinil)imidazol), y ARRY-797.

[Los ejemplos de inhibidores de NF (p. ej., NK- $\kappa$ B) incluyen IFRD1, 2-(1,8-naftiridin-2-il)-fenol, ácido 5-aminosalicílico, BAY 11-7082, BAY 11-7085, CAPE (éster de fenetilo del ácido cafeico), maleato de dietilo, inhibidor de IKK-2 IV, IMD 0354, lactacistina, MG-132 [Z-Leu-Leu-Leu-CHO], inhibidor III de activación de NF $\kappa$ B, inhibidor II de activación de NF- $\kappa$ B, JSH-23, partenolida, óxido de fenilarsina (PAO), PPM-18, sal de amonio del ácido pirrolidinadiocarbámico, QNZ, RO 106-9920, rocaglamida, rocaglamida AL, rocaglamida C, rocaglamida I, rocaglamida J, rocaglaol, (R)-MG-132, salicilato de sodio, triptolida (PG490), wedelolactona.

Los ejemplos de agonistas de receptor de adenosina CGS-21680 y ATL-146e.

Los ejemplos de agonistas de receptor de prostaglandina E2 incluyen E-Prostanoide 2 y E-Prostanoide 4.

Los ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa (inhibidores no selectivos y selectivos) incluyen cafeína, aminofilina, IBMX (3-isobutil-1-metilxantina), paraxantina, pentoxifilina, teobromina, teofilina, xantinas metiladas, vinpocetina, EHNA (eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), anagrelida, enoximona (PERFAN™), milrinona, levosimendon, mesembrina, ibudilast, piclamilast, luteolina, drotaverina, roflumilast (DAXAS™, DALIRESP™), sildenafilo

(REVATION®, VIAGRA®), tadalafilo (ADCIRCA®, CIALIS®), vardenafilo (LEVITRA®, STAXYN®), udenafilo, avanafilo, icariina, 4-metilpiperazina y pirazolo-pirimidin-7-1.

Los ejemplos de inhibidores de proteasoma incluyen bortezomib, disulfiram, epigallocatequin-3-galato y salinoesporamida A.

- 5 Los ejemplos de inhibidores de quinasa incluyen bevacizumab, BIBW 2992, cetuximab (ERBITUX®), imatinib (GLEEVEC®), trastuzumab (HERCEPTIN®), gefitinib (IRESSA®), ranibizumab (LUCENTIS®), pegaptanib, sorafenib, dasatinib, sunitinib, erlotinib, nilotinib, lapatinib, panitumumab, vandetanib, E7080, pazopanib, mubritinib.

- 10 Los ejemplos de glucocorticoides incluyen hidrocortisona (cortisol), acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona (DOCA) y aldosterona.

Los ejemplos de retinoides incluyen retinol, retinal, tretinoína (ácido retinoico, RETIN-A®), isotretinoína (ACCUTANE®, AMNESTEEM®, CLARAVIS®, SOTRET®), alitretinoína (PANRETIN®), etretinato (TEGISON™) y su metabolito acitretina (SORIATANE®), tazaroteno (TAZORAC®, AVAGE®, ZORAC®), bexaroteno (TARGRETIN®), y adapaleno (DIFFERIN®).

- 15 Los ejemplos de inhibidores de citoquinas incluyen IL1ra, antagonista del receptor de IL1, IGFBP, TNF-BF, uromodulina, Alfa-2-Macroglobulina, ciclosporina A, pentamidina y pentoxifilina (PENTOPAK®, PENTOXIL®, TRENTAL®).

Los ejemplos de antagonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas incluyen GW9662, antagonista III de PPAR $\gamma$ , G335, T0070907 (EMD4Biosciences, EE.UU.).

- 20 Los ejemplos de agonistas del receptor activado por el proliferador de peroxisomas incluyen pioglitazona, ciglitazona, clofibrato, GW1929, GW7647, L-165,041, LY 171883, activador de PPAR $\gamma$ , Fmoc-Leu, troglitazona y WY-14643 (EMD4Biosciences, EE.UU.).

- 25 Los ejemplos de inhibidores de histona desacetilasa incluyen ácidos hidroxámicos (o hidroxamatos) tales como tricostatina A, tetrapéptidos cíclicos (tales como trapoxina B) y depsipéptidos, benzamidas, cetonas electrófilas, compuestos de ácido alifático tales como fenilbutirato y ácido valproico, ácidos hidroxámicos tales como vorinostat (SAHA), belinostat (PXD101), LAQ824 y panobinostat (LBH589), benzamidas tales como entinostat (MS-275), C1994 y mocetinostat (MGCD0103), nicotinamida, derivados de NAD, dihidroumarina, naftopirano y 2-hidroxinafetaldehídos.

Los ejemplos de inhibidores de calcineurina incluyen ciclosporina, pimecrolimus, voclosporina y tacrolimus.

- 30 Los ejemplos de inhibidores de fosfatasa incluyen hidrocloruro de BN82002, CP-91149, calculina A, ácido cantarídico, cantaridina, cipermetrina, metil-3,4-defostatina, sal de sodio de fostriecina, MAZ51, metil-3,4-defostatina, NSC 95397, norcantaridina, sal de amonio del ácido okadaico de proocentrum concavum, ácido okadaico, sal de potasio del ácido okadaico, sal de sodio del ácido okadaico, óxido de fenilarsina, varios cócteles inhibidores de fosfatasa, proteína fosfatasa 1C, proteína inhibidora de proteína fosfatasa 2A, proteína fosfatasa 2A1, proteína fosfatasa 2A2, ortovanadato de sodio.

- 35 En algunos casos, los antígenos como se describen en el presente documento también se acoplan a nanoportadores sintéticos. En algunos casos, los antígenos se acoplan a los mismos o diferentes nanoportadores sintéticos a los que se acoplan los inmunosupresores. En otros casos, los antígenos no se acoplan a ningún nanoportador sintético. Los antígenos incluyen cualquiera de los antígenos descritos en el presente documento, o fragmentos o derivados de los mismos, dichos antígenos están asociados con enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias, alergia, rechazo de órganos o tejidos, enfermedad de injerto contra huésped, antígenos de trasplante y antígenos proteicos terapéuticos. Los epítomos, o proteínas, polipéptidos o péptidos que comprenden los epítomos, se pueden obtener o derivar de cualquiera de los antígenos descritos o conocidos de otra manera en la técnica.

- 45 Las proteínas terapéuticas incluyen, pero no se limitan a proteínas terapéuticas infundibles, enzimas, cofactores enzimáticos, hormonas, factores de coagulación de la sangre, citoquinas e interferones, factores de crecimiento, anticuerpos monoclonales y anticuerpos policlonales (p. ej., que se administran a un sujeto como terapia de reemplazo), y proteínas asociadas con la enfermedad de Pompe (p. ej., alglucosidasa alfa, rhGAA (p. ej., Myozyme y Lumizyme (Genzyme))). Las proteínas terapéuticas incluyen proteínas implicadas en la cascada de coagulación de la sangre. Las proteínas terapéuticas incluyen, pero no se limitan a Factor VIII, Factor VII, Factor IX, Factor V, Factor de von Willebrand, Factor de von Heldebrandt, activador del plasminógeno tisular, insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina alfa, VEGF, trombopoyetina, lisozima y anti-trombina. Las proteínas terapéuticas también incluyen adipoquinas, tales como leptina y adiponectina. Otros ejemplos de proteínas terapéuticas son como se describe a continuación y en otra parte del presente documento. También están incluidos fragmentos o derivados de cualquiera de las proteínas terapéuticas.

Los ejemplos de proteínas terapéuticas usadas en la terapia de reemplazo enzimático de sujetos que tienen un trastorno de almacenamiento lisosómico incluyen, pero no se limitan a imiglucerasa para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher (p. ej., CEREZYME™), a-galactosidasa A (a-gal A) para el tratamiento de la enfermedad de Fabry (p. ej., agalsidasa beta, FABRYZYME™), ácido a-glucosidasa (GAA) para el tratamiento de la enfermedad de Pompe (p. ej., alglucosidasa alfa, LUMIZYME™, MYOZYME™), arilsulfatasa B para el tratamiento de mucopolisacaridosis (p. ej., laronidasa, ALDURAZYME™, idursulfasa, ELAPRASE™, arilsulfatasa B, NAGLAZYME™).

Los ejemplos de enzimas incluyen oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas.

Los ejemplos de hormonas incluyen melatonina (N-acetil-5-metoxitriptamina), serotonina, tiroxina (o tetrayodotironina) (una hormona tiroidea), triyodotironina (una hormona tiroidea), epinefrina (o adrenalina), norepinefrina (o noradrenalina), dopamina (u hormona inhibidora de la prolactina), hormona antimulleriana (o factor u hormona inhibidora de la mulleriana), adiponectina, hormona adrenocorticotrópica (o corticotropina), angiotensinógeno y angiotensina, hormona antidiurética (o vasopresina, arginina vasopresina), péptido atrial-natriurético (o atriopéptina), calcitonina, colecistoquinina, hormona liberadora de corticotropina, eritropoyetina, hormona foliculoestimulante, gastrina, grelina, glucagón, péptido similar al glucagón (GLP-1), GIP, hormona liberadora de gonadotropina, hormona liberadora de hormona de crecimiento, gonadotropina coriónica humana, lactógeno placentario humano, hormona del crecimiento, inhibina, insulina, factor de crecimiento similar a insulina (o somatomedina), leptina, hormona luteinizante, hormona estimuladora de melanocitos, orexina, oxitocina, hormona paratiroidea, prolactina, relaxina, secretina, somatostatina, trombopoyetina, hormona estimuladora de tiroides (o tirotropina), hormona liberadora de tirotropina, cortisol, aldosterona, testosterona, deshidroepiandrosterona, androstenodiona, dihidrotestosterona, estradiol, estrona, estriol, progesterona, calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D3), calcidiol (25-hidroxivitamina D3), prostaglandinas, leucotrienos, prostaciclina, tromboxano, hormona liberadora de prolactina, lipotropina, péptido natriurético cerebral, neuropéptido Y, histamina, endotelina, polipéptido pancreático, renina y encefalina.

Ejemplos de factores de sanguíneos y de coagulación sanguínea incluyen factor I (fibrinógeno), factor II (protrombina), factor tisular, factor V (proacelerina, factor lábil), factor VII (factor estable, proconvertina), factor VIII (globulina antihemofílica), factor IX (Factor Christmas o componente de tromboplastina plasmática), factor X (factor Stuart-Prower), factor Xa, factor XI, factor XII (factor Hageman), factor XIII (factor estabilizador de fibrina), factor de von Willebrand, precalicreína (factor Fletcher), quinínogeno de alto peso molecular (HMWK) (factor de Fitzgerald), fibronectina, fibrina, trombina, antitrombina III, cofactor II de heparina, proteína C, proteína S, proteína Z, inhibidor de la proteasa relacionada con la proteína Z (ZPI), plasminógeno, alfa 2-antiplasmina, activador del plasminógeno tisular (tPA), uroquinasa, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI1), inhibidor del activador del plasminógeno-2 (PAI2), procoagulante del cáncer y epoetina alfa (Epoen, Procrit).

Los ejemplos de citoquinas incluyen linfoquinas, interleuquinas y quimioquinas, citoquinas tipo 1, tales como IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$  y citoquinas tipo 2, tales como IL-4, IL-10 e IL-13.

Los ejemplos de factores de crecimiento incluyen adrenomedulina (AM), angiopoyetina (Ang), factor de motilidad autocrina, proteínas morfogenéticas óseas (BMP), factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factor de crecimiento epidérmico (EGF), eritropoyetina (EPO), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor neurotrófico derivado de la línea de células gliales (GDNF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF), factor de diferenciación de crecimiento-9 (GDF9), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), factor de crecimiento derivado de hepatoma (HDGF), factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), factor estimulante de la migración, miostatina (GDF-8), factor de crecimiento nervioso (NGF) y otras neurotrofinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), trombopoyetina (TPO), factor de crecimiento transformante alfa (TGF- $\alpha$ ), factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), ruta de señalización Wnt, factor de crecimiento placentario (P1GF), [(somatotrofina bovina fetal)] (FBS), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-7.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales incluyen Abagovomab, Abciximab, Adalimumab, Adecatumumab, Afelimomab, Afutuzumab, Alacizumab pegol, ALD, Alemtuzumab, Altumomab pentetate, Anatumomab mafenatox, Anrukinzumab, globina antitímocítica, Apolizumab, Arcitumomab, Aselizumab, Atlizumab (tocilizumab), Atorolimumab, Bapineuzumab, Basiliximab, Bavixumab, Bectumomab, Belimumab, Benralizumab, Bertilimumab, Besilesomab, Bevacizumab, Biciromab, Bivatuzumab mertansina, Blinatumomab, Brentuximab vedotina, Briakinumab, Canakinumab, Cantuzumab mertansina, Capromab pendetida, Catumaxomab, Cedelizumab, Certolizumab pegol, Cetuximab, Citatuzumab bogatox, Cixutumumab, Clenoliximab, Clivatuzumab tetraxetano, Conatumumab, Dacetuzumab, Daclizumab, Daratumumab, Denosumab, Detumomab, Dorlimomab aritox, Dorlixizumab, Ecomeximab, Eculizumab, Edobacomab, Edrecolomab, Efalizumab, Efungumab, Elotuzumab, Elsilimomab, Enlimomab pegol, Eptumomab cituxetano, Epratuzumab, Erlizumab, Ertumaxomab, Etaracizumab, Exbivirumab, Fanolesomab, Faralimomab, Farletuzumab, Felvizumab, Fezakinumab, Figitumumab, Fontolizumab, Foravirumab, Fresolimumab, Galiximab, Gantenerumab, Gavilimomab, Gemtuzumab ozogamicina, GC1008, Girentuximab, Glembatumumab vedotina, Golimumab, Gomiliximab, Ibalizumab, Ibritumomab tiuxetano, Igovomab, Imciromab, Infiximab, Intetumumab, Inolimomab, Inotuzumab ozogamicina, Ipilimumab, Iratumumab, Keliximab, Labetuzumab,

Lebrikizumab, Lemalesomab, Lerdelumumab, Lexatumumab, Libivirumab, Lintuzumab, Lorvotuzumab mertansina, Lucatumumab, Lumiliximab, Mapatumumab, Maslimomab, Matuzumab, Mepolizumab, Metelimumab, Milatuzumab, Minretumomab, Mitumomab, Morolimomab, Motavizumab, Muromonab-CD3, Nacolumab tafenatox, Naptumomab estafenatox, Natalizumab, Nebacumab, Necitumumab, Nerelimomab, Nimotuzumab, Nofetumomab merpentano, 5 Ocrelizumab, Odulimomab, Ofatumumab, Olaratumab, Omalizumab, Oportuzumab monatox, Oregovomab, Otelixizumab, Pagibaximab, Palivizumab, Panitumumab, Panobacumab, Pascolizumab, Pentumomab, Pertuzumab, Pexelizumab, Pintumomab, Priliximab, Pritumumab, Rafivirumab, Ramucirumab, Ranibizumab, Raxibacumab, Regavirumab Reslizumab, Rilotumumab, Rituximab, Robatumumab, Rontalizumab, Rovelizumab, Ruplizumab, Satumomab pendetida, Sevirumab, Sibrotuzumab, Sifalimumab, Siltuximab, Siplizumab, Solanezumab, 10 Sonepcizumab, Sontuzumab, Stamulumab, Sulesomab, Tacatumumab tetraxetan, Tadocizumab, Talizumab, Tanezumab, Taplitumomab paptox, Tefibazumab, Telimomab aritox, Tenatumomab, Teneliximab, Teplizumab, Ticilimumab (tremelimumab), Tigatuzumab, Tocilizumab (atlizumab), Toralizumab, Tositumomab, Trastuzumab, Tremelimumab, Tucotuzumab celmoleukin, Tuvirumab, Urtoxazumab, Ustekinumab, Vapaliximab, Vedolizumab, Veltuzumab, Vepalimomab, Visilizumab, Volociximab, Votumumab, Zalutumumab, Zanolimumab, Ziralimumab, y 15 Zolimomab aritox.

Los ejemplos de proteínas de terapia de infusión o terapéuticas inyectables incluyen, por ejemplo, Tocilizumab (Roche/Actemra®), alfa-1 antitripsina (Kamada/AAT), Hematide® (Affymax y Takeda, péptido sintético), albinterferón alfa-2b (Novartis/Zalbin™), Rhucin® (Pharming Group, terapia de reemplazo de inhibidor C1), tesamorelina (Theratechnologies/Egriftra, factor de liberación de homrona de crecimiento sintético), ocrelizumab (Genentech, Roche and Biogen), belimumab (GlaxoSmithKline/Benlysta®), pegloticasa (Savient Pharmaceuticals/Krystexxa™), taliglucerasa alfa (Protalix/Uplyso), agalsidasa alfa (Shire/Replagal®), velaglucerasa alfa (Shire).

Las proteínas terapéuticas útiles adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica, y la invención no está limitada a este respecto.

En algunos casos, se puede aislar un componente, tal como un antígeno o inmunosupresor. Aislado se refiere al elemento que se separa de su entorno natural y está presente en cantidades suficientes para permitir su identificación o uso. Esto significa, por ejemplo, que el elemento se ser (i) producir selectivamente por clonación de expresión o (ii) purificar como por cromatografía o electroforesis. Los elementos aislados pueden ser, pero no necesariamente, sustancialmente puros. Debido a que un elemento aislado se puede mezclar con un excipiente farmacéuticamente aceptable en una preparación farmacéutica, el elemento puede comprender solo un pequeño porcentaje en peso de la preparación. No obstante, el elemento está aislado porque se ha separado de las sustancias con las que puede estar asociado en sistemas vivos, es decir, aislado de otros lípidos o proteínas. Se puede incluir cualquiera de los elementos descritos en el presente documento en las composiciones en forma aislada.

#### D. Métodos para hacer y usar composiciones y métodos relacionados

Los nanoportadores sintéticos se pueden preparar usando una amplia variedad de métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los nanoportadores sintéticos se pueden formar por métodos como la nanoprecipitación, enfoque de flujo usando canales fluídicos, secado por atomización, evaporación de disolventes de emulsión simple y doble, extracción de disolventes, separación de fases, molienda, procedimientos de microemulsión, microfabricación, nanofabricación, capas sacrificiales, coacervación simple y compleja y otros métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Alternativa o adicionalmente, se han descrito síntesis en disolventes acuosos y orgánicos para nanomateriales semiconductores monodispersos, conductores, magnéticos, orgánicos y otros (Pellegrino et al., 2005, *Small*, 1:48; Murray et al., 2000, *Ann. Rev. Mat. Sci.*, 30:545; y Trindade et al., 2001, *Chem. Mat.*, 13:3843). Se han descrito métodos adicionales en la bibliografía (véase, p. ej., Doubrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy," CRC Press, Boca Raton, 1992; Mathiowitz et al., 1987, *J. Control. Release*, 5:13; Mathiowitz et al., 1987, *Reactive Polymers*, 6:275; y Mathiowitz et al., 1988, *J. Appl. Polymer Sci.*, 35:755; patentes de EE.UU. 5578325 y 6007845; P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" *Nanomedicine*. 5(6):843-853 (2010)).

Se pueden encapsular diversos materiales en nanoportadores sintéticos según sea deseable usando una variedad de métodos que incluyen, pero no se limitan a C. Astete et al., "Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles" *J. Biomater. Sci. Polymer Edn*, Vol. 17, No. 3, pág. 247-289 (2006); K. Avgoustakis "Pegylated Poly(Lactide) and Poly(Lactide-Co-Glycolide) Nanoparticles: Preparation, Properties and Possible Applications in Drug Delivery" *Current Drug Delivery* 1:321-333 (2004); C. Reis et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles" *Nanomedicine* 2:8-21 (2006); P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" *Nanomedicine*. 5(6):843-853 (2010). Se pueden usar otros métodos adecuados para encapsular materiales en nanoportadores sintéticos, incluyendo sin limitación métodos descritos en la patente de EE.UU. 6.632.671 de Unger 14 de octubre de 2003.

En ciertos casos, los nanoportadores sintéticos se preparan por un procedimiento de nanoprecipitación o secado por atomización. Las condiciones usadas en la preparación de nanoportadores sintéticos se pueden alterar para producir partículas de un tamaño o propiedad deseados (p. ej., hidrofobicidad, hidrofiliidad, morfología externa, "adherencia",

forma, etc.). El método de preparación de los nanoportadores sintéticos y las condiciones (p. ej., disolvente, temperatura, concentración, caudal de aire, etc.) usados pueden depender de los materiales que se van a acoplar a los nanoportadores sintéticos y/o la composición de la matriz polimérica.

5 Si las partículas preparadas por cualquiera de los métodos anteriores tienen un intervalo de tamaños fuera del intervalo deseado, las partículas se pueden ajustar de tamaño, por ejemplo, usando un tamiz.

10 Los elementos (es decir, los componentes) de los nanoportadores sintéticos (tales como restos de los que se compone una superficie de inmunocaracterización, restos dirigidos, matrices poliméricas, antígenos e inmunosupresores) se pueden acoplar al nanoportador sintético general, p. ej., mediante uno o más enlaces covalentes, o se pueden acoplar por medio de uno o más conectores. Se pueden adaptar métodos adicionales para funcionalizar nanoportadores sintéticos de la solicitud de patente de EE.UU. publicada 2006/002852 de Saltzman et al., solicitud de patente de EE.UU. publicada 2009/0028910 a DeSimone et al. o solicitud de patente internacional publicada WO/2008/127532 A1 de Murthy et al.

15 Alternativa o adicionalmente, los nanoportadores sintéticos se pueden acoplar a componentes directa o indirectamente a través de interacciones no covalentes. En casos no covalentes, el acoplamiento no covalente es mediado por interacciones no covalentes que incluyen, pero no se limitan interacciones de carga, interacciones de afinidad, coordinación de metales, adsorción física, interacciones hospedante-huésped, interacciones hidrófobas, interacciones de apilamiento TT, interacciones de enlace de hidrógeno, interacciones de van der Waals, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, interacciones dipolo-dipolo y/o combinaciones de las mismas. Dichos acoplamientos pueden estar dispuestos para estar sobre una superficie externa o una superficie interna de un nanoportador sintético.  
20 La encapsulación y/o absorción es una forma de acoplamiento. Los nanoportadores sintéticos se pueden combinar con antígenos mezclándolos en el mismo vehículo o sistema de suministro.

25 Las poblaciones de nanoportadores sintéticos se pueden combinar para formar formas farmacéuticas usando métodos de mezclado farmacéuticos tradicionales. Estos incluyen el mezclado líquido-líquido en el que dos o más suspensiones, conteniendo cada una uno o más subconjuntos de nanoportadores, se combinan directamente o se llevan juntas mediante uno o más recipientes que contienen diluyente. Puesto que los nanoportadores sintéticos también se pueden producir o almacenar en forma de un polvo, se podría realizar la mezcla de polvo-polvo seco al igual que la resuspensión de dos o más polvos en un medio común. Dependiendo de las propiedades de los nanoportadores y sus potenciales interacciones, puede haber ventajas conferidas a una u otra ruta de mezclado.

30 Las composiciones típicas que comprenden nanoportadores sintéticos pueden comprender tampones inorgánicos u orgánicos (p. ej., sales de sodio o potasio de fosfato, carbonato, acetato o citrato) y agentes de ajuste del pH (p. ej., ácido clorhídrico, hidróxido de sodio o potasio, sales de citrato o acetato, aminoácidos y sus sales) antioxidantes (p. ej., ácido ascórbico, alfa-tocoferol), tensioactivos (p. ej., polisorbato 20, polisorbato 80, polioxietilen9-10 nonilfenol, desoxicolato de sodio), estabilizantes de solución y/o de crío/lío-estabilizantes (p. ej., sacarosa, lactosa, manitol, trehalosa), agentes de ajuste osmótico (p. ej., sales o azúcares), agentes antibacterianos (p. ej., ácido benzoico, fenol, gentamicina), agentes antiespumantes (p. ej., polidimetilsiloxona), conservantes (p. ej., timerosal, 2-fenoxietanol, EDTA), estabilizantes poliméricos y agentes de ajuste de la viscosidad (p. ej., polivinilpirrolidona, poloxámero 488, carboximetilcelulosa) y codisolventes (p. ej., glicerol, polietilenglicol, etanol).

35 Las composiciones pueden comprender nanoportadores sintéticos en combinación con excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones se pueden preparar usando técnicas convencionales de fabricación y composición farmacéutica para llegar a formas farmacéuticas útiles. Se pueden encontrar técnicas adecuadas en Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice, editado por Edward L. Paul, Victor A. Atiemo-Obeng y Suzanne M. Kresta, 2004 John Wiley & Sons, Inc.; y Pharmaceuticals: The Science of Dosage Form Design, 2ª Ed. Editado por ME Auten, 2001, Churchill Livingstone.

40 Debe entenderse que las composiciones de la invención se pueden preparar de cualquier manera adecuada, y la invención no se limita de ninguna manera a las composiciones que se pueden producir usando los métodos descritos en el presente documento. La selección de un método adecuado puede requerir atención a las propiedades de los restos particulares que se asocian.

45 En algunos casos, los nanoportadores sintéticos se fabrican en condiciones estériles o se esterilizan terminalmente. Esto puede garantizar que las composiciones resultantes sean estériles y no infecciosas, mejorando así la seguridad en comparación con las composiciones no estériles. Esto proporciona una valiosa medida de seguridad, especialmente cuando los sujetos que reciben nanoportadores sintéticos tienen defectos del sistema inmunitario, padecen infección y/o son susceptibles a la infección. En algunos casos, los nanoportadores sintéticos se pueden liofilizar y almacenar en suspensión o como polvo liofilizado, dependiendo de la estrategia de formulación durante períodos prolongados sin perder actividad.

50 Las composiciones se pueden administrar por una variedad de rutas, que incluyen, pero no se limitan a subcutánea, intranasal, oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, transmucosa, transmucosa, sublingual, rectal, oftálmica, pulmonar, intradérmica, transdérmica, transcutánea o intradérmica o por una combinación de estas rutas. Las vías de

administración también incluyen la administración por inhalación o aerosol pulmonar. Los expertos en la técnica conocen bien las técnicas para preparar sistemas de suministro de aerosoles (véase, por ejemplo, Sciarra y Cutie, "Aerosols", en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, 1990, págs. 1694-1712).

5 Los injertos trasplantables o las proteínas terapéuticas descritas como una terapia basada en células se pueden administrar por administración parenteral, intraarterial, intranasal o intravenosa o por inyección en los ganglios linfáticos o la cámara anterior del ojo o por administración local a un órgano o tejido de interés. La administración puede ser por inyección subcutánea, intratecal, intraventricular, intramuscular, intraperitoneal, intracoronaria, intrapancreática, intrahepática o bronquial.

10 Las composiciones se pueden administrar en cantidades efectivas, tales como las cantidades efectivas descritas en otra parte del presente documento. Las dosis de las formas farmacéuticas contienen cantidades variables de poblaciones de nanoportadores sintéticos y/o cantidades variables de antígenos y/o inmunosupresores. La cantidad de nanoportadores sintéticos y/o antígenos y/o inmunosupresores presentes en las formas farmacéuticas se puede variar de acuerdo con la naturaleza de los antígenos y/o inmunosupresores, el beneficio terapéutico que se va a lograr y otros parámetros similares. Se pueden llevar a cabo estudios de determinación de dosis para establecer la cantidad terapéutica óptima de la población de nanoportadores sintéticos y la cantidad de antígenos y/o inmunosupresores que deben estar presentes en la forma farmacéutica. Los nanoportadores sintéticos y/o los antígenos y/o inmunosupresores están presentes en la forma farmacéutica en una cantidad efectiva para generar una respuesta inmunitaria tolerogénica frente a los antígenos tras la administración a un sujeto. Puede ser posible determinar cantidades de los antígenos y/o inmunosupresores efectivos para generar una respuesta inmunitaria tolerogénica usando estudios y técnicas de convencionales intervalos de la dosis en sujetos. Las formas farmacéuticas se pueden administrar en una variedad de frecuencias. Al menos una administración de la forma farmacéutica puede ser suficiente para generar una respuesta farmacológicamente relevante. En los casos más preferidos, se utilizan al menos dos administraciones, al menos tres administraciones, o al menos cuatro administraciones, de la forma farmacéutica para asegurar una respuesta farmacológicamente relevante.

25 La administración profiláctica de las composiciones se puede iniciar antes del inicio de la enfermedad, trastorno o afección o la administración terapéutica se puede iniciar después de que se establece un trastorno, trastorno o afección.

30 En algunos casos, la administración de nanoportadores sintéticos se lleva a cabo, p. ej., antes de la administración de una proteína terapéutica, injerto trasplantable o exposición a un alérgeno. En casos ilustrativos, los nanoportadores sintéticos se administran una o más veces que incluyen, pero no se limitan a 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 o 0 días antes de la administración de una proteína terapéutica, injerto trasplantable o exposición a un alérgeno. Además, o alternativamente, se pueden administrar nanoportadores sintéticos a un sujeto después de la administración de una proteína terapéutica, injerto trasplantable o exposición a un alérgeno. En casos ilustrativos, los nanoportadores sintéticos se administran una o más veces, incluyendo, pero no limitado a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, etc. días después de la administración de una proteína terapéutica, injerto trasplantable o exposición a un alérgeno.

40 En algunos casos, una dosis de mantenimiento (p. ej., de una composición de nanoportador sintético descrita en el presente documento) se administra a un sujeto después de que una administración inicial haya dado como resultado una respuesta tolerogénica en el sujeto, por ejemplo para mantener el efecto tolerogénico logrado después de la dosis inicial, para prevenir una reacción inmunitaria no deseada en el sujeto, o para prevenir que el sujeto se convierta en un sujeto en riesgo de experimentar una respuesta inmunitaria no deseada o un nivel no deseado de una respuesta inmunitaria. En algunos casos, la dosis de mantenimiento es la misma dosis que la dosis inicial que recibió el sujeto. En algunos casos, la dosis de mantenimiento es una dosis más baja que la dosis inicial. Por ejemplo, en algunos casos, la dosis de mantenimiento es de aproximadamente 3/4, aproximadamente 2/3, aproximadamente 1/2, aproximadamente 1/3, aproximadamente 1/4, aproximadamente 1/8, aproximadamente 1/10, aproximadamente 1/20, aproximadamente 1/25, aproximadamente 1/50, aproximadamente 1/100, aproximadamente 1/1.000, aproximadamente 1/10.000, aproximadamente 1/100.000 o aproximadamente 1/1.000.000 (peso/peso) de la dosis inicial.

50 Las composiciones y métodos descritos en el presente documento se pueden usar para inducir o potenciar una respuesta inmunitaria tolerogénica y/o para suprimir, modular, dirigir o redirigir una respuesta inmunitaria no deseada con el propósito de la inmunosupresión. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento se pueden usar en el diagnóstico, profilaxis y/o tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones en las que la inmunosupresión (p. ej., la respuesta inmunitaria tolerogénica) conferiría un beneficio al tratamiento. Dichas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, alergias, rechazo de órganos o tejidos y enfermedad de injerto contra huésped. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento también se pueden usar en sujetos que se han sometido o se someterán a trasplante. Las composiciones y métodos descritos en el presente documento también se pueden usar en sujetos que han recibido, están recibiendo o recibirán una proteína terapéutica contra la cual han generado o se espera que generen una respuesta inmunitaria no deseada.

Las enfermedades autoinmunitarias incluyen, entre otras, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, diabetes mellitus inmunomediada o tipo I, enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), lupus eritematoso sistémico, psoriasis, esclerodermia, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, alopecia areata, enfermedad de Grave, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad celíaca, síndrome de Sjögren, fiebre reumática, gastritis, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, insulinitis, ooforitis, orquitis, uveítis, uveítis facogénica, miastenia grave, mixedema primario, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Addison, esclerodermia, síndrome de Goodpasture, nefritis, por ejemplo, glomerulonefritis, psoriasis, pénfigo vulgar, penfigoide, oftalmia simpática, púrpura trombocitopénica idiopática, feucopenia idiopática, granulomatosis de Wegener y poli/dermatomiositis.

- 5
- 10 Algunas enfermedades autoinmunitarias de ejemplo adicionales, autoantígenos asociados y autoanticuerpos, que están contemplados para usar en la invención, se describen en la siguiente tabla 1:

Tipo de autoanticuerpo	Autoanticuerpo	Autoantígeno	Enfermedad o trastorno autoinmunitario
Anticuerpos antinucleares	Autoanticuerpos anti-SSA/Ro	ribonucleoproteínas	Lupus eritematoso sistémico, bloqueo cardíaco neonatal, síndrome de Sjögren primario
	Autoanticuerpos anti-La/SS-B	ribonucleoproteínas	Síndrome de Sjögren primario
	Autoanticuerpos anti-centrómero	centrómero	Síndrome de CREST
	Anticuerpo anti-neuronal nuclear-2	Ri[desambiguación necesaria]	Opsoclonus
	Anti-dsDNA	ADN bicatenario	SLE
	Anti-Jo1	histidina-tRNA ligasa	Miopatía inflamatoria
	Anti-Smith	proteínas nucleares snRNP	SLE
	Autoanticuerpos anti-topoisomerasa	Topoisomerasa tipo I	Esclerosis sistémica (anticuerpos anti-Scl-70)
	Autoanticuerpos anti-histona	histonas	SLE y LE inducida por fármacos[2]
	Autoanticuerpos anti-p62 [3]	nucleoporina 62	Cirrosis biliar primaria[3][4][5]
	Autoanticuerpos anti-sp100 [4]	Antígeno nuclear Sp100	
	Autoanticuerpos anti-gucoproteína-210 [5]	nucleoporina 210kDa	
Anticuerpos anti-transglutaminasa	Anti-tTG		Enfermedad celíaca
	Anti-eTG		Dermatitis herpetiformis
Autoanticuerpos anti-gangliósido		gangliósido GQ1B	Síndrome de Miller-Fisher
		gangliósido GD3	Neuropatía axonal motora aguda (AMAN)
		gangliósido GM1	Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción (MMN)
Autoanticuerpos anti-actina		actina	Autoanticuerpos anti-actina de enfermedad celíaca con el nivel de daño intestinal [6][7]

ES 2 806 268 T3

Tipo de autoanticuerpo	Autoanticuerpo	Autoantígeno	Enfermedad o trastorno autoinmunitario
Anticuerpo de tipo 1 microsomal de hígado y riñón			Hepatitis autoinmunitaria [8]
Lupus anticoagulante	Anticuerpos anti-trombina	trombina	Lupus eritematoso sistémica
Anticuerpo anti-neutrófilo citoplasmático		fosfolípido	Síndrome antifosfolípidos
	c-ANCA	proteínas en citoplasma de neutrófilo	Granulomatosis de Wegener
	p-ANCA	neutrófilo perinuclear	Poliangiitis microscópica, síndrome de Churg-Strauss, vasculitis sistémicas (no específicas)
Factor reumatoide		IgG	Artritis reumatoide
Anticuerpo anti-músculo liso		músculo liso	Hepatitis autoinmunitaria crónica
Anticuerpo anti-mitocondrial		mitocondria	Cirrosis biliar primaria[9]
Anti-SRP		partícula de reconocimiento de señal	Polimiositis[10]
		complejo de exosoma	Escleromiositis
		receptor nicotínico de acetilcolina	Miastenia gravis
		quinasa específica de músculo (MUSK)	Miastenia gravis
Anti-VGCC		canal de calcio activado por voltaje (tipo P/Q)	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
		peroxidasa tiroidea (microsomal)	tiroiditis de Hashimoto
		receptor de TSH	Enfermedad de Graves
		Hu	Síndrome cerebeloso paraneoplásico
		Yo (Células de Purkinje cerebelosas)	Síndrome cerebeloso paraneoplásico
		anfifisina	Síndrome de persona rígida, síndrome cerebeloso paraneoplásico
Anti-VGKC		canal de potasio activado por voltaje (VGKC)	Encefalitis límbica, síndrome de Isaac (neuromiotonía autoinmunitaria)
		neuronas de ganglios basales	Corea de Sydenham, enfermedad neuropsiquiátrica autoinmunitaria pediátrica asociada con Streptococcus (PANDAS)

Tipo de autoanticuerpo	Autoanticuerpo	Autoantígeno	Enfermedad o trastorno autoinmunitario
		receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)	Encefalitis
		descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)	Diabetes mellitus tipo 1, síndrome de persona rígida
		aquaporina-4	Neuromielitis óptica (síndrome de Devic)

5 Las enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a Alzheimer, artritis, asma, aterosclerosis, enfermedad de Crohn, colitis, fibrosis quística, dermatitis, diverticulitis, hepatitis, síndrome del intestino irritable (SII), lupus eritematoso, distrofia muscular, nefritis, Parkinson, herpes y colitis ulcerosa. Las enfermedades inflamatorias también incluyen, por ejemplo, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasia, colecistitis crónica, tuberculosis, tiroiditis de Hashimoto, sepsis, sarcoidosis, silicosis y otras neumoconiosis, y un cuerpo extraño implantado en una herida, pero no están limitadas. Como se usa en el presente documento, el término "sepsis" se refiere a un síndrome clínico bien reconocido asociado con la respuesta inflamatoria sistémica del hospedante a la invasión microbiana. El término "sepsis" como se usa en el presente documento se refiere a una 10 afección que típicamente está caracterizada por fiebre o hipotermia, taquicardia y taquipnea, y en casos graves puede evolucionar a hipotensión, disfunción de órganos e incluso la muerte.

15 En algunos casos, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad inflamatoria intestinal no autoinmunitaria, adherencias posquirúrgicas, enfermedad arterial coronaria, fibrosis hepática, síndrome de dificultad respiratoria aguda, pancreatitis inflamatoria aguda, pancreatitis inducida por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, quemaduras, aterogénesis de arterias coronaria, cerebral y periféricas, apendicitis, colecistitis, diverticulitis, trastornos fibróticos viscerales, cicatrización de heridas, trastornos de cicatrización de la piel (queloides, hidradenitis supurativa), trastornos granulomatosos (sarcoidosis, cirrosis biliar primaria), asma, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, enfermedad de Behcet, colangitis esclerosante primaria o un absceso. En algunos casos preferidos, la enfermedad inflamatoria es la enfermedad inflamatoria intestinal (p. ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa).

20 En otros casos, la enfermedad inflamatoria es una enfermedad autoinmunitaria. La enfermedad autoinmunitaria en algunos casos es artritis reumatoide, fiebre reumática, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal autoinmunitaria, diabetes mellitus dependiente de insulina, diabetes mellitus, diabetes juvenil, diabetes autoinmunitaria espontánea, gastritis, gastritis atrófica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, tiroiditis, tiroiditis de Hashimoto, insulinitis, ooforitis, orquitis, uveítis, uveítis facogénica, esclerosis múltiple, miastenia gravis, mixedema 25 primario, tirotoxicosis, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmunitaria, enfermedad de Addison, espondilitis anquilosante, sarcoidosis, esclerodermia, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Graves, glomerulonefritis, psoriasis, pénfigo vulgar, penfigoide, eccema, pénfigo ampolloso, oftalmia simpática, púrpura trombocitopénica idiopática, feucopenia idiopática, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, granulomatosis de Wegener, poli/dermatomiositis, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, lupus o lupus eritematoso sistémico. 30

35 La enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) es una complicación que puede ocurrir después de un trasplante de células pluripotentes (p. ej., células madre) o de médula ósea en el que el material recién trasplantado da como resultado un ataque en el cuerpo del receptor del trasplante. En algunos casos, la GVHD ocurre después de una transfusión de sangre. La enfermedad de injerto contra huésped se puede dividir en formas agudas y crónicas. La forma aguda o fulminante de la enfermedad (aGVHD) se observa normalmente dentro de los primeros 100 días después del trasplante, y es un desafío importante para los trasplantes debido a la morbilidad y mortalidad asociadas. La forma crónica de la enfermedad de injerto contra huésped (cGVHD) normalmente ocurre después de 100 días. La aparición de casos moderados a graves de cGVHD influye negativamente en la supervivencia a largo plazo.

### Ejemplos

40 Los siguientes ejemplos contienen ejemplos de referencia, que ilustran una serie de desarrollos distintos y adicionales que se describen en la Descripción técnica de referencia anterior y la Descripción detallada, pero que no se presentan o reivindican como la invención como tal, que se define exclusivamente por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplo 1: Respuesta inmunitaria de nanoportadores sintéticos con rapamicina acoplada con y sin péptido de ovoalbúmina (323-339)

45

## Materiales

5 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió de Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte nº 4065609). La rapamicina se adquirió en TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Catálogo de productos nº R1017). El PLGA se adquirió con una relación lactida: glicólico de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió de EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente.

10 Solución 2: rapamicina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo rapamicina en cloruro de metileno puro.

Solución 3: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

15 Método para preparar nanoportador sintético que contiene rapamicina y ovoalbúmina (323-339)

Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 combinando la solución 1 (0,2 ml), la solución 2 (0,2 ml) y la solución 3 (1,0 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 20 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando el Branson Digital Sonifier 250.

La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución de tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores sintéticos. Una porción de los nanoportadores sintéticos se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores sintéticos a un tubo de centrifuga y centrifugando a 21.000×g y 4°C 25 durante una hora, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores sintéticos de aproximadamente 10 mg/ml.

Las cantidades de péptido y rapamicina en los nanoportadores sintéticos se determinaron por análisis por HPLC. La masa total del nanoportador sintético seco por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

30 Método para nanoportadores sintéticos que contienen rapamicina

Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. La AG1/AC1 se preparó combinando una solución de ácido clorhídrico 0,13 M (0,2 ml), la solución 2 (0,2 ml) y la solución 3 (1,0 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó 35 una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando el Branson Digital Sonifier 250

La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución de tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores sintéticos. Una porción de los nanoportadores sintéticos se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores sintéticos a un tubo de centrifuga y centrifugando a 21.000×g y 4°C 40 durante una hora, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores sintéticos de aproximadamente 10 mg/ml.

La cantidad de rapamicina en el nanoportador sintético se determinó por análisis por HPLC. La masa total del nanoportador sintético seco por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

Método para medir la carga de rapamicina

Se recogieron y centrifugaron aproximadamente 3 mg de nanoportadores sintéticos para separar el líquido sobrenadante del sedimento de nanoportadores sintéticos. Se añadió acetonitrilo al sedimento, y la muestra se trató con ultrasonidos y se centrifugó para eliminar cualquier material insoluble. El líquido sobrenadante y el sedimento se 50 inyectaron en RP-HPLC y se leyó la absorbancia a 278 nm. Los µg encontrados en el sedimento se usaron para calcular el % atrapado (carga), los µg en el líquido sobrenadante y el sedimento se usaron para calcular el total de µg recuperados.

## Método para medir la carga de ovoalbúmina (323-339)

Se recogieron y centrifugaron aproximadamente 3 mg de nanoportadores sintéticos para separar el líquido sobrenadante del sedimento de nanoportadores sintéticos. Se añadió trifluoroetanol al sedimento y la muestra se trató con ultrasonidos para disolver el polímero, se añadió ácido trifluoroacético al 0,2% y la muestra se trató con ultrasonidos y después se centrifugó para eliminar cualquier material insoluble. El líquido sobrenadante y el sedimento se inyectaron en RP-HPLC y se leyó la absorbancia a 215 nm. Los  $\mu\text{g}$  encontrados en el sedimento se usaron para calcular el % atrapado (carga), los  $\mu\text{g}$  en el líquido sobrenadante y el sedimento se usaron para calcular el total de  $\mu\text{g}$  recuperados.

## Actividad de células dendríticas tolerogénicas específicas de antígeno (Tdc) en el desarrollo de células Treg

El ensayo incluía el uso de ratones OTII que tienen un receptor de células T transgénico específico para una ovoalbúmina inmunodominante (323-339). Con el fin de crear tDC específicas de antígeno, se aislaron esplenocitos CD11c+, y el péptido de ovoalbúmina (323-339) se añadió in vitro en 1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  o sin antígeno. Después se añadió rapamicina soluble o encapsulada en nanoportador a las DC durante 2 horas, que después se lavaron extensamente para eliminar la rapamicina libre del cultivo. Las células CD4+CD25- que respondían purificadas se aislaron de ratones OTII y se añadieron a tDC en una relación 10:1 de T a DC. Después la mezcla de células tDC y T de OTII se cultivaron durante 4-5 días, y la frecuencia de células Treg (CD4+CD25<sup>high</sup>FoxP3+) se analizó por citometría de flujo como se muestra en Figura 1. Las regiones se seleccionaron basándose en los controles de isotipo.

## Ejemplo de referencia 2: nanopartículas de sílice mesoporosa con ibuprofeno acoplado (predictivo)

Los núcleos de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> mesoporosos se crean mediante un procedimiento de sol-gel. Se disuelve bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) (0,5 g) en agua desionizada (500 ml), y después se añade solución acuosa de NaOH 2 M (3,5 ml) a la solución de CTAB. La solución se agita durante 30 minutos, y después se añade tetraetoxisilano (TEOS) (2,5 ml) a la solución. El gel resultante se agita durante 3 h a una temperatura de 80°C. El precipitado blanco que se forma se captura por filtración, seguido de lavado con agua desionizada y secado a temperatura ambiente. El tensioactivo que queda se extrae después de las partículas por suspensión en una solución etanólica de HCl durante la noche. Las partículas se lavan con etanol, se centrifugan y se vuelven a dispersar con ultrasonidos. Este procedimiento de lavado se repite dos veces más.

Después, las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> se funcionalizan con grupos amino usando (3-aminopropil)-trietoxisilano (APTMS). Para hacer esto, las partículas se suspenden en etanol (30 ml) y se añade APTMS (50  $\mu\text{l}$ ) a la suspensión. La suspensión se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 h y después se hierve durante 4 h, manteniendo constante el volumen añadiendo periódicamente etanol. Los reactivos restantes se eliminan mediante cinco ciclos de lavado por centrifugación y redispersión en etanol puro.

En una reacción separada, se crean semillas de oro de 1-4 nm de diámetro. Toda el agua usada en esta reacción se desioniza primero y después se destila del vidrio. Se añade agua (45,5 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml. Mientras se agita, se añade solución acuosa de NaOH 0,2 M (1,5 ml), seguido de una solución acuosa al 1% de cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio (THPC) (1,0 ml). Dos minutos después de la adición de la solución de THPC, se añade una solución acuosa de 10 mg/ml de ácido cloroáurico (2 ml), que ha envejecido al menos 15 minutos. Las semillas de oro se purifican mediante diálisis contra agua.

Para formar los nanoportadores de núcleo-cubierta, las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> funcionalizadas con amino formadas anteriormente se mezclan primero con las semillas de oro durante 2 h a temperatura ambiente. Las partículas de SiO<sub>2</sub> decoradas con oro se recogen por centrifugación y se mezclan con una solución acuosa de ácido cloroáurico y bicarbonato de potasio para formar la cubierta de oro. Las partículas después se lavan por centrifugación y se vuelven a dispersar en agua. El ibuprofeno se carga suspendiendo las partículas en una solución de ibuprofeno de sodio (1 mg/l) durante 72 h. El ibuprofeno libre se lava después de las partículas por centrifugación y redispersión en agua.

## Ejemplo de referencia 3: liposomas que contienen ciclosporina A (predictivo)

Los liposomas se forman usando hidratación de película delgada. Se disuelven 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC) (32  $\mu\text{mol}$ ), colesterol (32  $\mu\text{mol}$ ) y ciclosporina A (6,4  $\mu\text{mol}$ ) en cloroformo puro (3 ml). Esta solución lipídica se añade a un matraz de fondo redondo de 50 ml, y el disolvente se evapora en un evaporador rotatorio a una temperatura de 60°C. Después el matraz se lava por barrido con nitrógeno gaseoso para eliminar el disolvente restante. Se añaden solución salina tamponada con fosfato (2 ml) y cinco perlas de vidrio al matraz, y la película lipídica se hidrata agitando a 60°C durante 1 h para formar una suspensión. La suspensión se transfiere a un pequeño tubo de presión y se trata con ultrasonidos a 60°C durante cuatro ciclos de pulsos de 30 s con un retardo de 30 s entre cada pulso. Después la suspensión se deja sin perturbar a temperatura ambiente durante 2 h para permitir una hidratación completa. Los liposomas se lavan por centrifugación seguido de resuspensión en solución salina tamponada con fosfato de nueva aportación.

55

Ejemplo de referencia 4: nanoportador polimérico que contiene conjugado de polímero-rapamicina (predictivo)

Preparación del conjugado de PLGA-rapamicina:

5 El polímero PLGA con grupo final ácido (7525 DLG1A, índice de ácido 0,46 mmol/g, Lakeshore Biomaterials; 5 g, 2,3 mmol, 1,0 eq) se disuelve en 30 ml de diclorometano (DCM). Se añade N,N-diciclohexilcarbodimida (1,2 eq, 2,8 mmol, 0,57 g) seguido de rapamicina (1,0 eq, 2,3 mmol, 2,1 g) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (2,0 eq, 4,6 mmol, 0,56 g). La mezcla se agita a t.a. durante 2 días. La mezcla después se filtra para eliminar la diciclohexilurea insoluble. El filtrado se concentra hasta aproximadamente 10 ml en volumen y se añade a 100 ml de alcohol isopropílico (IPA) para precipitar el conjugado de PLGA-rapamicina. Se retira la capa de IPA y después el polímero se lava con 50 ml de IPA y 50 ml de metil t-butil éter (MTBE). Después, el polímero se seca a vacío a 35°C durante 2 días para dar PLGA-rapamicina como un sólido blanco (aproximadamente 6,5 g).

Preparación de nanoportador que contiene conjugado de PLGA-rapamicina y péptido de ovoalbúmina (323-339):

El nanoportador que contiene PLGA-rapamicina se prepara de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 de la siguiente manera:

Las soluciones para la formación del nanoportador se preparan de la siguiente manera:

15 Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se prepara disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente. Solución 2: PLGA-rapamicina 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se prepara disolviendo PLGA-rapamicina en cloruro de metileno puro. Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se prepara disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro. Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM pH 8.

25 Primero se prepara una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se prepara combinando la solución 1 (0,2 ml), la solución 2 (0,75 ml) y la solución 3 (0,25 ml) en un pequeño tubo de presión y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. La emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) se prepara combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos con el Branson Digital Sonifier 250. La emulsión AG1/AC1/AG2 se añade a un vaso de precipitados que contiene una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evapore el cloruro de metileno y se formen los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lava transfiriendo la suspensión de nanoportadores a un tubo de centrífuga y centrifugando a 75.600×g y 4°C durante 35 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repite el procedimiento de lavado y se vuelve a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

Ejemplo de referencia 5: Preparación de nanoportadores de oro (AuNC) que contienen rapamicina (predictivo)

Preparación de HS-PEG-rapamicina:

35 Una solución de disulfuro de ácido PEG (1,0 eq), rapamicina (2,0-2,5 eq), DCC (2,5 eq) y DMAP (3,0 eq) en DMF seca se agita a t.a. durante la noche. La diciclohexilurea insoluble se elimina por filtración y el filtrado se añade a alcohol isopropílico (IPA) para precipitar el éster de PEG-disulfuro-di-rapamicina y se lava con IPA y se seca. El polímero se trata después con hidrocloreto de tris(2-carboxietil)fosfina en DMF para reducir el disulfuro de PEG a éster de tiol PEG rapamicina (HS-PEG-rapamicina). El polímero resultante se recupera por precipitación en IPA y se seca como se ha descrito previamente y se analiza por RMN de H y GPC.

Formación de NC de oro (AuNC):

45 Una solución acuosa de 500 ml de HAuCl<sub>4</sub> 1 mM se calienta a reflujo durante 10 min con agitación vigorosa en un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con un refrigerante. Después se añade rápidamente a la solución en agitación una solución de 50 ml de citrato trisódico 40 mM. La solución de color rojo vino oscuro resultante se mantiene a reflujo durante 25-30 minutos y se retira el calor, y la solución se enfría a temperatura ambiente. La solución después se filtra a través de un filtro de membrana de 0,8 µm para dar la solución de AuNC. Los AuNC se caracterizan por espectroscopía visible y microscopía electrónica de transmisión. Los AuNC tienen aproximadamente 20 nm de diámetro terminados por citrato con absorción máxima a 520 nm.

Los AuNC se conjugan con HS-PEG-rapamicina:

50 Se añade una solución de 150 µl de HS-PEG-rapamicina (10 µM en tampón de carbonato a pH 9,0 10 mM) a 1 ml de nanoportadores de oro terminados en citrato de 20 nm de diámetro (1,16 nM) para producir una relación molar de tiol a oro de 2500:1. La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera argón durante 1 hora para permitir el intercambio completo de tiol con citrato en los nanoportadores de oro. Los AuNC con PEG-rapamicina en la superficie

se purifican después por centrifugación a 12.000 g durante 30 minutos. El líquido sobrenadante se decanta y el sedimento que contiene AuNC-S-PEG-rapamicina después se lava con un tampón 1x PBS. Los nanoportadores de Oro-PEG-rapamicina purificados después se vuelven a suspender en un tampón adecuado para su posterior análisis y bioensayos.

- 5 Ejemplo de referencia 6: Nanoportadores de núcleo-cubierta de sílice mesoporosa-oro que contienen ovoalbúmina (predictivo)

Los núcleos de nanopartículas de SiO<sub>2</sub> mesoporosas se crean por un procedimiento de sol-gel. El bromuro de hexadeciltrimetilamonio (CTAB) (0,5 g) se disuelve en agua desionizada (500 ml), y después se añade solución acuosa de NaOH 2 M (3,5 ml) a la solución de CTAB. La solución se agita durante 30 minutos, y después se añade tetraetoxisilano (TEOS) (2,5 ml) a la solución. El gel resultante se agita durante 3 h a una temperatura de 80°C. El precipitado blanco que se forma es capturado por filtración, seguido de lavado con agua desionizada y secado a temperatura ambiente. El tensioactivo restante después se extrae de las partículas por suspensión en una solución etanólica de HCl durante la noche. Las partículas se lavan con etanol, se centrifugan y se vuelven a dispersar con ultrasonidos. Este procedimiento de lavado se repite dos veces más.

15 Las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> después se funcionalizan con grupos amino usando (3-aminopropil)-trietoxisilano (APTMS). Para hacer esto, las partículas se suspenden en etanol (30 ml) y se añade APTMS (50 µl) a la suspensión. La suspensión se deja reposar a temperatura ambiente durante 2 h y después se hierve durante 4 h, manteniendo constante el volumen mediante la adición periódica de etanol. Los reactivos restantes se separan mediante cinco ciclos de lavado por centrifugación y redispersión en etanol puro.

20 En una reacción separada, se crean semillas de oro de 1-4 nm de diámetro. Toda el agua usada en esta reacción se desioniza primero y después se destila en vidrio. Se añade agua (45,5 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml. Mientras se agita, se añade NaOH acuoso 0,2 M (1,5 ml), seguido de una solución acuosa al 1% de cloruro de tetrakis(hidroximetil)fosfonio (THPC) (1,0 ml). Dos minutos después de la adición de la solución de THPC, se añade una solución acuosa de ácido cloroáurico 10 mg/ml (2 ml), que ha envejecido al menos 15 minutos. Las semillas de oro se purifican por diálisis contra agua.

Para formar los nanoportadores de núcleo-cubierta, las nanopartículas de SiO<sub>2</sub> funcionalizadas con amino formadas anteriormente se mezclan primero con las semillas de oro durante 2 h a temperatura ambiente. Las partículas de SiO<sub>2</sub> decoradas con oro se recogen por centrifugación y se mezclan con una solución acuosa de ácido cloroáurico y bicarbonato de potasio para formar la cubierta de oro. Las partículas se lavan después por centrifugación y se vuelven a dispersar en agua. La ovoalbúmina tiolada (hecha tratando ovoalbúmina con hidrócloruro de 2-iminotiolano) se carga suspendiendo las partículas en una solución de ovoalbúmina tiolada (1 mg/l) durante 72 h. Después, las partículas se lavan del sedimento con 1x PBS (pH 7,4) para eliminar la proteína libre. Los nanoportadores de núcleo-cubierta de sílice-oro resultantes que contienen ovoalbúmina se vuelven a suspender en 1x PBS para análisis y ensayos adicionales.

- 35 Ejemplo de referencia 7: liposomas que contienen rapamicina y ovoalbúmina (predictivo)

Los liposomas se forman por hidratación de película fina. Se disuelven 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfolina (DPPC) (32 µmol), colesterol (32 µmol) y rapamicina (6,4 µmol) en cloroformo puro (3 ml). Esta solución lipídica se añade a un tubo de vidrio de 10 ml y el disolvente se elimina con una corriente de nitrógeno gaseoso y se seca durante 6 h. a vacío. Las vesículas multilamelares se obtienen por hidratación de la película con 2,0 ml de tampón MOPS 25 mM a pH 8,5, que contiene una cantidad en exceso de ovoalbúmina. El tubo se agita con vórtice hasta que la película lipídica se desprende de la superficie del tubo. Para romper las vesículas multilamelares en monolamelares, se aplican diez ciclos de congelación (nitrógeno líquido) y descongelación (baño de agua a 30°C). La muestra después se diluye a 1 ml en tampón MOPS 25 mM a pH 8,5. El tamaño del liposoma resultante se homogeneiza por extrusión haciendo pasar la muestra 10 veces a través de filtros de policarbonato de poros de 200 nm. Los liposomas resultantes se usan después para análisis y bioensayos adicionales.

Ejemplo de referencia 8: nanoportadores poliméricos compuestos de poliaminoácido modificado con ovoalbúmina conjugada en la superficie (predictivo)

Etapa 1. Preparación de poli(ácido γ-glutámico) (γ-PGA) modificado con éster etílico de L-fenilalanina (L-PAE): se disuelven 4,7 unidades de mmol de γ-PGA (Mn = 300 kD) en una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> 0,3 N (50 ml). Se añaden L-PAE (4,7 mmoles) y EDC.HCl (4,7 mmoles) a la solución y se agita durante 30 min a 4°C. La solución después se mantiene a temperatura ambiente con agitación durante 24 h. Los productos químicos de bajo peso molecular se eliminan por diálisis usando una membrana de diálisis con MWCO 50 kD. El γ-PGA-injerto-L-PAE resultante se obtiene por liofilización.

Etapa 2. Preparación de nanopartículas a partir de polímero de  $\gamma$ -PGA-injerto-L-PAE:

5 Las nanopartículas compuestas de  $\gamma$ -PGA-injerto-L-PAE se preparan por un método de precipitación y diálisis. Se disolvió  $\gamma$ -PGA-injerto-L-PAE (20 mg) en 2 ml de DMSO seguido de la adición de 2 ml de agua para formar una solución translúcida. Después, la solución se dializa contra agua destilada usando un tubo de membrana de celulosa (MWCO 50.000) para formar las nanopartículas y eliminar los disolventes orgánicos durante 72 h a temperatura ambiente. El agua destilada se intercambia a intervalos de 12 h. La solución de nanopartículas resultante (10 mg/ml en agua) se usa después para la conjugación de antígeno.

10 Etapa 3. Conjugación de ovoalbúmina con nanopartículas de  $\gamma$ -PGA: los grupos de ácido carboxílico de la superficie de las nanopartículas de  $\gamma$ -PGA (10 mg/ml) se activan primero por EDC y NHS (10 mg/ml cada uno en tampón de fosfato, pH 5,8) durante 2 h a temperatura ambiente. Después del lavado del sedimento para eliminar el exceso de EDC/NHS, las nanopartículas activadas se mezclan con 1 ml de ovoalbúmina (10 mg/ml) en solución salina tamponada con fosfato (PBS, pH 7,4) y la mezcla se incuba a 4-8°C durante 24 h. Las nanopartículas de  $\gamma$ -PGA conjugadas con ovoalbúmina resultantes se lavan dos veces con PBS y se vuelven a suspender a 5 mg/ml en PBS para análisis y bioensayos adicionales.

15 Ejemplo de referencia 9: Nanopartículas de  $\gamma$ -PGA encapsuladas en eritropoyetina (EPO) (predictivo)

20 Para preparar las nanopartículas  $\gamma$ -PGA encapsuladas en EPO, se disuelven 0,25-4 mg de EPO en 1 ml de PBS (pH 7,4) y se añade 1 ml de  $\gamma$ -PGA-injerto-L-PAE (10 mg/ml en DMSO) a la solución de EPO. La solución resultante se centrifuga a 14.000xg durante 15 minutos y se enjuaga repetidamente con PBS. Las nanopartículas de  $\gamma$ -PGA encapsuladas en EPO resultantes después se vuelven a suspender en PBS (5 mg/ml) para análisis y bioensayo adicionales.

Ejemplo de referencia 10: Preparación de nanoportadores de oro (AuNC) que contienen ovoalbúmina (predictivo)

25 Etapa 1. Formación de NC de oro (AuNC): una solución ac. de 500 ml de HAuCl<sub>4</sub> 1 mM se calienta a reflujo durante 10 min con agitación vigorosa en un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con un refrigerante. Después se añade rápidamente a la solución con agitación una solución de 50 ml de citrato trisódico 40 mM. La solución de color rojo vino oscuro resultante se mantiene a reflujo durante 25-30 minutos y se retira el calor y la solución se enfría a temperatura ambiente. La solución después se filtra a través de un filtro de membrana de 0,8  $\mu$ m para dar la solución de AuNC. Los AuNC se caracterizan por espectroscopía visible y microscopía electrónica de transmisión. Los AuNC tienen aproximadamente 20 nm de diámetro terminados con citrato con absorción máxima a 520 nm.

30 Etapa 2. Conjugación de ovoalbúmina a AuNC: Se añade una solución de 150  $\mu$ l de ovoalbúmina tiolada (10  $\mu$ M en tampón de carbonato 10 mM a pH 9,0) a 1 ml de nanoportadores de oro terminados con citrato de 20 nm de diámetro (1,16 nM) para producir una relación molar de tiol a oro de 2500:1. La mezcla se agita a temperatura ambiente en atmósfera de argón durante 1 hora para permitir el intercambio completo de tiol con citrato en los nanoportadores de oro. Los AuNC con ovoalbúmina en la superficie después se purifican por centrifugación a 12.000 g durante 30 minutos. El líquido sobrenadante se decanta y el sedimento que contiene AuNC-ovoalbúmina después se lava con tampón 1x PBS. Los nanoportadores de oro-ovoalbúmina purificados se vuelven a suspender en un tampón adecuado para análisis y bioensayo adicionales.

35 Ejemplo de referencia 11: Evaluación de la respuesta inmunitaria tolerogénica a la epoyetina alfa in vivo (predictivo)

40 Se inmunizan ratones Balb/c con epoyetina alfa en adyuvante de Freund's incompleto para inducir la proliferación de células T CD4+, cuyo nivel se evalúa. Posteriormente, se administra una composición que comprende epítopos restringidos por MHC de clase II de epoyetina alfa y un inmunosupresor por vía subcutánea de una manera dependiente de la dosis. Los mismos ratones se exponen de nuevo a la epoyetina alfa y se evalúa de nuevo el nivel de proliferación de células T CD4+. Los cambios en la población de células T CD4+ se controlan después con una reducción en la proliferación de células T CD4+ tras la posterior exposición a epoyetina alfa que indica una respuesta inmunitaria tolerogénica.

45 Ejemplo 12: Evaluación de las respuestas inmunitarias tolerogénicas con nanoportadores sintéticos que comprenden inmunosupresores y antígeno presentable en APC in vivo

Materiales y métodos de producción de nanoportadores sintéticos

Nanoportador 1

50 La rapamicina se adquirió en TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Catálogo de productos nº R1017). Se adquirió PLGA con una relación de lactida:glucólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g en SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). Se sintetizó el copolímero de bloques PLA-PEG con un bloque PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA

de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

5 Solución 1: rapamicina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo rapamicina en cloruro de metileno puro.

Solución 2: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro.

10 Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

15 Se usó una emulsión de aceite en agua para preparar los nanoportadores. La emulsión de AC/AG se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,75 ml), solución 3 (0,25 ml) y solución 4 (3 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. La emulsión de AC/AG se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una porción de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión del nanoportador a un tubo de centrifuga y centrifugando a 21.000×g y 4°C durante 45 minutos, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado.

20 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión 10mg/ml dinámica de la luz. La cantidad de rapamicina en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total del nanoportador seco por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de rapamicina (% p/p)
Nanoportador 1	215	9,5

#### Nanoportador 2

25 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió de Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte nº4065609). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glicólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). Se sintetizó el copolímero de bloques PLA-PEG con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

30 Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente.

35 Solución 2: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro.

Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

40 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,75 ml) y solución 3 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando el Branson Digital Sonifier 250.

45 La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno

5 y se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores a un tubo de centrifuga y centrifugando a  $75.600\times g$  y  $4^{\circ}C$  durante 35 minutos, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y el sedimento se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

El tamaño de los nanoportadores se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de péptido en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de péptido (% p/p)
Nanoportador 2	234	2,1

#### 10 Nanoportador 3

15 La simvastatina se adquirió en LKT Laboratories, Inc. (2233 University Avenue West, St. Paul, MN 55114; Catálogo de productos n° S3449). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glicólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). Se sintetizó el copolímero de bloques PLA-PEG con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

Solución 1: Simvastatina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo la simvastatina en cloruro de metileno puro.

20 Solución 2: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro.

Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

25 Se usó una emulsión de aceite en agua para preparar los nanoportadores. La emulsión de AC/AG se preparó combinando la solución 1 (0,15 ml), solución 2 (0,75 ml), solución 3 (0,25 ml) y solución 4 (3 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. La emulsión de AC/AG se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y que se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores a un tubo de centrifuga y centrifugando a  $75.600\times g$  y  $4^{\circ}C$  durante 35 minutos, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado, y el sedimento se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

35 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de simvastatina en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de simvastatina (% p/p)
Nanoportador 3	196	8,0

#### Nanoportador 4

40 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió de Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte n°4065609). La rapamicina se adquirió en TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Catálogo de productos n° R1017). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glicólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g en SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). Se sintetizó el copolímero de bloques PLA-PEG con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un

45

bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

5 Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente.

Solución 2: rapamicina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo rapamicina en cloruro de metileno puro.

Solución 3: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

10 Solución 4: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro.

Solución 5: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

15 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,2 ml), solución 3 (0,75 ml) y solución 4 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 5 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando Branson Digital Sonifier 250.

20 La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una porción de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión del nanoportador a un tubo de centrifuga y centrifugando a 21.000×g y 4°C durante 45 minutos, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

25 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de péptido y rapamicina en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de rapamicina (% p/p)	Contenido de péptido (% p/p)
Nanoportador 4	227	9,0	2,5

30 Nanoportador 5

35 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió de Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte nº 4065609). La simvastatina se adquirió en LKT Laboratories, Inc. (2233 University Avenue West, St. Paul, MN 55114; Catálogo de productos nº S3449). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glucólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g en SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). Se sintetizó el copolímero de bloques PLA-PEG con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

Las soluciones se prepararon de la siguiente manera:

40 Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente.

Solución 2: Simvastatina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo simvastatina en cloruro de metileno puro.

45 Solución 3: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro.

Solución 4: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro.

Solución 5: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM pH 8.

5 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,15 ml), solución 3 (0,75 ml) y solución 4 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 5 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando Branson Digital Sonifier 250.

10 La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores a un tubo de centrifuga y centrifugando a 75.600xg y 4°C durante 35 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

15 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de péptido y simvastatina en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de simvastatina (% p/p)	Contenido de péptido (% p/p)
Nanoportador 5	226	2,7	1,9

20

#### Administración in vivo 1

25 Se cultivaron bazos de ratones B6.Cg-Tg(TcraTcrb)425Cbn/J (OTII) y C57BL/6 (B6), se disociaron mecánicamente y se filtraron por separado a través de un tamiz de 70 µm para producir una suspensión de células individuales. Después las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> purificadas se extrajeron en un procedimiento de 2 etapas. Usando un separador de células magnético Miltenyi Biotec AutoMACS, las células de bazo primero se marcaron con el kit de aislamiento de células T CD4<sup>+</sup> II y la fracción sin marcar se redujo en células CD25<sup>+</sup> con el kit de reducción de CD25. Las células B6 purificadas se tiñeron con un colorante intracelular, éster succinimidilo de carboxifluoresceína (CFSE), antes de mezclarse en concentraciones iguales con las células OTII purificadas. Después se inyectaron por vía intravenosa (i.v.) en ratones receptores B6.SJL\_*Ptprc*<sup>3</sup>/BoyAi (CD45.1).

30 Al día siguiente, los ratones receptores CD45.1 se trataron con partículas de vacuna sintéticas tolerogénicas dirigidas (t<sup>2</sup>SVP). Se cargaron con combinaciones de péptido de ovoalbúmina (323-339) (OVA<sup>323-339</sup>), rapamicina (Rapa) y/o simvastatina (Simva) y se administraron por vía subcutánea (s.c.).

35 La inyección constituye un tratamiento tolerogénico y le siguieron 4 inyecciones más cada una con 2 semanas de diferencia. Una vez completado el programa de tratamiento, los animales receptores CD45.1 se sacrificaron y se recogieron sus bazos y ganglios linfáticos poplíteos, se disociaron mecánicamente y se filtraron por separado a través de un tamiz de 70 µm para producir una suspensión de células individuales. Las células del bazo se redujeron en glóbulos rojos (RBC) por incubación con tampón de lisis de RBC (Stem Cell Technologies) y se realizaron recuentos de células tanto en los bazos como en los ganglios linfáticos.

40 Se cultivaron células de bazo o ganglios linfáticos en CM (medio completo) complementado con IL-2 10 U/ml, se reestimularon con OP11 a 0,3x10<sup>6</sup> células/pocillo en placas de fondo redondo (RB) de 96 pocillos y se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se dividieron el día 2 y se recolectaron el día 5. Los líquidos sobrenadantes se recogieron y congelaron mientras que las células se tiñeron para el análisis fenotípico por citometría de flujo. Las células se analizaron en un citómetro de flujo Becton Dickinson FacsCanto.

#### Administración in vivo 2

45 Se cultivaron bazos de ratones B6.Cg-Tg(TcraTcrb)425Cbn/J (OTII) y C57BL/6 (B6), se disociaron mecánicamente y se filtraron por separado a través de un tamiz de 70 µm para producir una suspensión de células individuales. Después las células CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> purificadas se extrajeron en un procedimiento de 2 etapas. Usando un separador de células magnético Miltenyi Biotec AutoMACS, las células de bazo primero se marcaron con el kit de aislamiento de células T CD4<sup>+</sup> II de Miltenyi. La fracción de células T CD4<sup>+</sup> sin marcar después se redujo en células CD25<sup>+</sup> con el kit de

reducción de CD25. Las células CD4 de ratones B6 purificadas después se tiñeron con un colorante intracelular, éster succinimidilo de carboxifluoresceína (CFSE), antes de mezclarse en concentraciones iguales con las células OTII purificadas. Después se inyectaron por vía intravenosa (i.v.) en ratones receptores B6.SJL\_*Ptprc<sup>a</sup>*/BoyAi (CD45.1).

5 Al día siguiente, los ratones receptores CD45.1 se trataron con partículas de vacuna sintéticas tolerogénicas dirigidas. Comprendían combinaciones de péptido de ovoalbúmina (323-339) (OVA<sup>323-339</sup>), rapamicina (Rapa) y simvastatina (Simva) y se administraron por vía subcutánea (s.c.) o intravenosa (i.v.).

10 Una vez completado el programa de tratamiento, los animales receptores CD45.1 se sacrificaron y se recogieron sus bazos y ganglios linfáticos poplíteos, se disociaron mecánicamente y se filtraron por separado a través de un tamiz de 70 µM para producir una suspensión de células individuales. Las células del bazo se redujeron en glóbulos rojos (RBC) por incorporación con tampón de lisis de RBC (Stem Cell Technologies) y se realizaron recuentos de células tanto en el bazo como en los ganglios linfáticos.

15 Se cultivaron células de bazo o ganglios linfáticos en CM complementado con IL-2 10 U/ml, se reestimularon con OP11 1 µM a 0,3x10<sup>6</sup> células/pocillo en placas de fondo redondo (RB) de 96 pocillos y se incubaron a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub>. Las células se dividieron el día 2 y se recolectaron el día 5. Los líquidos sobrenadantes se recogieron y congelaron mientras que las células se tiñeron para el análisis fenotípico por citometría de flujo. Las células se analizaron en un citómetro de flujo Becton Dickinson FacsCanto.

#### Resultados

20 Los resultados se muestran en las figs. 2 y 3 (Inmunomodulador 1:rapamicina; inmunomodulador 2:simvastatina). Las figuras muestran efectos in vivo y demuestran que la expansión específica de antígeno de las células inmunitarias efectoras se reduce con nanoportadores sintéticos que comprenden antígeno e inmunosupresores en comparación con el antígeno solo o nanoportadores sintéticos que comprenden antígeno con y sin una molécula inmunoestimuladora.

Ejemplo 13: respuestas inmunitarias tolerogénicas con nanoportadores sintéticos

#### Materiales y métodos

##### 25 Nanoportador 1

30 La proteína ovoalbúmina se adquirió en Worthington Biochemical Corporation (730 Vassar Avenue, Lakewood, NJ 08701; Código de producto 3048). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glucólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001). El copolímero de bloques PLA-PEG se sintetizó con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El hidrato de colato de sodio se adquirió en Sigma-Aldrich Corp. (3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103; Código de producto C6445).

Las soluciones se prepararon como sigue:

35 Solución 1: ovoalbúmina 50 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato. La solución se preparó disolviendo ovoalbúmina en solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente. Solución 2: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro. Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro. Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml e hidrato de colato de sodio 10 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

40 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,75 ml) y solución 3 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando el Branson Digital Sonifier 250. La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato 70 mM a pH 8 (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión del nanoportador a un tubo de centrifuga y centrifugando a 75.600×g y 4°C durante 35 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y el sedimento se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

50 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de proteína en el nanoportador se determinó por un ensayo fluorométrico de o-ftalaldehído. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de proteína (% p/p)
1	191	10,1

#### Nanoportador 2

La proteína ovoalbúmina se adquirió en Worthington Biochemical Corporation (730 Vassar Avenue, Lakewood, NJ 08701; Código de producto 3048). La rapamicina se adquirió en TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Catálogo de productos nº R1017). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glícólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). El copolímero de bloques PLA-PEG se sintetizó con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001). El hidrato de colato de sodio se adquirió en Sigma-Aldrich Corp. (3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103; Código de producto C6445).

Las soluciones se prepararon como sigue:

Solución 1: ovoalbúmina 50 mg/ml en solución salina tamponada con fosfato. La solución se preparó disolviendo ovoalbúmina en solución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente. Solución 2: rapamicina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo rapamicina en cloruro de metileno puro. Solución 3: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro. Solución 4: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro. Solución 5: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml e hidrato de colato de sodio 10 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,2 ml), solución 3 (0,75 ml) y solución 4 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 5 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando Branson Digital Sonifier 250. La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato a pH 8 70 mM (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión del nanoportador a un tubo de centrifuga y centrifugando a 75.600xg y 4°C durante 35 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.

El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de rapamicina en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La cantidad de proteína en el nanoportador se determinó por un ensayo fluorométrico de o-ftalaldehído. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de rapamicina (% p/p)	Contenido de proteína (% p/p)
2	172	7,4	7,6

#### Inmunización

El propósito de este experimento era evaluar los efectos del inmunosupresor encapsulado (t<sup>2</sup>SVP) en respuestas de anticuerpos en curso midiendo inmunoglobulinas específicas de antígeno. Un grupo de animales permaneció sin inmunizar como control. Dos grupos de animales se inmunizaron usando "administración pasiva" de ovoalbúmina o inmunización activa con OVA y CpG con 3 inyecciones (d0, d14 y d28) seguido de una evaluación de los títulos de anticuerpos y una o dos semanas de descanso. Otros dos grupos recibieron las mismas inmunizaciones, pero recibieron refuerzos cada 2 semanas al mismo tiempo que recibían el tratamiento. Cada uno de estos grupos se dividió en tres subgrupos para ensayar la capacidad de diferentes tratamientos para modificar los títulos de Ig inducidos. Un subgrupo de control no recibió tratamiento tolerogénico. Se aplicaron otros dos tratamientos a los otros subgrupos, incluido NP que lleva solo proteína OVA o en combinación con inmunosupresor.

Para la inmunización, los animales recibieron 20 µl/extremidad de OVA+CpG (12,5 µg de OVA + 10 µg de CpG), en ambas extremidades posteriores vía s.c. o 25 µg de OVA i.v. en 100 µl. El tratamiento tolerogénico incluía la

administración de 200 µl de t<sup>2</sup>SVP i.v. usando 10 µg de OVA. Se proporcionaron nanopartículas con 500 µg/ml de contenido de OVA. t<sup>2</sup>SVP se diluyó de tal manera que se inyectaron las mismas cantidades de OVA en todos los grupos

#### Medición de IgG

5 Se midió el nivel de anticuerpos IgG. Este nivel es indicativo de inmunoglobulinas en general, incluidas las IgE, que son de particular relevancia en la alergia. Se usó bloqueador de caseína en PBS (Thermo Fisher, Catálogo nº 37528) como diluyente. Se usó Tween-20 al 0,05% en PBS como tampón de lavado, preparado por adición de 10 ml de Tween-20 ((Sigma, Catálogo nº P9416-100ml) a 2 litros de 10x solución madre de PBS (PBS: OmniPur® 10X PBS Liquid Concentrate, 4L, EMD Chemicals, Catálogo nº 6505) y 18 litros de agua desionizada. Se usó proteína OVA en una concentración madre de 5 mg/ml como material de recubrimiento. Se usó una dilución 1:1000 a 5 µg/ml como concentración de trabajo. Cada pocillo de las placas de ensayo se recubrió con 100 µl de OVA diluida por pocillo, las placas se sellaron con película de sellado (VWR catálogo nº 60941-120), y se incubaron durante la noche a 4°C. Se usaron placas de fondo plano de 96 pocillos Costar9017 como placas de ensayo, Costar9017.

15 Se usaron placas de 96 pocillos o tubos de polipropileno de baja unión como placas de preparación, en las que se preparaban las muestras antes de transferirlas a la placa de ensayo. Las placas de preparación no contenían ningún antígeno y, por lo tanto, los anticuerpos del suero no se unían a la placa durante la preparación de las muestras. Se usaron placas de preparación para la preparación de muestras para minimizar la unión que podría ocurrir durante la preparación o pipeteo de muestras si se usaba una placa recubierta con antígeno para preparar las muestras. Antes de preparar las muestras en la placa de preparación, los pocillos se recubrieron con diluyente para bloquear cualquier unión no específica y la placa se selló e incubó a 4°C durante la noche.

25 Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente de los pocillos después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 300 µl de diluyente a cada pocillo de la(s) placa(s) de ensayo para bloquear la unión no específica y las placas se incubaron al menos 2 horas a temperatura ambiente. Se prepararon muestras de suero en la placa de preparación en diluciones iniciales adecuadas. Las diluciones iniciales a veces también se prepararon en tubos de 1,5 ml usando diluyente. Las diluciones iniciales adecuadas se determinaron basándose en datos previos, cuando estaban disponibles. Cuando no había datos previos disponibles, la dilución inicial más baja era 1:40. Una vez diluido, se transfirieron 200 µl de la dilución inicial de la muestra de suero al pocillo adecuado de la placa de preparación.

30 A continuación, se describe una distribución de placa de preparación de ejemplo: las columnas 2 y 11 contenían la referencia de isotipo IgG2b monoclonal anti-Ovoalbúmina (AbCam, ab17291), diluida a 1 µg/ml (dilución 1:4000). Las columnas 3-10 contenían muestras de suero (en diluciones adecuadas). Las columnas 1 y 12 no se usaron para muestras o referencias para evitar cualquier sesgo de mediciones debido al efecto de borde. En cambio, las columnas 1 y 12 contenían 200 µl de diluyente. Se usó suero de ratón normal diluido 1:40 como control negativo. Se usó anti-IgG2a de ratón diluido 1:500 de una solución madre de 0,5 mg/ml (BD Bioscience) como control de isotipo.

35 Una vez que se prepararon todas las muestras en la placa de preparación, la placa se selló y se almacenó a 4°C hasta que se completó el bloqueo de las placas de ensayo. Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 100 µl de diluyente a todos los pocillos en las filas B-H de las placas de ensayo. Se usó una pipeta de 12 canales para transferir muestras desde la placa de preparación a la placa de ensayo. Las muestras se mezclaron antes de transferencia pipeteando 150 µl de suero diluido hacia arriba y hacia abajo 3 veces. Después de mezclar, se transfirieron 150 µl de cada muestra desde la placa de preparación y se añadieron a la fila A de la placa de ensayo respectiva.

45 Una vez que las diluciones iniciales de cada muestra se transfirieron de la placa de preparación a la fila A de la placa de ensayo, se pipetearon diluciones seriadas en la placa de ensayo como sigue: se retiraron 50 µl de cada muestra de suero de la fila A usando una pipeta de 12 canales y se mezclaron con los 100 µl de diluyente previamente añadidos a cada pocillo de la fila B. Este paso se repitió hacia abajo por toda la placa. Después de pipetear la dilución de la fila final, se retiraron 50 µl de fluido de los pocillos en la fila final y se descartaron, dando como resultado un volumen final de 100 µl en cada pocillo de la placa de ensayo. Una vez que se prepararon las diluciones de muestras en las placas de ensayo, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 horas.

50 Después de la incubación, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado. El anticuerpo de detección (anti-IgG de cabra anti-ratón, HRP conjugado, AbCam ab98717) se diluyó 1:1500 (0,33 µg/ml) en diluyente y se añadieron 100 µl del anticuerpo diluido a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se lavaron tres veces con tampón de lavado, incluyendo cada etapa de lavado un tiempo de remojo de al menos 30 segundos.

55 Después del lavado, se añadió sustrato de detección a los pocillos. Se combinaron partes iguales del sustrato A y el sustrato B (BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catálogo nº 555214) inmediatamente antes de la adición a las placas de ensayo, y se añadieron 100 µl de la solución de sustratos mezclados a cada pocillo y se incubaron

durante 10 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo añadiendo 50 µl de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N) a cada pocillo después del periodo de 10 minutos. La densidad óptica (DO) de los pocillos se evaluó inmediatamente después de añadir la solución de parada en un lector de placas a 450 nm con sustracción a 570 nm. El análisis de los datos se realizó con el software SoftMax Pro v5.4 de Molecular Device. En algunos casos, se preparó un gráfico de ajuste de curva logística de cuatro parámetros con la dilución en el eje x (escala logarítmica) y el valor de DO en el eje y (escala lineal), y se determinó la mitad del valor máximo (CE50) para cada muestra. La plantilla de la placa en la parte superior de la distribución se ajustó para reflejar la dilución de cada muestra (1 por columna).

#### Resultados

La Fig. 4 muestra una disminución en la producción de anticuerpos específicos de antígeno con nanoportadores que comprenden antígeno peptídico e inmunosupresor en comparación con nanoportadores que comprenden el péptido solo. El panel 3 muestra que el uso de un inmunoestimulador fuerte, CpG, contrarrestaba los efectos tolerogénicos de los nanoportadores sintéticos que comprenden rapamicina en algunos casos.

Ejemplo 14: respuestas inmunitarias tolerogénicas con nanoportadores sintéticos

#### Materiales y métodos

Se prepararon nanoportadores como en el ejemplo anterior (Ejemplo 13).

#### Inmunización

El propósito de este experimento era evaluar los efectos del inmunosupresor encapsulado (t<sup>2</sup>SVP) en respuestas de anticuerpos que aparecen midiendo inmunoglobulinas específicas de antígeno en animales que reciben el inmunógeno y tratamiento con NP al mismo tiempo. Un grupo de animales permaneció sin inmunizar como control (pero recibía tratamiento). Un segundo grupo de animales se inmunizó usando "administración pasiva" de ovoalbúmina y un tercer grupo se inmunizó con OVA y CpG en la región subescapular. Cada uno de estos grupos recibió una inyección quincenal de nanopartículas (NP) y se vigilaron los niveles de Ig anti-OVA el día previo al refuerzo. Para la inmunización, los animales recibieron 100 µl de OVA+ CpG vía s.c. (subescapular) o 25 µg de OVA vía i.v. en 100 µl. El tratamiento tolerogénico comprendía la administración de 100 µl de t<sup>2</sup>SVP vía i.v. Se proporcionaron nanoportadores en 5 mg/ml. t<sup>2</sup>SVP se diluyó de manera que se inyectaban las mismas cantidades de OVA en todos los grupos. Las inyecciones se realizaron en d0, d14, d28, d42, d56.

#### Medición de IgG

Se midió el nivel de anticuerpos IgG. Este nivel es indicativo de inmunoglobulinas en general, incluidas las IgE, que son de particular relevancia en la alergia. Se usó bloqueador de caseína en PBS (Thermo Fisher, Catálogo n° 37528) como diluyente. Se usó Tween-20 al 0,05% en PBS como tampón de lavado, preparado por adición de 10 ml de Tween-20 ((Sigma, Catálogo n° P9416-100ml) a 2 litros de 10x solución madre de PBS (PBS: OmniPur® 10X PBS Liquid Concentrate, 4L, EMD Chemicals, Catálogo n° 6505) y 18 litros de agua desionizada. Se usó proteína OVA en una concentración madre de 5 mg/ml como material de recubrimiento. Se usó una dilución 1:1000 a 5 µg/ml como concentración de trabajo. Cada pocillo de las placas de ensayo se recubrió con 100 µl de OVA diluida por pocillo, las placas se sellaron con película de sellado (VWR catálogo n° 60941-120), y se incubaron durante la noche a 4°C. Se usaron placas de fondo plano de 96 pocillos Costar9017 como placas de ensayo, Costar9017.

Se usaron placas de 96 pocillos o tubos de polipropileno de baja unión como placas de preparación, en las que se preparaban las muestras antes de transferirlas a la placa de ensayo. Las placas de preparación no contenían ningún antígeno y, por lo tanto, los anticuerpos del suero no se unían a la placa durante la preparación de las muestras. Se usaron placas de preparación para la preparación de muestras para minimizar la unión que podría ocurrir durante la preparación o pipeteo de muestras si se usaba una placa recubierta con antígeno para preparar las muestras. Antes de preparar las muestras en la placa de preparación, los pocillos se recubrieron con diluyente para bloquear cualquier unión no específica y la placa se selló e incubó a 4°C durante la noche.

Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente de los pocillos después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 300 µl de diluyente a cada pocillo de la(s) placa(s) de ensayo para bloquear la unión no específica y las placas se incubaron al menos 2 horas a temperatura ambiente. Se prepararon muestras de suero en la placa de preparación en diluciones iniciales adecuadas. Las diluciones iniciales a veces también se prepararon en tubos de 1,5 ml usando diluyente. Las diluciones iniciales adecuadas se determinaron basándose en datos previos, cuando estaban disponibles. Cuando no había datos previos disponibles, la dilución inicial más baja era 1:40. Una vez diluido, se transfirieron 200 µl de la dilución inicial de la muestra de suero al pocillo adecuado de la placa de preparación.

A continuación, se describe una distribución de placa de preparación de ejemplo: las columnas 2 y 11 contenían la referencia de isotipo IgG2b monoclonal anti-ovoalbúmina (AbCam, ab17291), diluida a 1 µg/ml (dilución 1:4000). Las columnas 3-10 contenían muestras de suero (en diluciones adecuadas). Las columnas 1 y 12 no se usaron para

muestras o referencias para evitar cualquier sesgo de mediciones debido al efecto de borde. En cambio, las columnas 1 y 12 contenían 200 µl de diluyente. Se usó suero de ratón normal diluido 1:40 como control negativo. Se usó anti-IgG2a de ratón diluido 1:500 de una solución madre de 0,5 mg/ml (BD Bioscience) como control de isotipo.

5 Una vez que se prepararon todas las muestras en la placa de preparación, la placa se selló y se almacenó a 4°C hasta que se completó el bloqueo de las placas de ensayo. Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 100 µl de diluyente a todos los pocillos en las filas B-H de las placas de ensayo. Se usó una pipeta de 12 canales para transferir muestras desde la placa de preparación a la placa de ensayo. Las muestras se mezclaron antes de transferencia pipeteando 150 µl de suero diluido hacia arriba y hacia abajo 3 veces. Después de mezclar, se transfirieron 150 µl de cada muestra desde la placa de preparación y se añadieron a la fila A de la placa de ensayo respectiva.

15 Una vez que las diluciones iniciales de cada muestra se transfirieron de la placa de preparación a la fila A de la placa de ensayo, se pipetearon diluciones seriadas en la placa de ensayo como sigue: se retiraron 50 µl de cada muestra de suero de la fila A usando una pipeta de 12 canales y se mezclaron con los 100 µl de diluyente previamente añadidos a cada pocillo de la fila B. Este paso se repitió hacia abajo por toda la placa. Después de pipetear la dilución de la fila final, se retiraron 50 µl de fluido de los pocillos en la fila final y se descartaron, dando como resultado un volumen final de 100 µl en cada pocillo de la placa de ensayo. Una vez que se prepararon las diluciones de muestras en las placas de ensayo, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 horas.

20 Después de la incubación, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado. El anticuerpo de detección (anti-IgG de cabra anti-ratón, HRP conjugado, AbCam ab98717) se diluyó 1:1500 (0,33 µg/ml) en diluyente y se añadieron 100 µl del anticuerpo diluido a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se lavaron tres veces con tampón de lavado, incluyendo cada etapa de lavado un tiempo de remojo de al menos 30 segundos.

25 Después del lavado, se añadió sustrato de detección a los pocillos. Se combinaron partes iguales del sustrato A y el sustrato B (BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catálogo nº 555214) inmediatamente antes de la adición a las placas de ensayo, y se añadieron 100 µl de la solución de sustratos mezclados a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo añadiendo 50 µl de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N) a cada pocillo después del periodo de 10 minutos. La densidad óptica (DO) de los pocillos se evaluó inmediatamente después de añadir la solución de parada en un lector de placas a 450 nm con sustracción a 570 nm. El análisis de los datos se realizó con el software SoftMax Pro v5.4 de Molecular Device. En algunos casos, se preparó un gráfico de ajuste de curva logística de cuatro parámetros con la dilución en el eje x (escala logarítmica) y el valor de DO en el eje y (escala lineal), y se determinó la mitad del valor máximo (CE50) para cada muestra. La plantilla de la placa en la parte superior de la distribución se ajustó para reflejar la dilución de cada muestra (1 por columna).

#### Resultados

35 La Fig. 5 muestra una disminución en la producción de anticuerpos específicos de antígeno con nanoportadores que comprenden antígeno peptídico e inmunosupresor en comparación con nanoportadores que comprenden el antígeno solo. De nuevo los datos muestran que el uso de un inmunoestimulador fuerte, CpG, contrarrestaba los efectos tolerogénicos de los nanoportadores sintéticos que comprenden rapamicina en algunos casos.

40 Ejemplo 15: Evaluación de los efectos de los nanoportadores con antígenos e inmunosupresores en las respuestas inmunitarias

#### Materiales y métodos

##### Nanoportador 1

45 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió en Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte nº 4065609). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glucólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). El copolímero de bloques PLA-PEG se sintetizó con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).

50 Las soluciones se prepararon como sigue:

Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente. Solución 2: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno

puro. Solución 3: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro. Solución 4: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.

- 5 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), solución 2 (0,75 ml) y solución 3 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 4 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos a una amplitud del 30% durante 60 segundos usando el Branson Digital Sonifier 250. La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato 70 mM a pH 8 (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una porción de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión del nanoportador a un tubo de centrifuga y centrifugando a 75.600×g y 4°C durante 35 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y el sedimento se volvió a suspender en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.
- 10
- 15 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. La cantidad de péptido en el nanoportador se determinó por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de péptido (% p/p)
1	234	2,1

#### Nanoportador 2

- 20 El péptido de ovoalbúmina 323-339, un péptido de 17 aminoácidos que se sabe que es un epítipo de células T y B de la proteína ovoalbúmina, se adquirió en Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Parte nº 4065609). La rapamicina se adquirió en TSZ CHEM (185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Catálogo de productos nº R1017). El PLGA se adquirió con una relación lactida:glícólido de 3:1 y una viscosidad inherente de 0,75 dl/g de SurModics Pharmaceuticals (756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Código de producto 7525 DLG 7A). El copolímero de bloques PLA-PEG se sintetizó con un bloque de PEG de aproximadamente 5.000 Da y un bloque de PLA de aproximadamente 20.000 Da. El poli(alcohol vinílico) (85-89% hidrolizado) se adquirió en EMD Chemicals (número de producto 1.41350.1001).
- 25

Las soluciones se prepararon como sigue:

- 30 Solución 1: péptido de ovoalbúmina 323-339 20 mg/ml en solución acuosa diluida de ácido clorhídrico. La solución se preparó disolviendo el péptido de ovoalbúmina en solución de ácido clorhídrico 0,13 M a temperatura ambiente. Solución 2: rapamicina 50 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo rapamicina en cloruro de metileno puro. Solución 3: PLGA 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLGA en cloruro de metileno puro. Solución 4: PLA-PEG 100 mg/ml en cloruro de metileno. La solución se preparó disolviendo PLA-PEG en cloruro de metileno puro. Solución 5: poli(alcohol vinílico) 50 mg/ml en tampón de fosfato 100 mM a pH 8.
- 35

- 40 Primero se preparó una emulsión primaria de agua en aceite. AG1/AC1 se preparó combinando la solución 1 (0,2 ml), la solución 2 (0,2 ml), la solución 3 (0,75 ml) y la solución 4 (0,25 ml) en un tubo de presión pequeño y tratando con ultrasonidos al 50% de amplitud durante 40 segundos usando un Branson Digital Sonifier 250. Después se preparó una emulsión secundaria (AG1/AC1/AG2) combinando la solución 5 (3,0 ml) con la emulsión primaria AG1/AC1, agitando con vórtice durante 10 s y tratando con ultrasonidos al 30% de amplitud durante 60 segundos usando Branson Digital Sonifier 250. La emulsión AG1/AC1/AG2 se añadió a un vaso de precipitados que contenía una solución tampón de fosfato 70 mM a pH 8 (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas para permitir que se evaporara el cloruro de metileno y se formaran los nanoportadores. Una parte de los nanoportadores se lavó transfiriendo la suspensión de nanoportadores a un tubo de centrifuga y centrifugando a 21.000×g y 4°C durante 45 min, eliminando el líquido sobrenadante y volviendo a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato. Se repitió el procedimiento de lavado y se volvió a suspender el sedimento en solución salina tamponada con fosfato para una dispersión final de nanoportadores de aproximadamente 10 mg/ml.
- 45

- 50 El tamaño del nanoportador se determinó por dispersión dinámica de la luz. Las cantidades de péptido y rapamicina en el nanoportador se determinaron por análisis por HPLC. La masa total de nanoportadores secos por ml de suspensión se determinó por un método gravimétrico.

ID de nanoportador	Diámetro efectivo (nm)	Contenido de rapamicina (% p/p)	Contenido de péptido (% p/p)
2	227	9,0	2,5

### Inmunización

Los animales recibieron inmunización cada 2 semanas al mismo tiempo que recibían el tratamiento. Cada uno de estos grupos se dividió en subgrupos para evaluar la capacidad de diferentes tratamientos para modificar los títulos de Ig inducidos. Un subgrupo de control no recibió tratamiento tolerogénico. Dos subgrupos recibieron nanoportadores que llevaban solo el péptido OVA<sub>323-339</sub> o en combinación con rapamicina.

La inmunización se administró por las siguientes rutas (los valores son por animal): 20 µl/extremidad de OVA+CpG (12,5 µg de OVA+ 10 µg de CpG), en ambas extremidades posteriores por vía s.c. Se administraron tratamientos tolerogénicos por la siguiente ruta (los valores son por animal): se proporcionaron 200 µl de nanoportadores a 100 µg/ml de contenido OVA<sub>323-339</sub>.

### Medición de IgG

Se midió el nivel de anticuerpos IgG. Este nivel es indicativo de inmunoglobulinas en general, incluidas las IgE, que son de particular relevancia en la alergia. Se usó bloqueador de caseína en PBS (Thermo Fisher, Catálogo nº 37528) como diluyente. Se usó Tween-20 al 0,05% en PBS como tampón de lavado, preparado por adición de 10 ml de Tween-20 ((Sigma, Catálogo nº P9416-100ml) a 2 litros de 10x solución madre de PBS (PBS: OmniPur® 10X PBS Liquid Concentrate, 4L, EMD Chemicals, Catálogo nº 6505) y 18 litros de agua desionizada. Se usó proteína OVA en una concentración madre de 5 mg/ml como material de recubrimiento. Se usó una dilución 1:1000 a 5 µg/ml como concentración de trabajo. Cada pocillo de las placas de ensayo se recubrió con 100 µl de OVA diluida por pocillo, las placas se sellaron con película de sellado (VWR catálogo nº 60941-120), y se incubaron durante la noche a 4°C. Se usaron placas de fondo plano de 96 pocillos Costar9017 como placas de ensayo, Costar9017.

Se usaron placas de 96 pocillos o tubos de polipropileno de baja unión como placas de preparación, en las que se preparaban las muestras antes de transferirlas a la placa de ensayo. Las placas de preparación no contenían ningún antígeno y, por lo tanto, los anticuerpos del suero no se unían a la placa durante la preparación de las muestras. Se usaron placas de preparación para la preparación de muestras para minimizar la unión que podría ocurrir durante la preparación o pipeteo de muestras si se usaba una placa recubierta con antígeno para preparar las muestras. Antes de preparar las muestras en la placa de preparación, los pocillos se recubrieron con diluyente para bloquear cualquier unión no específica y la placa se selló e incubó a 4°C durante la noche.

Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente de los pocillos después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 300 µl de diluyente a cada pocillo de la(s) placa(s) de ensayo para bloquear la unión no específica y las placas se incubaron al menos 2 horas a temperatura ambiente. Se prepararon muestras de suero en la placa de preparación en diluciones iniciales adecuadas. Las diluciones iniciales a veces también se prepararon en tubos de 1,5 ml usando diluyente. Las diluciones iniciales adecuadas se determinaron basándose en datos previos, cuando estaban disponibles. Cuando no había datos previos disponibles, la dilución inicial más baja era 1:40. Una vez diluido, se transfirieron 200 µl de la dilución inicial de la muestra de suero al pocillo adecuado de la placa de preparación.

A continuación, se describe una distribución de placa de preparación de ejemplo: las columnas 2 y 11 contenían la referencia de isotipo IgG2b monoclonal anti-ovoalbúmina (AbCam, ab17291), diluida a 1 µg/ml (dilución 1:4000). Las columnas 3-10 contenían muestras de suero (en diluciones adecuadas). Las columnas 1 y 12 no se usaron para muestras o referencias para evitar cualquier sesgo de mediciones debido al efecto de borde. En cambio, las columnas 1 y 12 contenían 200 µl de diluyente. Se usó suero de ratón normal diluido 1:40 como control negativo. Se usó anti-IgG2a de ratón diluido 1:500 de una solución madre de 0,5 mg/ml (BD Bioscience) como control de isotipo.

Una vez que se prepararon todas las muestras en la placa de preparación, la placa se selló y se almacenó a 4°C hasta que se completó el bloqueo de las placas de ensayo. Las placas de ensayo se lavaron tres veces con tampón de lavado, y el tampón de lavado se aspiró completamente después del último lavado. Después del lavado, se añadieron 100 µl de diluyente a todos los pocillos en las filas B-H de las placas de ensayo. Se usó una pipeta de 12 canales para transferir muestras desde la placa de preparación a la placa de ensayo. Las muestras se mezclaron antes de transferencia pipeteando 150 µl de suero diluido hacia arriba y hacia abajo 3 veces. Después de mezclar, se transfirieron 150 µl de cada muestra desde la placa de preparación y se añadieron a la fila A de la placa de ensayo respectiva.

Una vez que las diluciones iniciales de cada muestra se transfirieron de la placa de preparación a la fila A de la placa de ensayo, se pipetearon diluciones seriadas en la placa de ensayo como sigue: se retiraron 50 µl de cada muestra de suero de la fila A usando una pipeta de 12 canales y se mezclaron con los 100 µl de diluyente previamente añadidos a cada pocillo de la fila B. Este paso se repitió hacia abajo por toda la placa. Después de pipetear la dilución de la fila final, se retiraron 50 µl de fluido de los pocillos en la fila final y se descartaron, dando como resultado un volumen final de 100 µl en cada pocillo de la placa de ensayo. Una vez que se prepararon las diluciones de muestras en las placas de ensayo, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante al menos 2 horas.

Después de la incubación, las placas se lavaron tres veces con tampón de lavado. El anticuerpo de detección (anti-IgG de cabra anti-ratón, HRP conjugado, AbCam ab98717) se diluyó 1:1500 (0,33 µg/ml) en diluyente y se añadieron 100 µl del anticuerpo diluido a cada pocillo. Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y después se lavaron tres veces con tampón de lavado, incluyendo cada etapa de lavado un tiempo de remojo de al menos 30 segundos.

Después del lavado, se añadió sustrato de detección a los pocillos. Se combinaron partes iguales del sustrato A y el sustrato B (BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catálogo nº 555214) inmediatamente antes de la adición a las placas de ensayo, y se añadieron 100 µl de la solución de sustratos mezclados a cada pocillo y se incubaron durante 10 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo añadiendo 50 µl de solución de parada (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 N) a cada pocillo después del periodo de 10 minutos. La densidad óptica (DO) de los pocillos se evaluó inmediatamente después de añadir la solución de parada en un lector de placas a 450 nm con sustracción a 570 nm. El análisis de los datos se realizó con el software SoftMax Pro v5.4 de Molecular Device. En algunos casos, se preparó un gráfico de ajuste de curva logística de cuatro parámetros con la dilución en el eje x (escala logarítmica) y el valor de DO en el eje y (escala lineal), y se determinó la mitad del valor máximo (CE50) para cada muestra. La plantilla de la placa en la parte superior de la distribución se ajustó para reflejar la dilución de cada muestra (1 por columna).

#### Determinación del % de células B que se dividen OVA+

La división de células B ovoalbúmina+ se evaluó por citometría de flujo. Los esplenocitos de animales de experimentación se tiñeron con Cell Tracker Orange (CTO), una sonda fluorescente reactiva con tiol adecuada para el marcaje celular a largo plazo, y se cultivaron en medio completos a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> con proteína o péptido de ovoalbúmina durante 3 días. El día 3, las células se lavaron, se bloquearon con anticuerpo anti-CD16/32 y después se tiñeron con anticuerpos conjugados específicos para B220 y CD19. La proteína de ovoalbúmina conjugada con Alexa 647 también se incubó con las células para marcar los BCR específicos de ovoalbúmina. Los esplenocitos que eran CD19+ B220+ OVA-Alexa647+ se evaluaron para determinar la proliferación comparando la tinción diferencial de CTO. Los que tenían bajo contenido de CTO se marcaron como células B Ovoalbúmina+ proliferativas y se compararon con las células B Ovoalbúmina+ con alto contenido en CTO para cuantificar los porcentajes.

#### Resultados

La Fig. 6 muestra una reducción en los niveles de IgG específica de antígeno con la administración de nanoportadores sintéticos que comprenden péptido de ova y el inmunosupresor rapamicina. La Fig. 7 también demuestra una reducción, pero del número de células B específicas de antígeno con los nanoportadores sintéticos. Estos resultados demuestran la reducción de respuestas inmunitarias no deseadas relevantes para la alergia y respuestas alérgicas con nanoportadores sintéticos acoplados al péptido de ova (que comprende un epítipo restringido por MHC de clase II) y el inmunosupresor.

Ejemplo 16: Evaluación de los efectos de nanoportadores con antígenos e inmunosupresores en el asma alérgico

#### Nanoportadores

Los nanoportadores se prepararon de acuerdo con los métodos descritos antes (Ejemplo 15).

#### Inmunización

Los nanoportadores se descongelaron y equilibraron. Las diluciones iniciales constituían 10x solución madre, y se diluyeron adicionalmente a una concentración de 100 µg/ml en OVA<sub>323-339</sub>, o 1x solución. Esta 1x solución se usó para inyecciones de 200 µl por inyección i.v. Los animales se inmunizaron con proteína OVA (OVA) y se trataron con péptido OVA<sub>323-339</sub> para evaluar la capacidad de los nanoportadores para controlar la respuesta alérgica en ausencia de antígenos de células B. Las rutas de inmunización eran las siguientes: 10 µg de OVA+ 4 mg de Alum vía i.p. en 400 µl por cada ratón hembra Balb/C sin tratamiento inmunológico previo. Los grupos experimentales consistían en 5 animales cada uno. Las células de bazo se reestimularon con antígeno usando CFSE o CTO para determinar la cantidad de proliferación específica de Ag.

Niveles de tipos específicos de células del sistema inmunitario

Los archivos FCS se analizaron con el software FlowJo. Las células positivas para 7AAD (un colorante nuclear que marca las células muertas) células positivas se excluyeron y las morfologías celulares dependientes de la expresión de CD4, CD8, Gr-1, F4/80, B220, TCRb y CD11b se cuantificaron.

5 Estrategia de activación para subconjuntos de células T → 7AAD- F4/80- GR-1- TCRb+ CD4+/- CD8+/-

Estrategia de activación para subconjuntos de células B → 7AAD- B220+ TCRb-

Estrategia de activación para eosinófilos → 7AAD- F4/80- Gr-1+ TCRb- CD11b+ Gr-1+

Determinación del % de células T CD4+ que se dividen

10 La frecuencia de las células T CD4+ reactivas con ovoalbúmina se calculó mediante citometría de flujo. Los esplenocitos de los animales de experimentación se tiñeron con CFSE, una sonda fluorescente reactiva con tiol adecuada para el marcaje de células a largo plazo, y se cultivaron en medio completo a 37°C, 5% de CO<sub>2</sub> con proteína de ovoalbúmina durante 3 días. El día 3, las células se lavaron, se bloquearon con anticuerpo anti-CD16/32 y después se tiñeron con anticuerpos conjugados específicos para TCR CD4 y CD8a. Se evaluó la proliferación de los esplenocitos que eran TCR+CD4 o TCR+CD8a+ por comparación de la tinción diferencial de CFSE.

15 Resultados

Las Figs. 8 y 9 demostrar la efectividad de los nanoportadores en un modelo animal. Específicamente, la Fig. 8 demuestra una reducción en el número de células T CD4+ en muestras de lavado de sujetos animales tratados con nanoportadores sintéticos que comprenden OVA<sub>323-339</sub> (un epítipo restringido por MHC de clase II) e inmunosupresor. La Fig. 9 demuestra una reducción en el porcentaje de células T CD4+ que se dividen como resultado del mismo tratamiento.

20 Lista de secuencias

<110> Selecta Biosciences, Inc.

Fraser, Christopher

25 Kishimoto, Takashi

Maldonado, Roberto

<120> NANOPORTADORES SINTÉTICOS TOLEROGÉNICOS PARA REDUCIR LAS RESPUESTAS DE ANTICUERPOS

30

<130> S1681.70043WO00

<150> US 61/480,946

<151> 2011-04-29

35

<150> US 61/513.514

<151> 2011-07-29

<150> US 61/531.147

40 <151> 2011-09-06

<150> US 61/531.153

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531.164

5 <151> 2011-09-06

<150> US 61/531.168

<151> 2011-09-06

10 <150> US 61/531.175

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531.180

<151> 2011-09-06

15

<150> US 61/531.194

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531.204

20 <151> 2011-09-06

<150> US 61/531.209

<151> 2011-09-06

25 <150> US 61/531.215

<151> 2011-09-06

<160> 943

30 <170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína nuclear agrecano de Homo sapiens

<400> 1

5

Ala Gly Met Asp Met Cys Ser Ala Gly Trp Leu Ala Asp Arg Ser Val

1        5            10            15

Arg Tyr

10

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

15

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína nuclear agrecano de Homo sapiens

20

<400> 2

Glu Asp Ser Glu Ala Thr Leu Glu Val Val Lys Gly Ile Val Phe

1        5            10            15

25

His Tyr

<210> 3

<211> 18

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína nuclear agrecano de Homo sapiens

35

<400> 3

ES 2 806 268 T3

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

1 5 10 15

5 Gly Arg

<210> 4

<211> 18

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína nuclear agrecano de Homo sapiens

15

<400> 4

Val Leu Leu Val Ala Thr Glu Gly Arg Val Arg Val Asn Ser Ala

1 5 10 15

20

Tyr Gln

<210> 5

25 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor de proteína nuclear agrecano de Homo sapiens

<400> 5

Val Val Val Lys Gly Ile Val Phe His Tyr Arg Ala Ile Ser Thr Arg

35 1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 6

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Precursor 2C2 de isoforma de colágeno de tipo VI alfa 2 de Homo Sapiens

<400> 6

15 Asp Arg Ala Ser Phe Ile Lys Asn Leu

1            5

<210> 7

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

25

<400> 7

Ala Ser Thr Ile Ile Lys Glu Gly Ile Asp Arg Thr Val Leu Gly

1            5            10            15

30

Ile Leu Val Ser

20

<210> 8

35 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

5

<400> 8

Ala Ser Thr Pro Thr Lys Leu Gln Glu Ser Leu Lys Lys Leu Gly

1 5 10 15

10

Ser Asn Thr Tyr

20

<210> 9

15

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 9

Asp Arg Thr Val Leu Gly Ile Leu Val Ser Tyr Gln Ile Lys Val Lys

25

1 5 10 15

Leu Thr Val Ser

20

30

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 10

Glu Phe Ala Arg His Asn Leu Lys Asp Ala Gly Glu Ala Glu Gly

5 1 5 10 15

Lys Arg Asp Lys

20

10 <210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 11

20 Glu Pro Asn His Val Ile Phe Lys Lys Ile Ser Arg Asp Lys Ser Val

1 5 10 15

Thr Ile Tyr Leu

20

25

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 12

35

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

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Lys Ile Pro Lys

20

5

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 13

15

Gly Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Glu Val Ala Thr Glu Val Pro

1            5            10            15

Phe Arg Leu Met

20

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

30

<400> 14

Gly Lys Ile Lys His Glu Asp Thr Asn Leu Ala Ser Ser Thr Ile Ile

1            5            10            15

35

Lys Glu Gly Ile

20

ES 2 806 268 T3

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

10 <400> 15

Gly Asn Arg Asp Tyr Ile Asp His Val Ser Gln Val Gln Pro Val Asp

1            5            10            15

15 Gly Val Val Leu

20

<210> 16

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

25

<400> 16

Lys Pro Val Ala Met Glu Glu Ala Gln Glu Lys Val Pro Pro Asn Ser

1            5            10            15

30

Thr Leu Thr Lys

20

<210> 17

35 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

5

<400> 17

Lys Val Pro Pro Asn Ser Thr Leu Thr Lys Thr Leu Thr Leu Leu Pro

1 5 10 15

10

Leu Leu Ala Asn

20

<210> 18

15

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 18

Leu Leu Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe

25

1 5 10 15

Pro Asp Tyr Leu

20

30

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 19

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro

5 1 5 10 15

Pro Val Gly Ala

20

10 <210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 20

20 Met Ala Ala Ser Gly Lys Thr Ser Lys Ser Glu Pro Asn His Val Ile

1 5 10 15

Phe Lys Lys Ile

20

25

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 21

35

Asn Arg Glu Arg Arg Gly Ile Ala Leu Asp Gly Lys Ile Lys His Glu

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Asp Thr Asn Leu

20

5

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 22

15

Pro Cys Ser Val Met Leu Gln Pro Ala Pro Gln Asp Ser Gly Lys Ser

1            5            10            15

Cys Gly Val Asp

20

20

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

30

<400> 23

Pro Phe Leu Leu Thr Phe Pro Asp Tyr Leu Pro Cys Ser Val Met Leu

1            5            10            15

35

Gln Pro Ala Pro

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

10 <400> 24

Gln Asp Ser Gly Lys Ser Cys Gly Val Asp Phe Glu Val Lys Ala Phe

1            5            10            15

15 Ala Thr Asp Ser

20

<210> 25

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

25

<400> 25

Gln Val Gln Pro Val Asp Gly Val Val Leu Val Asp Pro Asp Leu Val

1            5            10            15

30

Lys Gly Lys Lys

20

<210> 26

35 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

5

<400> 26

Arg Val Gln Val Tyr Pro Pro Val Gly Ala Ala Ser Thr Pro Thr Lys

1 5 10 15

10

Leu Gln Glu Ser

20

<210> 27

15

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 27

Ser Arg Asp Lys Ser Val Thr Ile Tyr Leu Gly Asn Arg Asp Tyr Ile

25

1 5 10 15

Asp His Val Ser

20

30

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 28

Thr Leu Thr Leu Leu Pro Leu Leu Ala Asn Asn Arg Glu Arg Arg Gly

5 1 5 10 15

Ile Ala Leu Asp

20

10 <210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 29

20 Val Ala Thr Glu Val Pro Phe Arg Leu Met His Pro Gln Pro Glu Asp

1 5 10 15

Pro Ala Lys Glu

20

25

<210> 30

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 30

35

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

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Cys Ala Phe Arg

20

5

<210> 31

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

<400> 31

15

Val Val Leu Tyr Ser Ser Asp Tyr Tyr Val Lys Pro Val Ala Met Glu

1            5            10            15

Glu Ala Gln Glu

20

20

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de arrestina de Homo Sapiens

30

<400> 32

Tyr Gln Ile Lys Val Lys Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu

1            5            10            15

35

Thr Ser Ser Glu

20

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de estructura de insulina, cadena B de Homo Sapiens

10 <400> 33

Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg

1 5

15 <210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de estructura de insulina, cadena B de Homo Sapiens

<400> 34

25 Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val

1 5 10

<210> 35

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de chaperonina (HSP60) de Homo sapiens

35

<400> 35

# ES 2 806 268 T3

Gln Met Arg Pro Val Ser Arg Val Leu

1 5

5 <210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de cadena de colágeno alfa-3(IV) de Homo Sapiens

<400> 36

15 Gly Ser Pro Ala Thr Trp Thr Thr Arg

1 5

<210> 37

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de colágeno isoforma 1 alfa 1, tipo II de Homo Sapiens

25

<400> 37

Ala Arg Gly Gln Pro Gly Val Met Gly

30 1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de ADN topoisomerasa 1 de Homo Sapiens

<400> 38

5

Lys Met Leu Asp His Glu Tyr Thr Thr

1 5

<210> 39

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de erzina de Homo Sapiens

<400> 39

Glu Tyr Thr Ala Lys Ile Ala Leu Leu

20 1 5

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de erzina de Homo Sapiens

30 <400> 40

Leu Asn Ile Tyr Glu Lys Asp Asp Lys Leu

1 5 10

35 <210> 41

<211> 9

## ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de isoforma 2 de la proteína ácida fibrilar glial de Homo Sapiens

<400> 41

Asn Leu Ala Gln Asp Leu Ala Thr Val

10 1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de isoforma 2 de la proteína ácida fibrilar glial de Homo Sapiens

20 <400> 42

Gln Leu Ala Arg Gln Gln Val His Val

1 5

25 <210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de receptor de glucagón de Homo sapiens

<400> 43

35 Arg Arg Arg Trp His Arg Trp Arg Leu

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo relacionado, catalítico de glucosa-6-fosfatasa de Homo Sapiens

10 <400> 44

Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile

1            5

15 <210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 1 de Homo Sapiens

<400> 45

25 Asn Met Phe Thr Tyr Glu Ile Ala Pro Val Phe Val Leu Met Glu

1            5            10            15

<210> 46

<211> 13

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

35

<400> 46

Ile Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys

1            5            10

5    <210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10    <220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 47

15    Asn Phe Phe Arg Met Val Ile Ser Asn Pro Ala Ala Thr

1            5            10

<210> 48

<211> 9

20    <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

25

<400> 48

Phe Leu Gln Asp Val Met Asn Ile Leu

1            5

30

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 49

5 Leu Leu Gln Glu Tyr Asn Trp Glu Leu

1 5

<210> 50

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

15

<400> 50

Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met Val

1 5 10

20

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 51

30

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val

1 5 10

<210> 52

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

5

<400> 52

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

1        5            10

10

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 53

20

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu Lys

1        5            10

<210> 54

25

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 54

Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly

35

1        5            10

# ES 2 806 268 T3

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítoto de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 55

10

Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

1            5            10

<210> 56

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítoto de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 56

Met Ile Ala Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly

25

1            5            10            15

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

35

<400> 57

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys

1 5

<210> 58

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 58

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu

15 1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

25 <400> 59

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys

1 5 10

30 <210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 60

Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

5 1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

15 <400> 61

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val

1 5

20 <210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

<400> 62

30 Glu Leu Ala Glu Tyr Leu Tyr Asn Ile

1 5

<210> 63

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

5 <400> 63

Ile Leu Met His Cys Gln Thr Thr Leu

1 5

10 <210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de proteína 1 de choque térmico de 27 kDa de Homo sapiens

<400> 64

20 Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser Glu Ile Arg His

1 5 10

<210> 65

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de cadena alfa B-27, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA de Homo sapiens

30

<400> 65

Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

1 5

35

<210> 66

ES 2 806 268 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo del precursor de cadena alfa B-7, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA de Homo sapiens

<400> 66

10 Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu

1 5

<210> 67

<211> 14

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de cadena alfa B-7, antígeno de histocompatibilidad de clase I HLA de Homo sapiens

20

<400> 67

Ala Leu Asn Glu Asp Leu Arg Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr

1 5 10

25

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de HLA-B27 de Homo Sapiens

<400> 68

35

Ala Leu Asn Glu Asp Leu Ser Ser Trp Thr Ala Ala Asp Thr

ES 2 806 268 T3

1 5 10

<210> 69

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de HLA-B27 de Homo Sapiens

10

<400> 69

Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln Asp Ala Tyr

1 5 10

15

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de HLA-B27 de Homo Sapiens

<400> 70

25

Arg Val Ala Glu Gln Leu Arg Ala Tyr Leu Glu Gly Glu Cys Val

1 5 10 15

<210> 71

30 <211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo de HLA-B27 de Homo Sapiens

<400> 71

Trp Asp Arg Glu Thr Gln Ile Cys Lys Ala Lys Ala Gln

1 5 10

5

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de insulina de Homo Sapiens

<400> 72

15

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe

1 5 10

<210> 73

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo de insulina de Homo Sapiens

<400> 73

Leu Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala

30

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de insulina de Homo Sapiens

<400> 74

5

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu

1        5            10

<210> 75

10

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 75

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu

20

1        5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

30

<400> 76

His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val

1        5

35

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 77

Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln

10 1 5 10

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

20 <400> 78

Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly

1 5

25 <210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 79

35 Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

10 <400> 80

Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr

1            5            10

15 <210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 81

25 Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala

1            5

<210> 82

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

35

<400> 82

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu

1 5

5 <210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 83

15 Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr

1 5

<210> 84

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

25

<400> 84

Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys

1 5

30

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

# ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 85

5 Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu

1 5 10

<210> 86

<211> 10

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

15

<400> 86

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr

1 5 10

20

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 87

30

Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe

1 5 10

<210> 88

35 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de polipéptido amiloide de islotes de Homo Sapiens

5

<400> 88

Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala Leu

1 5

10

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor de polipéptido amiloide de islotes de Homo Sapiens

<400> 89

20

Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu

1 5

<210> 90

25

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

<400> 90

Phe Leu Trp Ser Val Phe Met Leu Ile

35

1 5

ES 2 806 268 T3

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de isoforma 1 de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

<400> 91

10

Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu

1 5

<210> 92

15

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de isoforma 1 de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

<400> 92

Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val

25

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma 1 de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

35

<400> 93

## ES 2 806 268 T3

Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala Ile

1 5

<210> 94

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo de isoforma 1 de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

<400> 94

Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val

15 1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma 1 de proteína relacionada con glucosa-6-fosfatasa específica de islotes de Homo Sapiens

25 <400> 95

Tyr Leu Leu Leu Arg Val Leu Asn Ile

1 5

30 <210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítipo de queratina 6C de Homo Sapiens

<400> 96

Ala Leu Gln Lys Ala Lys Gln Asp Leu

5 1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de queratina 6C de Homo Sapiens

15 <400> 97

Asp Ala Lys Asn Lys Leu Glu Gly Leu

1 5

20 <210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de queratina 6C de Homo Sapiens

<400> 98

30 Gly Ala Ser Gly Val Gly Ser Gly Leu

1 5

<210> 99

<211> 9

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de queratina 6C de Homo Sapiens

5 <400> 99

Lys Ala Lys Gln Asp Leu Ala Arg Leu

1 5

10 <210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de queratina 6C de Homo Sapiens

<400> 100

20 Lys Leu Glu Gly Leu Glu Asp Ala Leu

1 5

<210> 101

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de queratina 6C de Homo Sapiens

30

<400> 101

Asn Met Gln Asp Leu Val Glu Asp Leu

1 5

35

<210> 102

## ES 2 806 268 T3

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo de queratina 6C de Homo Sapiens

<400> 102

10 Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Gln Glu Leu

1 5

<210> 103

<211> 9

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de queratina 6C de Homo Sapiens

20

<400> 103

Trp Tyr Gln Thr Lys Tyr Glu Glu Leu

1 5

25

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 104

35

Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu Thr Leu Ala Arg Thr Asp Leu Glu

# ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Met Gln Ile Glu

20

5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 105

15

Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu

1            5

<210> 106

20

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 106

Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val Lys Ile

30

1            5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 107

5

Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile

1 5

<210> 108

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítoto de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 108

Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala

20 1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

30 <400> 109

Asp Val Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu

1 5

35 <210> 110

<211> 9

## ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 110

Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu

10 1 5

<210> 111

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

20 <400> 111

Ile Ser Ser Val Leu Ala Gly Ala Ser Cys Pro Ala

1 5 10

25 <210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 112

35 Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

10 <400> 113

Gln Ile Glu Gly Leu Lys Glu Glu Leu

1            5

15 <210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 114

25 Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val

1            5            10

<210> 115

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

35

<400> 115

# ES 2 806 268 T3

Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val

1            5

5    <210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10   <220>

<223> Epítipo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

<400> 116

15   Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala

1            5

<210> 117

<211> 20

20   <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de citoesqueleto 17 tipo 1 (citoqueratina 17), queratina de Homo Sapiens (K17) (CK 17) (Versión 2)

25

<400> 117

Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu

1            5            10            15

30

Glu Val Lys Ile

20

<210> 118

35   <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de maspina de Homo Sapiens

5

<400> 118

Gly Leu Glu Lys Ile Glu Lys Gln Leu

1            5

10

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo de maspina de Homo Sapiens

<400> 119

20

Met Gly Asn Ile Asp Ser Ile Asn Cys Lys

1            5            10

<210> 120

25

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítopo de maspina de Homo Sapiens

<400> 120

Tyr Ser Leu Lys Leu Ile Lys Arg Leu

35

1            5

ES 2 806 268 T3

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 121

10

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala

1            5            10            15

Thr Ala Ser Thr

15

20

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

25

<400> 122

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1            5            10            15

30

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 123

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val

5 1 5

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

15 <400> 124

Asp Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1 5 10 15

20 Thr Pro Pro

<210> 125

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

30

<400> 125

His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser

1 5 10 15

35

His Gly Arg Thr

ES 2 806 268 T3

20

<210> 126

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

10

<400> 126

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro

1            5            10            15

15

Ser Gln Gly Lys

20

<210> 127

20 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 127

Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala

30 1            5            10            15

Thr Ala Ser Thr Met

20

35 <210> 128

<211> 20

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 128

Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln Gly Thr Leu Ser Lys Ile Phe Lys Leu

10 1 5 10 15

Gly Gly Arg Asp

20

15 <210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 129

25 Arg Pro Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala

1 5 10 15

His Lys Gly

30

<210> 130

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 130

5 Ala Ser Gln Lys Arg Pro Ser Gln Arg His Gly Ser Lys Tyr Leu Ala  
1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr Met Asp His Ala Arg His Gly Phe Leu Pro Arg His  
20 25 30

10

Arg Asp Thr Gly Ile Leu  
35

<210> 131

15 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Epítopo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 131

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met

25 1 5

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína MBP de Homo Sapiens

35 <400> 132

ES 2 806 268 T3

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro

1 5 10 15

Gly Phe Gly Tyr

5 20

<210> 133

<211> 43

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

15 <400> 133

Phe Gly Gly Asp Arg Gly Ala Pro Lys Arg Gly Ser Gly Lys Asp Ser

1 5 10 15

20 His His Pro Ala Arg Thr Ala His Tyr Gly Ser Leu Pro Gln Lys Ser

20 25 30

His Gly Arg Thr Gln Asp Glu Asn Pro Val Val

35 40

25

<210> 134

<211> 40

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 134

35

Gly Leu Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala Glu Gly Gln Arg Pro

# ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Gly Phe Gly Tyr Gly Gly Arg Ala Ser Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys

          20            25            30

5

Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln

          35            40

<210> 135

10 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de proteína A relacionada con MHC de clase I de Homo Sapiens

<400> 135

Ala Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile

20 1            5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína básica de mielina de Homo Sapiens

30 <400> 136

Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala

1            5

35 <210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de proteína básica de mielina de Homo Sapiens

<400> 137

Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe

10 1 5

<210> 138

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína básica de mielina de Homo Sapiens

20 <400> 138

Ser Lys Ile Phe Lys Leu Gly Gly Arg Asp Ser Arg Ser Gly Ser Pro

1 5 10 15

25 Met Ala Arg

<210> 139

<211> 8

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína básica de mielina de Homo Sapiens

35

<400> 139

Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Gln

1 5

5 <210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de proteína proteolípido de mielina de Homo Sapiens

<400> 140

15 Phe Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala

1 5

<210> 141

<211> 9

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína proteolípido de mielina de Homo Sapiens

25

<400> 141

Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys

1 5

30

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

## ES 2 806 268 T3

<223> Epítipo del precursor de glucoproteína asociada a mielina de Homo Sapiens

<400> 142

5 Leu Met Trp Ala Lys Ile Gly Pro Val

1 5

<210> 143

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de glucoproteína asociada a mielina de Homo Sapiens

15

<400> 143

Ser Leu Leu Leu Glu Leu Glu Glu Val

1 5

20

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo del precursor de glucoproteína asociada a mielina de Homo Sapiens

<400> 144

30

Val Leu Phe Ser Ser Asp Phe Arg Ile

1 5

<210> 145

35 <211> 9

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de cadena pesada de miosina, músculo esquelético, adulto 2 (cadena pesada IIa de miosina) (MyHC-IIa) de Homo sapiens

<400> 145

Glu Phe Gln Lys Met Arg Arg Asp Leu

10 1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Epítipo de cadena pesada de miosina, músculo esquelético, adulto 2 (cadena pesada IIa de miosina) (MyHC-IIa) de Homo sapiens

<400> 146

Lys Met Arg Arg Asp Leu Glu Glu Ala

25 1 5

<210> 147

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma a de peroxirredoxina-2 de Homo sapiens

<400> 147

35

Glu Val Lys Leu Ser Asp Tyr Lys Gly Lys Tyr Val

1 5 10

<210> 148

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

10

<400> 148

His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala

1 5 10

15

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 149

25

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 150

30 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 150

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu

1 5

5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 151

15

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 152

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítopo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 152

Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu

30

1 5 10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 153

5

Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys

1            5            10

<210> 154

10

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítipo del precursor de proinsulina de Homo Sapiens

<400> 154

Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Trp Gly

20

1            5            10

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

30

<400> 155

Leu Leu Pro Pro Leu Leu Glu His Leu

1            5

35

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

<400> 156

Ser Leu Ala Ala Gly Val Lys Leu Leu

10 1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

20 <400> 157

Ser Leu Ser Pro Leu Gln Ala Glu Leu

1 5

25 <210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

<400> 158

35 Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val

1 5

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

10 <400> 159

Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu

1            5            10

15 <210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

<400> 160

25 Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val

1            5

<210> 161

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

35

<400> 161

Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val

1 5

5 <210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

<400> 162

15 Met Val Trp Glu Ser Gly Cys Thr Val

1 5

<210> 163

<211> 14

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

25

<400> 163

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val

1 5 10

30

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 164

5 Phe Met Ser Asp Lys Pro Leu His Leu Ala Val Ser Leu Asn Lys Glu  
1 5 10 15

Ile Tyr Phe His  
20

10

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 165

20

Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys Asn Asp Val Asp Glu  
1 5 10 15

<210> 166

25

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítopo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 166

Gly Glu Pro Ile Pro Val Thr Val Thr Val Thr Asn Asn Thr Glu Lys

35

1 5 10 15

Thr Val Lys Lys

20

<210> 167

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 167

His Pro Gln Pro Glu Asp Pro Ala Lys Glu Ser Tyr Gln Asp Ala Asn

15 1 5 10 15

Leu Val Phe Glu

20

20 <210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 168

30 Ile Lys Ala Phe Val Glu Gln Val Ala Asn Val Val Leu Tyr Ser Ser

1 5 10 15

Asp Tyr Tyr Val

20

35

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 169

10 Lys Ser Ser Val Arg Leu Leu Ile Arg Lys Val Gln His Ala Pro Leu

1 5 10 15

Glu Met Gly Pro

20

15

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 170

25

Gln Pro Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro

1 5 10 15

Leu His Leu Ala

30 20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 171

5

Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg His Asn

1 5 10 15

Leu Lys Asp Ala

10 20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

20 <400> 172

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu

1 5 10 15

25 Leu Ile Arg Lys

20

<210> 173

<211> 20

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

35

<400> 173

ES 2 806 268 T3

Thr Asn Asn Thr Glu Lys Thr Val Lys Lys Ile Lys Ala Phe Val Glu

1 5 10 15

5 Gln Val Ala Asn

20

<210> 174

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

15

<400> 174

Val Gln His Ala Pro Leu Glu Met Gly Pro Gln Pro Arg Ala Glu Ala

1 5 10 15

20

Ala Trp Gln Phe

20

<210> 175

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 175

Val Ser Leu Asn Lys Glu Ile Tyr Phe His Gly Glu Pro Ile Pro Val

35 1 5 10 15

Thr Val Thr Val

20

<210> 176

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítoto de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 176

Val Tyr Val Thr Leu Thr Cys Ala Phe Arg Tyr Gly Gln Glu Asp Ile

15 1 5 10 15

Asp Val Ile Gly

20

20 <210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de S-arrestina de Homo Sapiens

<400> 177

30 Tyr Gly Gln Glu Asp Ile Asp Val Ile Gly Leu Thr Phe Arg Arg Asp

1 5 10 15

Leu Tyr Phe Ser

20

35

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de SS-56 de proteína SSA de Homo Sapiens

<400> 178

10 Tyr Thr Cys Pro Leu Cys Arg Ala Pro Val

1 5 10

<210> 179

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de esteroide 21-hidroxilasa de Homo Sapiens

20

<400> 179

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu

1 5

25

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de esteroide 21-hidroxilasa de Homo Sapiens

<400> 180

35

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu Phe Val Val Leu Thr Arg Leu Leu

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Gln Ala Phe Thr

20

5

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítoto de esteroide 21-hidroxilasa de Homo Sapiens

<400> 181

15

Ile Lys Asp Asp Asn Leu Met Pro Ala Tyr Tyr Lys Cys Ile Gln Glu

1            5            10            15

Val Leu Lys Thr

20

20

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de esteroide 21-hidroxilasa de Homo Sapiens

30

<400> 182

Ile Arg Asp Ser Met Glu Pro Val Val Glu Gln Leu Thr Gln Glu Phe

1            5            10            15

35

Cys Glu Arg Met

20

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo 13.1 de cadena beta de receptor V de células T de Homo Sapiens

10 <400> 183

Leu Gly Arg Ala Gly Leu Thr Tyr

1 5

15 <210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de transaldolasa 1 de Homo Sapiens

<400> 184

25 Leu Leu Phe Ser Phe Ala Gln Ala Val

1 5

<210> 185

<211> 9

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de receptor 1 de polipéptido intestinal vasoactivo de Homo Sapiens

35

<400> 185

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu

1 5

5 <210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del precursor de receptor 1 de polipéptido intestinal vasoactivo de Homo Sapiens

<400> 186

15 Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu

1 5

<210> 187

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína 2S 1 de Arachis hypogaea

25

<400> 187

Ala His Ala Ser Ala Arg Gln Trp Glu Leu Gln Gly Asp Arg

1 5 10 15

30

Cys Gln Ser Gln

20

<210> 188

35 <211> 20

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína 2S 1 de Arachis hypogaea

5

<400> 188

Ala Lys Leu Thr Ile Leu Val Ala Leu Ala Leu Phe Leu Leu Ala Ala

1 5 10 15

10

His Ala Ser Ala

20

<210> 189

15

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de proteína 2S 1 de Arachis hypogaea

<400> 189

Ala Leu Gln Gln Ile Met Glu Asn Gln Ser Asp Arg Leu Gln Gly Arg

25

1 5 10 15

Gln Gln Glu

30

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de proteína 2S 1 de Arachis hypogaea

ES 2 806 268 T3

<400> 190

Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met Gln Lys Ile Gln Arg

5 1 5 10 15

Asp Glu Asp Ser

20

10 <210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de proteína 2S 1 de Arachis hypogaea

<400> 191

20 Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu

1 5 10 15

Ala Leu Gln Gln

20

25

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de receptor 2C de 5-hidroxitriptamina (5-HT-2C) (receptor de Serotonina 2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C) de Homo sapiens

35 <400> 192

ES 2 806 268 T3

Pro Arg Gly Thr Met Gln Ala Ile Asn Asn Glu Arg Lys Ala Ser Lys

1 5 10 15

<210> 193

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de alergeno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 193

Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala

15 1 5 10

<210> 194

<211> 14

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergeno Bos d 2 de Bos taurus

25 <400> 194

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val

1 5 10

30 <210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del precursor de alergeno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 195

Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys

5 1 5 10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alergeno Bos d 2 de Bos taurus

15 <400> 196

Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys

1 5 10

20 <210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo del precursor de alergeno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 197

30 Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys

1 5

<210> 198

<211> 12

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

5 <400> 198

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu

1 5 10

10 <210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 199

20 Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 200

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

30

<400> 200

Asp Gln Gly Thr Cys Leu Leu Leu Thr Glu Val Ala

1 5 10

35

<210> 201

ES 2 806 268 T3

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo del precursor de alérgeno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 201

10 Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val

1 5 10

<210> 202

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alérgeno Bos d 2 de Bos taurus

20

<400> 202

Glu Leu Glu Lys Tyr Gln Gln Leu Asn Ser Glu Arg Gly Val Pro Asn

1 5 10 15

25

<210> 203

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo del precursor de alérgeno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 203

35

Gly Glu Arg Ile Thr Lys Met Thr Glu Gly Leu Ala Lys

ES 2 806 268 T3

1 5 10

<210> 204

<211> 14

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

10

<400> 204

Pro Gly Glu Trp Arg Ile Ile Tyr Ala Ala Ala Asp Asn Lys

1 5 10

15

<210> 205

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 205

25

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys

1 5

<210> 206

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

## ES 2 806 268 T3

<400> 206

Val Ala Lys Arg Gln Glu Gly Tyr Val Tyr Val Leu

1 5 10

5

<210> 207

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergenno Bos d 2 de Bos taurus

<400> 207

15

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 208

20

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítopo de alergenno Cry j 2 de Cryptomeria japonica

<400> 208

Asp Ile Phe Ala Ser Lys Asn Phe His Leu Gln Lys Asn

30

1 5 10

<210> 209

<211> 13

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergeno Cry j 2 de Cryptomeria japonica

<400> 209

5

Gly Ile Ile Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys

1            5            10

<210> 210

10

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítoto de alergeno Cry j 2 de Cryptomeria japonica

<400> 210

Lys Leu Thr Ser Gly Lys Ile Ala Ser Cys Leu Asn

20

1            5            10

<210> 211

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergeno Cry j 2 de Cryptomeria japonica

30

<400> 211

Gln Phe Ala Lys Leu Thr Gly Phe Thr Leu Met Gly

1            5            10

35

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

<400> 212

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

10 1 5

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

20 <400> 213

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1 5 10 15

25 <210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

<400> 214

35 Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1 5 10

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

10 <400> 215

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

1            5

15 <210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

<400> 216

25 Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1            5            10            15

<210> 217

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

35

<400> 217

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1            5            10

5    <210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10    <220>

<223> Epítipo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

<400> 218

15    Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1            5

<210> 219

<211> 12

20    <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno l/a; Asp f l/a de Aspergillus fumigatus

25

<400> 219

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg

1            5            10

30

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de alérgeno Mag de Dermatophagoides farinae

<400> 220

5 Pro Arg Leu Ser Trp His Gln Tyr Thr Lys Arg Asp Ser Arg Glu  
1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno Mag de Dermatophagoides farinae

15

<400> 221

Thr Val Asp Leu Ile Ser Pro Val Thr Lys Arg Ala Ser Leu Lys

1 5 10 15

20

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

<400> 222

30

Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln Tyr Thr Asp Ala Pro Ser

1 5 10 15

Phe Ser

35

ES 2 806 268 T3

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

<400> 223

10

Asp Ala Tyr Pro Ser Gly Ala Trp Tyr Tyr Val Pro Leu Gly Thr Gln

1            5            10            15

Tyr Thr

15

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

25 <400> 224

Asp Ile Gly Ser Glu Ser Thr Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys

1            5            10            15

30 Gln Met

<210> 225

<211> 6

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

5 <400> 225

Glu Asp Ile Lys Gln Met

1 5

10 <210> 226

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

<400> 226

20 Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr

1 5 10

<210> 227

<211> 18

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

30

<400> 227

Glu Pro Met Ile Gly Val Asn Gln Glu Leu Ala Tyr Phe Tyr Pro Glu

1 5 10 15

35

Leu Phe

ES 2 806 268 T3

<210> 228

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno h 2.01 de *Arachis hypogaea*

10

<400> 228

Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met Cys Glu Ala Leu

1            5            10            15

15

Gln

<210> 229

20 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de alérgeno h 2.01 de *Arachis hypogaea*

<400> 229

Ser Gln Leu Glu Arg Ala Asn Leu Arg Pro Cys Glu Gln His Leu Met

30 1            5            10            15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto de alergeno Cry j 1 de Cryptomeria japonica

<400> 230

5

Gly Ala Thr Arg Asp Arg Pro Leu Trp Ile Ile Phe Ser Gly Asn

1 5 10 15

<210> 231

10

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítoto de alergeno Cry j 1 de Cryptomeria japonica

<400> 231

Ile Phe Ser Gly Asn Met Asn Ile Lys Leu Lys Met Pro Met Tyr Ile

20

1 5 10 15

Ala Gly Tyr Lys

20

25

<210> 232

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítoto de alergeno Cry j 1 de Cryptomeria japonica

<400> 232

35

Lys Met Pro Met Tyr Ile Ala Gly Tyr Lys Thr Phe Asp Gly Arg Gly

1 5 10 15

Ala Gln Val Tyr

20

- 5 <210> 233
- <211> 20
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 10 <220>
- <223> Epítipo de alergen Cry j 1 de Cryptomeria japonica

<400> 233

- 15 Leu Gly His Asp Asp Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr
- 1            5            10            15

Val Ala Phe Asn

20

- 20 <210> 234
- <211> 19
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial

- 25 <220>
- <223> Epítipo de alergen Cry j 1 de Cryptomeria japonica

<400> 234

- 30 Ser Gly Lys Tyr Glu Gly Gly Asn Ile Tyr Thr Lys Lys Glu Ala Phe
- 1            5            10            15

Asn Val Glu

35

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

<400> 235

10

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys

1            5            10

<210> 236

15

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

<400> 236

Gly Leu Phe Gly Arg Lys Thr Gly Ser Val Ala

25

1            5            10

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

35

<400> 237

Lys Ile Gly Pro Glu Leu His Gly Leu

1 5

<210> 238

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

<400> 238

Leu Lys Ala Gly Glu Gly Asn Lys Ile Gly Pro Glu

15 1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

25 <400> 239

Leu Lys Lys Pro Lys Asp Arg Asn Asp Leu Ile

1 5 10

30 <210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo de alérgeno Der f 2 de Dermatophagoides farinae

<400> 240

Gly Leu Glu Ile Asp Val Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe

5 1 5 10 15

Val Lys

10 <210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de alérgeno Der f 2 de Dermatophagoides farinae

<400> 241

20 Pro Gly Ile Asp Thr Asn Ala Cys His Phe Val Lys Cys Pro Leu Val

1 5 10 15

Lys Gly Gln Gln

20

25

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de alérgeno Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 242

35

Arg Phe Gly Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Asn Ala Asn

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

Lys Ile Arg

5

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de alergeno Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 243

15

Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 244

20

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítopo de Ctt 3-1 de globina de Chironomus thummi

<400> 244

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu

30

1 5 10 15

Thr His Ala Asn

20

35

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de Ctt 3-1 de globina de Chironomus thummi

<400> 245

Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg

10 1 5 10

<210> 246

<211> 21

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de Ctt 3-1 de globina de Chironomus thummi

20 <400> 246

Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg Ile Val Gly Phe

1 5 10 15

25 Phe Ser Lys Ile Ile

20

<210> 247

<211> 21

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

35

<400> 247

ES 2 806 268 T3

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu

1 5 10 15

5 Asp Thr Phe Phe Gly

20

<210> 248

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

15

<400> 248

Phe Ala Gly Lys Asp Leu Glu Ser Ile Lys Gly Thr Ala Pro Phe Glu

1 5 10 15

20

Ile His Ala Asn

20

<210> 249

25 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 249

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

35 1 5 10 15

ES 2 806 268 T3

Gln Leu Asn Asn Phe

20

<210> 250

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 250

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys

15 1 5

<210> 251

<211> 21

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

25 <400> 251

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys Phe Thr Gln Phe Ala Gly Lys Asp

1 5 10 15

30 Leu Glu Ser Ile Lys

20

<210> 252

<211> 5

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

5 <400> 252

Ala Glu Ala Ala Trp

1 5

10 <210> 253

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 253

20 Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu Asp Thr Phe Phe Gly Met Ile

1 5 10 15

Phe Ser Lys Met

20

25

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 254

35

Ala Gly Phe Val Ser Tyr Met Lys

1 5

<210> 255

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto 1.8 de proteína estructural de la pared celular rica en glicina de Phaseolus vulgaris

10

<400> 255

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly

1 5 10 15

15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítoto de alergen Phl p 5 del grupo V de Phleum pratense

<400> 256

25

Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 257

30 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítoto de alergen Phl p 5 del grupo V de Phleum pratense

ES 2 806 268 T3

<400> 257

Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn Ala Ile Lys Ala Gly

1 5 10 15

5

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de alérgeno Phl p 5 del grupo V de Phleum pratense

<400> 258

15

Lys Tyr Asp Ala Tyr Val Ala Thr Leu Ser Glu Ala Leu Arg Ile

1 5 10 15

<210> 259

20

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítopo de alérgeno Phl p 5 del grupo V de Phleum pratense

<400> 259

Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn Asn

30

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Phl p 5 del grupo V de Phleum pratense

<400> 260

5

Pro Lys Gly Gly Ala Glu Ser Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser

1 5 10 15

<210> 261

10

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítipo de proteína de KIAA1224 Homo sapiens

<400> 261

Asp Leu Glu Ser Tyr Leu Gln Leu Asn Cys Glu Arg Gly Thr Trp Arg

20

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de destructor Lep D 2 de Lepidoglyphus

30

<400> 262

Lys Gly Glu Ala Leu Asp Phe Asn Tyr Gly Met Thr Ile Pro Ala

1 5 10 15

35

<210> 263

<211> 12

# ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos de Corylus avellana

<400> 263

Ala Gly Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val Asn Ile Pro

10 1 5 10

<210> 264

<211> 12

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos de Corylus avellana

20 <400> 264

Ala Lys Gly Ile Ala Gly Leu Asn Pro Asn Leu Ala

1 5 10

25 <210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos de Corylus avellana

<400> 265

35 Cys Gly Val Asn Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Pro Ser

1 5 10

<210> 266

<211> 12

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos de Corylus avellana

10 <400> 266

Cys Lys Gly Val Arg Ala Val Asn Asp Ala Ser Arg

1            5            10

15 <210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos de Corylus avellana

<400> 267

25 Cys Val Leu Tyr Leu Lys Asn Gly Gly Val Leu Pro

1            5            10

<210> 268

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Lipocalina 1 (prealbúmina lacrimal) de Homo sapiens

35

<400> 268

Lys Pro Val Arg Gly Val Lys Leu Val Gly Arg Asp Pro Lys Asn Asn

1            5            10            15

5 <210> 269  
<211> 15  
<212> PRT  
<213> Secuencia artificial

10 <220>  
<223> Epítipo de Mag3 de Dermatophagoides farinae

<400> 269

15 Glu Phe Asn Thr Glu Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu

1            5            10            15

<210> 270

<211> 15

20 <212> PRT  
<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Mag3 de Dermatophagoides farinae

25

<400> 270

Phe Thr Ile His Ala Asp Lys Asn Asn Leu Lys Met His Met Asp

1            5            10            15

30

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítopo de Mag3 de Dermatophagoides farinae

<400> 271

5 Lys Met His Met Asp Phe Pro Asn Val Phe Gln Ala Asp Leu Thr

1 5 10 15

<210> 272

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno principal Api g 1 de Apium graveolens

15

<400> 272

Ala Leu Phe Lys Ala Leu Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn

1 5 10

20

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de alérgeno principal Api g 1 de Apium graveolens

<400> 273

30

Asp Ala Val Val Pro Glu Glu Asn Ile Lys Tyr Ala

1 5 10

<210> 274

35 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno principal Api g 1 de Apium graveolens

5

<400> 274

Asp Ile Leu Leu Gly Phe Ile Glu Ser Ile Glu Asn

1 5 10

10

<210> 275

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo de alérgeno principal Api g 1 de Apium graveolens

<400> 275

20

Gly Gly Ser Ile Cys Lys Thr Thr Ala Ile Phe His

1 5 10

<210> 276

25

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítopo de alérgeno principal Api g 1 de Apium graveolens

<400> 276

Gly Val Gln Thr His Val Leu Glu Leu Thr Ser Ser

35

1 5 10

ES 2 806 268 T3

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno Asp f 2 de Aspergillus fumigatus Major

<400> 277

10

Phe Gly Asn Arg Pro Thr Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val

1        5            10            15

<210> 278

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor del alérgeno Asp f 2 de Aspergillus fumigatus Major

<400> 278

25

Met Glu Ala Val Gly Ala Tyr Asp Val Ile Val Asn Gly Asp Lys

1        5            10            15

<210> 279

<211> 16

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Can f 1 de Canis lupus familiaris

35

<400> 279

# ES 2 806 268 T3

Ala Leu Glu Asp Phe Arg Glu Phe Ser Arg Ala Lys Gly Leu Asn Gln

1            5                10                15

5    <210> 280  
     <211> 16  
     <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial

10   <220>  
     <223> Epítipo del precursor del alergeno principal Can f 1 de Canis lupus familiaris

<400> 280

15   Asp Gln Glu Val Pro Glu Lys Pro Asp Ser Val Thr Pro Met Ile Leu

1            5                10                15

<210> 281  
<211> 12  
20   <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial

<220>  
<223> Epítipo del alergeno principal Cor a 1.0401 de Corylus avellana

25  
<400> 281

Ala Gly Lys Glu Lys Ala Ala Gly Leu Phe Lys Ala

1            5                10

30  
     <210> 282  
     <211> 12  
     <212> PRT  
     <213> Secuencia artificial

35  
     <220>

# ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del alérgeno principal Cor a 1.0401 de Corylus avellana

<400> 282

5 Ala Gly Leu Phe Lys Ala Val Glu Ala Tyr Leu Leu

1 5 10

<210> 283

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal Cor a 1.0401 de Corylus avellana

15

<400> 283

Ala Pro Gln His Phe Thr Ser Ala Glu Asn Leu Glu

1 5 10

20

<210> 284

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal Cor a 1.0401 de Corylus avellana

<400> 284

30

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

1 5 10

<210> 285

35 <211> 12

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno principal Cor a 1.0401 de Corylus avellana

5

<400> 285

Glu Ile Asp His Ala Asn Phe Lys Tyr Cys Tyr Ser

1            5                    10

10

<210> 286

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del alergeno principal de Dau c 1 Daucus carota

<400> 286

20

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Ile Ala Asn

1            5                    10

<210> 287

25

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal Equ c 1 de Equus caballus

<400> 287

Asp Gly Tyr Asn Val Phe Arg Ile Ser Glu Phe Glu Asn Asp Glu His

35

1            5                    10                    15

## ES 2 806 268 T3

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Equ c 1 de Equus caballus

<400> 288

10

Asp Lys Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro

1            5            10            15

<210> 289

15

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Equ c 1 de Equus caballus

<400> 289

Asp Leu Thr Lys Ile Asp Arg Cys Phe Gln Leu Arg Gly Asn Gly Val

25

1            5            10            15

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Equ c 1 de Equus caballus

35

<400> 290

## ES 2 806 268 T3

Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro Asp Val

1            5                    10                    15

<210> 291

5 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor del alergeno principal Equ c 1 de Equus caballus

<400> 291

Asp Val Ser Pro Glu Ile Lys Glu Glu Phe Val Lys Ile Val Gln Lys

15 1            5                    10                    15

<210> 292

<211> 17

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno principal I de Felis catus

25 <400> 292

Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys Val Asp Ala Lys Met Thr Glu

1            5                    10                    15

30 Glu

<210> 293

<211> 17

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal I de Felis catus

5 <400> 293

Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu

1 5 10 15

10 Gln

<210> 294

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal I de Felis catus

20

<400> 294

Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala

1 5 10 15

25

Leu

<210> 295

30 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo del precursor de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

# ES 2 806 268 T3

<400> 295

Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln

1 5 10 15

5

Val

<210> 296

10 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo del precursor de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

<400> 296

Glu Ile Cys Pro Ala Val Lys Arg Asp Val Asp Leu Phe Leu Thr Gly

20 1 5 10 15

Thr

25 <210> 297

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo del precursor de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

<400> 297

35 Glu Gln Val Ala Gln Tyr Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala

1 5 10 15

ES 2 806 268 T3

<210> 298

<211> 17

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

10

<400> 298

Lys Ala Leu Pro Val Val Leu Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys

1        5            10            15

15

Val

<210> 299

20 <211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo del precursor de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

<400> 299

Leu Phe Leu Thr Gly Thr Pro Asp Glu Tyr Val Glu Gln Val Ala Gln

30 1        5            10            15

Tyr

35 <210> 300

<211> 16

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

<400> 300

10 Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu

1 5 10 15

<210> 301

<211> 16

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de la cadena 1 de polipéptido del alérgeno principal I de Felis catus

20

<400> 301

Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys

1 5 10 15

25

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal Mal d 1 de Malus x domestica

<400> 302

35

Gly Leu Phe Lys Leu Ile Glu Ser Tyr Leu Lys Asp His Pro Asp

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal Pru av 1 de Prunus avium

10

<400> 303

Asn Leu Phe Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Leu Lys Gly His Pro Asp

1 5 10 15

15

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

<400> 304

25

Ala Ala Pro Ala Glu Gly Glu Lys Pro Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile

1 5 10 15

Thr Glu Ala Ala

30

20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del alergeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

<400> 305

5

Ala Glu Glu Glu Lys Pro Ile Thr Glu Ala Ala Glu Thr Ala Thr Thr

1 5 10 15

Glu Val Pro Val

10 20

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

20 <400> 306

Ala Pro Ala Glu Pro Glu Ala Pro Ala Pro Glu Thr Glu Lys Ala Glu

1 5 10 15

25 Glu Val Glu Lys

20

<210> 307

<211> 20

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

35

<400> 307

## ES 2 806 268 T3

Ala Pro Glu Ala Asp Gln Thr Thr Pro Glu Glu Lys Pro Ala Glu Pro

1            5                    10                    15

5    Glu Pro Val Ala

20

<210> 308

<211> 20

10   <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

15

<400> 308

Ala Ser Glu Gln Glu Thr Ala Asp Ala Thr Pro Glu Lys Glu Glu Pro

1            5                    10                    15

20

Thr Ala Ala Pro

20

<210> 309

25   <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30   <223> Epítipo del alérgeno principal de materia fecal de ácaros Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

Epítipo de

<400> 309

35   Tyr Ala Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg

1            5                    10

<210> 310

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno principal de materia fecal de ácaros Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

Epítopo de

10

<400> 310

Ala Leu Ala Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys

1            5                    10                    15

15

Asp Leu Asp

<210> 311

20 <211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítopo del alergeno principal del polen de Olea europaea

<400> 311

Glu Asp Ile Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln

30 1            5                    10                    15

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

20            25                    30

35 Phe Ile Pro

35

<210> 312

<211> 31

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno principal del polen de Olea europaea

10 <400> 312

Gly Ala Ser Leu Arg Leu Gln Cys Lys Asp Lys Glu Asn Gly Asp Val

1            5            10            15

15 Thr Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu Tyr Ser

          20            25            30

<210> 313

<211> 34

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno principal del polen de Olea europaea

25

<400> 313

Gly Thr Thr Arg Thr Val Asn Pro Leu Gly Phe Phe Lys Lys Glu Ala

1            5            10            15

30

Leu Pro Lys Cys Ala Gln Val Tyr Asn Lys Leu Gly Met Tyr Pro Pro

          20            25            30

Asn Met

35

<210> 314

<211> 53

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal del polen de *Olea europaea*

<400> 314

10

Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu Ile

1 5 10 15

Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp Ala

15 20 25 30

Lys Pro Ser Leu Lys Phe Lys Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg

35 40 45

20 Thr Val Asn Pro Leu

50

<210> 315

<211> 33

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal del polen de *Olea europaea*

30

<400> 315

Met Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu

1 5 10 15

35

Ile Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp

# ES 2 806 268 T3

20 25 30

Ala

5

<210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal del polen de Artemisa vulgaris

<400> 316

15

Ala Gly Gly Ser Pro Ser Pro Pro Ala Asp Gly Gly

1 5 10

<210> 317

20

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal del polen de Artemisa vulgaris

<400> 317

Ala Gly Ser Lys Leu Cys Glu Lys Thr Ser Lys Thr

30

1 5 10

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto del precursor del alergeno principal del polen de Artemisa vulgaris

<400> 318

5

Cys Asp Lys Lys Cys Ile Glu Trp Glu Lys Ala Gln

1            5                    10

<210> 319

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítoto del precursor del alergeno principal del polen de Artemisa vulgaris

<400> 319

Asp Gly Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Gly Gly

20 1            5                    10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto del precursor del alergeno principal del polen de Artemisa vulgaris

30 <400> 320

Glu Lys Thr Ser Lys Thr Tyr Ser Gly Lys Cys Asp

1            5                    10

35 <210> 321

<211> 12

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del alérgeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

<400> 321

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly

10 1 5 10

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

20 <400> 322

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu

1 5 10 15

25 <210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo del alérgeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

<400> 323

35 Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu

1 5 10

<210> 324

<211> 21

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

10 <400> 324

Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala Pro Gln

1            5            10            15

15 Ala Ile Ser Ser Val

20

<210> 325

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

25

<400> 325

Ala Ile Ser Ser Val Glu Asn Ile Glu Gly Asn Gly

1            5            10

30

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del alergeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

<400> 326

5 Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser

1 5 10 15

<210> 327

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno principal Bet v 1-F/I del polen de Betula pendula

15

<400> 327

Gly Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser

1 5 10 15

20

<210> 328

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno principal Cha o 1 del polen de Chamaecyparis obtusa

<400> 328

30

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Asn Pro Thr

35 20

# ES 2 806 268 T3

<210> 329

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Cha o 1 del polen de *Chamaecyparis obtusa*

<400> 329

10

Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe Phe Asn His His

1            5            10            15

Lys Val Met Leu

15

20

<210> 330

<211> 20

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Cha o 1 del polen de *Chamaecyparis obtusa*

25

<400> 330

Cys Ala Asn Trp Val Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly

1            5            10            15

30

Ala Tyr Phe Val

20

<210> 331

<211> 20

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal Cha o 1 del polen de Chamaecyparis obtusa

5 <400> 331

Asp Ala Ile Thr Met Arg Asn Val Thr Asp Val Trp Ile Asp His Asn

1            5                    10                    15

10 Ser Leu Ser Asp

20

<210> 332

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal Cha o 1 del polen de Chamaecyparis obtusa

20

<400> 332

Asp Ala Asn Trp Asp Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val

1            5                    10                    15

25

Gly Phe Gly Ser

20

<210> 333

30 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo del alergeno principal Cyn d 1 del polen de Cynodon dactylon

ES 2 806 268 T3

<400> 333

Ala Ile Gly Asp Lys Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala Thr Tyr Gly Asn

1 5 10 15

5

Lys Trp Leu Glu

20

<210> 334

10 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo del alergeno principal Cyn d 1 del polen de Cynodon dactylon

<400> 334

Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys Glu Pro Val Glu Cys Ser Gly Glu Pro

20 1 5 10 15

Val Leu Val Lys

20

25 <210> 335

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo del alergeno principal Cyn d 1 del polen de Cynodon dactylon

<400> 335

35 Asp His Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Pro Pro Phe

1 5 10 15

Asp Gly Met Thr

20

5 <210> 336

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del alérgeno principal Cyn d 1 del polen de Cynodon dactylon

<400> 336

15 Glu Gly Gly Ala His Leu Val Gln Asp Asp Val Ile Pro Ala Asn Trp

1 5 10 15

Lys Pro Asp Thr

20

20

<210> 337

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo del alérgeno principal Cyn d 1 del polen de Cynodon dactylon

<400> 337

30

Phe Lys Asp Gly Leu Gly Cys Gly Ala Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys

1 5 10 15

Glu Pro Val Glu

35 20

ES 2 806 268 T3

<210> 338

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Phl p 4 del polen de Phleum pratense

<400> 338

10

Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys

1            5            10            15

<210> 339

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Phl p 4 del polen de Phleum pratense

<400> 339

Met Leu Leu Arg Lys Tyr Gly Ile Ala Ala Glu Asn Val Ile Asp

25

1            5            10            15

<210> 340

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno principal Phl p 4 del polen de Phleum pratense

35

<400> 340

# ES 2 806 268 T3

Asn Ser Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr

1 5 10 15

<210> 341

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de la proteína urinaria principal de Rattus norvegicus

<400> 341

Ala Ser Asn Lys Arg Glu Lys Ile Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val

15 1 5 10 15

Phe Met Gln His

20

20 <210> 342

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo del precursor de la proteína urinaria principal de Rattus norvegicus

<400> 342

30 Asp Ile Lys Glu Lys Phe Ala Lys Leu Cys Glu Ala His Gly Ile Thr

1 5 10 15

Arg Asp Asn Ile

20

35

<210> 343

ES 2 806 268 T3

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo del precursor de la proteína urinaria principal de Rattus norvegicus

<400> 343

10 Glu Glu Ala Ser Ser Thr Arg Gly Asn Leu Asp Val Ala Lys Leu Asn

1 5 10 15

Gly Asp Trp Phe

20

15

<210> 344

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítopo del precursor de la proteína urinaria principal de Rattus norvegicus

<400> 344

25

Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val Phe Met Gln His Ile Asp Val Leu

1 5 10 15

Glu Asn Ser Leu

30 20

<210> 345

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor de la proteína urinaria principal de Rattus norvegicus

<400> 345

5

Glu Asn Ser Leu Gly Phe Lys Phe Arg Ile Lys Glu Asn Gly Glu Cys

1            5            10            15

Arg Glu Leu Tyr

10            20

<210> 346

<211> 21

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides farinae

20 <400> 346

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu

1            5            10            15

25 Asn Val Val Val Thr

20

<210> 347

<211> 17

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides farinae

35

<400> 347

ES 2 806 268 T3

Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg

1 5 10 15

5 Asp

<210> 348

<211> 21

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides farinae

15

<400> 348

Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu

1 5 10 15

20

Ile Lys Ala Ser Leu

20

<210> 349

25 <211> 45

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor del alergeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides farinae

<400> 349

Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys

35 1 5 10 15

ES 2 806 268 T3

Ser Glu Asn Val Val Val Thr Val Lys Leu Ile Gly Asp Asn Gly Val

20 25 30

Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg Asp

5 35 40 45

<210> 350

<211> 19

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto del precursor del alergeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides farinae

15 <400> 350

Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys Ala Ser Leu Asp Gly Leu Glu

1 5 10 15

20 Ile Asp Val

<210> 351

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

30

<400> 351

Ala Ser Ile Asp Gly Leu Gly Val Asp Val Pro Gly Ile Asp

1 5 10

35

<210> 352

ES 2 806 268 T3

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 352

10 Phe Glu Ala Val Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu Ile Lys

1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

20

<400> 353

Arg Gly Lys Pro Pro Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Val Gln Asn

1 5 10 15

25

Thr

<210> 354

30 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítopo del precursor del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 354

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe

1 5 10 15

5

<210> 355

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo del del precursor alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 355

15

Cys Pro Leu Val Lys Gly Gln Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn

1 5 10 15

Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu Asn Val

20

20 25

<210> 356

<211> 26

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

30

<400> 356

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu

1 5 10 15

35

Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly

20 25

<210> 357

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

10 <400> 357

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys

1            5                    10                    15

15 <210> 358

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 358

25 Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys Val

1            5                    10                    15

Leu Val Pro Gly

20

30

<210> 359

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

## ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor del alergeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 359

5 Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 360

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de Lepidoglyphus destructor

15

<400> 360

Asp His Gly Val Met Ala Cys Gly Thr Val His Gly Gln Val Glu

1 5 10 15

20

<210> 361

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de Lepidoglyphus destructor

<400> 361

30

Gly Cys Lys Phe Ile Lys Cys Pro Val Lys Lys Gly Glu Ala Leu

1 5 10 15

<210> 362

35 <211> 15

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de Lepidoglyphus destructor

5

<400> 362

Gly Glu Lys Met Thr Leu Glu Ala Lys Phe Ala Ala Asn Gln Asp

1 5 10 15

10

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor del alérgeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de Lepidoglyphus destructor

<400> 363

20

Gly Glu Val Thr Glu Leu Asp Ile Thr Gly Cys Ser Gly Asp Thr

1 5 10 15

<210> 364

25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo del precursor del alérgeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de Lepidoglyphus destructor

<400> 364

Gly Lys Met Thr Phe Lys Asp Cys Gly His Gly Glu Val Thr Glu

35

1 5 10 15

<210> 365

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del polipéptido pesado de neurofilamento (NF-H) (proteína triplete H de neurofilamento (proteína de neurofilamento de 200 kDa) de Homo sapiens

10

<400> 365

Tyr Gln Glu Ala Ile Gln Gln Leu Asp Ala Glu Leu Arg Asn Thr Lys

1            5            10            15

15

<210> 366

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

<400> 366

25

Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val

1            5            10

<210> 367

30

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

ES 2 806 268 T3

<400> 367

Ala Cys Cys Asn Gly Ile Arg Asn Val Asn

1 5 10

5

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

<400> 368

15

Ala Pro Cys Ile Pro Tyr Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 369

20

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

<400> 369

Ile Arg Asn Val Asn Asn Leu Ala Arg Thr

30

1 5 10

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

<400> 370

5

Ile Ser Ala Ser Thr Asn Cys Ala Thr Val Lys

1            5            10

<210> 371

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos no específica de Prunus persica

<400> 371

Asn Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Gln

20 1            5            10

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

30 <400> 372

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys Val

1            5            10

35 <210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

<400> 373

Gly Ser Ile Gly Ala Ala Ser Met Glu Phe

10 1 5 10

<210> 374

<211> 18

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

20 <400> 374

Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile

1 5 10 15

25 Leu Glu

<210> 375

<211> 18

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

35

<400> 375

ES 2 806 268 T3

Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg Cys Val

1 5 10 15

5 Ser Pro

<210> 376

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

15

<400> 376

Ile Met Ser Ala Leu Ala Met Val Tyr Leu Gly Ala Lys

1 5 10

20

<210> 377

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo del precursor de ovomucoide de Gallus

<400> 377

30

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys

1 5 10

<210> 378

35 <211> 14

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de ovomucoide de Gallus gallus

5

<400> 378

Ala Thr Asp Lys Glu Gly Lys Asp Val Leu Val Cys Asn Lys

1 5 10

10

<210> 379

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor de ovomucoide de Gallus gallus

<400> 379

20

Ala Val Val Glu Ser Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser His Phe Gly Lys

1 5 10 15

Cys

25

<210> 380

<211> 16

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de ovomucoide de Gallus gallus

35

<400> 380

# ES 2 806 268 T3

Cys Leu Leu Cys Ala Tyr Ser Ile Glu Phe Gly Thr Asn Ile Ser Lys

1 5 10 15

<210> 381

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de ovomucoide de Gallus gallus

<400> 381

Asp Asn Glu Cys Leu Leu Cys Ala His Lys Val Glu Gln Gly Ala Ser

15 1 5 10 15

Val Asp Lys Arg

20

20 <210> 382

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo de pectata liasa de Musa acuminata

<400> 382

30 Gly His Ser Asp Glu Leu Thr Ser Asp Lys Ser Met Gln Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 383

<211> 16

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de pectata liasa de Zinnia violacea

5 <400> 383

Gly His Ser Asp Ser Tyr Thr Gln Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile

1            5                    10                    15

10 <210> 384

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor de peptidasa 1 de Dermatophagoides farinae (Alergeno principal de material fecal de ácaro Der f 1) (Alergeno Der f I)

<400> 384

20

Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr

1            5                    10                    15

His Ala Val Asn Ile

25            20

<210> 385

<211> 19

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de peptidasa 1 de Dermatophagoides farinae (Alergeno principal de material fecal de ácaro Der f 1) (Alergeno Der f I)

35

<400> 385

Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly

1 5 10 15

5 Cys Gly Ser

<210> 386

<211> 19

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Dermatophagoides farinae (Alergeno principal de material fecal de ácaro Der f 1) (Alergeno Der f I)

<400> 386

Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser

1 5 10 15

20

Ala Tyr Leu

<210> 387

25 <211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Dermatophagoides farinae (Alergeno principal de material fecal de ácaro Der f 1) (Alergeno Der f I)

<400> 387

35 Ile Arg Glu Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile

1 5 10 15

Gly Ile Lys Asp Leu

20

5 <210> 388

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Dermatophagoides farinae (Alergeno principal de material fecal de ácaro Der f 1) (Alergeno Der f I)

<400> 388

15 Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val

1            5            10            15

Ala Ala Thr

20

<210> 389

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Euroglyphus maynei (Alergeno de grupo 1 de ácaros Eur m 1) (Alergeno Eur m I)

30 <400> 389

Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr

1            5            10            15

35 Gln Pro Asn

ES 2 806 268 T3

<210> 390

<211> 19

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Euroglyphus maynei (Alergeno de grupo 1 de ácaros Eur m 1) (Alergeno Eur m I)

10

<400> 390

Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His

1            5            10            15

15

Ala Val Asn

<210> 391

20 <211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Euroglyphus maynei (Alergeno de grupo 1 de ácaros Eur m 1) (Alergeno Eur m I)

<400> 391

30 His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Asn Thr Gln Gly Val Asp Tyr

1            5            10            15

Trp Ile Val

35

<210> 392

# ES 2 806 268 T3

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Euroglyphus maynei (Alergeno de grupo 1 de ácaros Eur m 1)  
(Alergeno Eur m I)

<400> 392

10

Asn Lys Ile Arg Gln Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Val Ala Val

1            5                    10                    15

Ile Ile Gly

15

<210> 393

<211> 19

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de peptidasa 1 de Euroglyphus maynei (Alergeno de grupo 1 de ácaros Eur m 1)  
(Alergeno Eur m I)

25

<400> 393

Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys His Arg Pro Asn Ala Gln Arg

1            5                    10                    15

30

Tyr Gly Leu

<210> 394

35 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Phl p 3 de Phleum pratense

5

<400> 394

Ala Val Gln Val Thr Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys

1 5 10 15

10

<210> 395

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Phl p 3 de Phleum pratense

<400> 395

20

Glu Glu Trp Glu Pro Leu Thr Lys Lys Gly Asn Val Trp Glu Val

1 5 10 15

<210> 396

25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de alérgeno Phl p 3 de Phleum pratense

<400> 396

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp

35

1 5 10 15

## ES 2 806 268 T3

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo de alérgeno Phl p 3 de Phleum pratense

<400> 397

10

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asn

1            5            10            15

<210> 398

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítopo de alérgeno Phl p 3 de Phleum pratense

<400> 398

Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp Ile Lys Tyr Thr Arg

25

1            5            10            15

<210> 399

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

35

<400> 399

Cys Asp Cys Asp Asp Lys Phe Tyr Asp Cys Leu Lys Asn Ser Ala

1 5 10 15

<210> 400

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

<400> 400

Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys Pro Lys

15 1 5 10

<210> 401

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

25 <400> 401

Cys Arg Thr His Asp Met Cys Pro Asp Val Met Ser Ala Gly Glu

1 5 10 15

30 <210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

<400> 402

Asp Thr Ile Ser Ser Tyr Phe Val Gly Lys Met Tyr Phe Asn Leu Ile

5 1 5 10 15

Asp Thr

10 <210> 403

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

<400> 403

20 Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys

1 5 10 15

Pro Lys

25

<210> 404

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de la proteína transmembrana plectrovirus spv1-r8a2b orf 14 de Spiroplasma citri

<400> 404

35

His Val Ile Glu Val Gln Gln Ile Asn Ser Glu Arg Ser Trp Phe Phe

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 405

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alergen del polen de Lolium perenne

10

<400> 405

Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Ala Pro Phe Asn Gly Met Thr Gly

1 5 10 15

15

Cys Gly Asn Thr

20

<210> 406

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de alergen del polen de Lolium perenne

<400> 406

Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val

30 1 5 10 15

Asp Lys Ala Pro

20

35 <210> 407

<211> 20

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de alergeno del polen de Lolium perenne

<400> 407

Ser Glu Val Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp Thr Ser

10 1 5 10 15

Tyr Ser Ala Lys

20

15 <210> 408

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de alergeno del polen de Lolium perenne

<400> 408

25 Val Glu Lys Gly Ser Asn Pro Asn Tyr Leu Ala Ile Leu Val Lys Tyr

1 5 10 15

Val Asp Gly Asp

20

30

<210> 409

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de alergeno del polen de Lolium perenne

<400> 409

5 Tyr Pro Asp Asp Thr Lys Pro Thr Phe His Val Glu Lys Gly Ser Asn  
1 5 10 15

Pro Asn Tyr Leu

20

10

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Amb a 1.1 de Ambrosia artemisiifolia

<400> 410

20

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val

1 5 10 15

<210> 411

25 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Amb a 1.1 de Ambrosia artemisiifolia

<400> 411

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val

35 1 5 10 15

# ES 2 806 268 T3

<210> 412

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Amb a 2 de Ambrosia artemisiifolia

<400> 412

10

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu

1            5            10            15

<210> 413

15

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Amb a 2 de Ambrosia artemisiifolia

<400> 413

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu

25

1            5            10            15

<210> 414

<211> 11

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno del polen Amb a 3 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

35

<400> 414

ES 2 806 268 T3

Glu Glu Ala Tyr His Ala Cys Asp Ile Lys Asp

1 5 10

<210> 415

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 3 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 415

Gly Lys Val Tyr Leu Val Gly Gly Pro Glu Leu Gly Gly Trp Lys

15 1 5 10 15

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 3 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

25 <400> 416

Leu Gly Gly Trp Lys Leu Gln Ser Asp Pro Arg Ala Tyr Ala Leu

1 5 10 15

30 <210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 3 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

ES 2 806 268 T3

<400> 417

Pro Gly Gly Pro Asp Arg Phe Thr Leu Leu Thr Pro Gly Ser His

5 1 5 10 15

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

15 <400> 418

Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val

1 5 10 15

20 <210> 419

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de alergeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 419

30 Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys

1 5 10 15

Pro Trp Gln Val

20

35

<210> 420

ES 2 806 268 T3

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 420

10 Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser

1 5 10 15

Glu

15

<210> 421

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 421

25

Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser

1 5 10 15

Glu Ile Cys Ser

30 20

<210> 422

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto de alergeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 422

5

Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro

1        5            10            15

<210> 423

10 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítoto de alergeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

<400> 423

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg

20 1        5            10            15

<210> 424

<211> 20

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

30 <400> 424

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala

1        5            10            15

35 Tyr Cys Cys Ser

20

ES 2 806 268 T3

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alérgeno del polen Amb a 5 de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

10 <400> 425

Val Cys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Cys Ser Lys Lys Cys Gly Lys

1 5 10 15

15 <210> 426

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo del precursor del alérgeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

<400> 426

25 Cys Gly Lys Val Gly Lys Tyr Cys Cys Ser Pro Ile Gly Lys Tyr Cys

1 5 10 15

Val Cys Tyr Asp

20

30

<210> 427

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

# ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor del alérgeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

<400> 427

5 Asp Asp Gly Leu Cys Tyr Glu Gly Thr Asn Cys Gly Lys Val Gly Lys  
1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser

20

10

<210> 428

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo del precursor del alérgeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

<400> 428

20

Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile

1 5 10

<210> 429

25

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítopo del precursor del alérgeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

<400> 429

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile

35

1 5 10

## ES 2 806 268 T3

<210> 430

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

<400> 430

10

Pro Ile Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn

1            5            10            15

Lys Asn Cys Thr

15

20

<210> 431

<211> 14

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Amb t 5 de Ambrosia trifida

25

<400> 431

Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn Lys Asn Cys Thr

1            5            10

30

<210> 432

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de alergeno del polen Bet v 1 de Betula pendula

ES 2 806 268 T3

<400> 432

His Glu Val Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Thr Lys Glu Met Gly

5 1 5 10 15

<210> 433

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

15 <400> 433

Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser

1 5 10 15

20 Asn Lys Ala Phe

20

<210> 434

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

30

<400> 434

Ala Ala Pro Ala Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ala Ala Phe Asn

1 5 10 15

35

Asp Ala Ile Lys

ES 2 806 268 T3

20

<210> 435

<211> 20

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

10

<400> 435

Ala Ala Val Asp Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala

1 5 10 15

15

Ala Tyr Lys Leu

20

<210> 436

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

<400> 436

Ala Glu Glu Val Lys Ala Thr Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp

30 1 5 10 15

Lys Val Asp Ala

20

35 <210> 437

<211> 20

## ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

<400> 437

Ala Phe Lys Val Ala Ala Thr Ala Ala Asn Ala Ala Pro Ala Asn Asp

10 1 5 10 15

Lys Phe Thr Val

20

15 <210> 438

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Lol p 1 de Lolium perenne

<400> 438

25 Ala Phe Gly Ser Met Ala Lys Lys Gly Glu Glu Gln Asn Val Arg Ser

1 5 10 15

Ala Gly Glu Leu

20

30

<210> 439

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p 1 de Lolium perenne

<400> 439

5 Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys Cys Lys Tyr Pro

1 5 10 15

Asp Asp Thr Lys

20

10

<210> 440

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p 1 de Lolium perenne

<400> 440

20

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp

1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala

25

20

<210> 441

<211> 20

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p 1 de Lolium perenne

35

<400> 441

ES 2 806 268 T3

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ser Met Ala

1 5 10 15

Lys Lys Gly Glu

5 20

<210> 442

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p 1 de Lolium perenne

15 <400> 442

Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala

1 5 10

20 <210> 443

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p VA de Lolium perenne

<400> 443

30 Ala Ala Leu Thr Lys Ala Ile Thr Ala Met Thr Gln Ala Gln Lys Ala

1 5 10 15

Gly Lys Pro Ala

20

35

<210> 444

# ES 2 806 268 T3

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p VA de Lolium perenne

<400> 444

10 Ala Ala Asn Ala Ala Pro Thr Asn Asp Lys Phe Thr Val Phe Glu Ser

1 5 10 15

Ala Phe Asn Lys

20

15

<210> 445

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Lol p VA de Lolium perenne

<400> 445

25

Ala Asp Lys Phe Lys Ile Phe Glu Ala Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys

1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala

30 20

<210> 446

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Lol p VA de Lolium perenne

<400> 446

5

Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala Pro Gly Leu

10 20

<210> 447

<211> 20

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Lol p VA de Lolium perenne

20 <400> 447

Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Glu Val Lys Tyr Ala Val

1 5 10 15

25 Phe Glu Ala Ala

20

<210> 448

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

35

<400> 448

Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val Val His Ile Thr

1 5 10

5 <210> 449

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 449

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

1 5 10

<210> 450

<211> 12

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

25

<400> 450

Ala Gly Glu Leu Glu Leu Gln Phe Arg Arg Val Lys

1 5 10

30

<210> 451

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

## ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 451

5 Asp Lys Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala

1 5 10

<210> 452

<211> 12

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

15

<400> 452

Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly

1 5 10

20

<210> 453

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 453

30

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser

1 5 10

<210> 454

35 <211> 12

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

5

<400> 454

Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala

1            5                    10

10

<210> 455

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 455

20

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

1            5                    10                    15

<210> 456

25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 456

Glu Pro Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe

35

1            5                    10                    15

ES 2 806 268 T3

<210> 457

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 457

10

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro

1            5            10            15

<210> 458

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p1 de Phleum pratense

<400> 458

Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro Asp Lys Leu Thr Gly

25

1            5            10            15

<210> 459

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno del polen Phl p 11 de Phleum pratense

35

<400> 459

ES 2 806 268 T3

Arg Tyr Ala Asn Pro Ile Ala Phe Phe Arg Lys Glu Pro Leu Lys

1 5 10 15

<210> 460

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del alergeno del polen Phl p 2 de Phleum pratense

<400> 460

Glu His Gly Ser Asp Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly

15 1 5 10 15

<210> 461

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno del polen Phl p 2 de Phleum pratense

25 <400> 461

Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly Gly Val Trp Thr Phe

1 5 10 15

30 <210> 462

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del alergeno del polen Phl p 2 de Phleum pratense

<400> 462

Gly Val Trp Thr Phe Asp Ser Glu Glu Pro Leu Gln Gly Pro Phe

5 1 5 10 15

<210> 463

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno del polen Phl p 2 de Phleum pratense

15 <400> 463

Lys Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Glu Lys Tyr Thr Ile Gly

1 5 10 15

20 <210> 464

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo del alérgeno del polen Phl p 2 de Phleum pratense

<400> 464

30 Leu Gln Gly Pro Phe Asn Phe Arg Phe Leu Thr Glu Lys Gly Met

1 5 10 15

<210> 465

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergen del polen Phl p 4 de Phleum pratense

5 <400> 465

Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Glu Pro

1 5 10 15

10 <210> 466

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del alergen del polen Phl p 4 de Phleum pratense

<400> 466

20 Phe Pro Lys Glu Val Trp Glu Gln Ile Phe Ser Thr Trp Leu Leu

1 5 10 15

<210> 467

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergen del polen Phl p 4 de Phleum pratense

30

<400> 467

Phe Val His Leu Gly His Arg Asp Asn Ile Glu Asp Asp Leu Leu

1 5 10 15

35

<210> 468

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo del alérgeno del polen Phl p 4 de Phleum pratense

<400> 468

10 Gly Ile Val Val Ala Trp Lys Val Arg Leu Leu Pro Val Pro Pro

1 5 10 15

<210> 469

<211> 15

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno del polen Phl p 4 de Phleum pratense

20

<400> 469

Asn Arg Asn Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp

1 5 10 15

25

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del alérgeno del polen Phl p 5a de Phleum pratense

<400> 470

35

Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys

ES 2 806 268 T3

1 5 10

<210> 471

<211> 19

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno del polen Phl p 5a de Phleum pratense

10

<400> 471

Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Gly Ala Gly Val Gln Pro Ala

1 5 10 15

15

Asp Lys Tyr

<210> 472

20 <211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p 5b de Phleum pratense

<400> 472

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile

30 1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala

20 25

35 <210> 473

<211> 33

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Phl p 5b de Phleum pratense

<400> 473

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile

10 1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala

20 25 30

15 Ala

<210> 474

<211> 19

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen Phl p 5b de Phleum pratense

25

<400> 474

Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

30

Thr Phe Glu

<210> 475

35 <211> 27

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p 5b de Phleum pratense

5

<400> 475

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

1 5 10 15

10

Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys

20 25

<210> 476

15

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor del alergeno del polen Phl p 5b de Phleum pratense

<400> 476

Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala

25

1 5 10 15

Thr Val Ala

30

<210> 477

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de poligalacturonasa de Chamaecyparis obtusa

<400> 477

Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln Leu Thr

5 1 5 10 15

Asp Phe Asn Leu

20

10 <210> 478

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de poligalacturonasa de Chamaecypris obtusa

<400> 478

20 Ala Val Leu Leu Val Pro Ala Asn Lys Lys Phe Phe Val Asn Asn Leu

1 5 10 15

Val Phe Arg Gly

20

25

<210> 479

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de poligalacturonasa de Chamaecypris obtusa

<400> 479

35

Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Lys Ile Trp Leu

20

5

<210> 480

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de poligalacturonasa de Chamaecypris obtusa

<400> 480

15

Phe Phe Val Asn Asn Leu Val Phe Arg Gly Pro Cys Gln Pro His Leu

1            5            10            15

Ser Phe Lys Val

20

20

<210> 481

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de poligalacturonasa de Chamaecypris obtusa

30

<400> 481

Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile Lys Ala

1            5            10            15

35

Pro Arg Asp Ser

20

<210> 482

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

10 <400> 482

Ala Ala Tyr Gln Asn Pro Ala Ser Trp Lys Asn Asn Arg Ile Trp

1        5            10            15

15 <210> 483

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

<400> 483

25 Ala Cys Lys Lys Pro Ser Ala Met Leu Leu Val Pro Gly Asn Lys

1        5            10            15

<210> 484

<211> 15

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

35

<400> 484

ES 2 806 268 T3

Ala Ile Lys Phe Asp Phe Ser Thr Gly Leu Ile Ile Gln Gly Leu

1            5                10            15

5 <210> 485

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

<400> 485

15 Ala Ile Asn Ile Phe Asn Val Glu Lys Tyr Gly Ala Val Gly Asp

1            5                10            15

<210> 486

<211> 15

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

25

<400> 486

Ala Asn Gly Tyr Phe Ser Gly His Val Ile Pro Ala Cys Lys Asn

1            5                10            15

30

<210> 487

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor de pectato liasa 18 probable de Arabidopsis thaliana

<400> 487

5 Gly His Ser Asp Thr Tyr Ser Arg Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile  
1 5 10 15

<210> 488

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de profilina 2/4 de Phleum pratense

15

<400> 488

Leu Gly His Asp Gly Thr Val Trp Ala Gln Ser Ala Asp Phe Pro  
1 5 10 15

20

<210> 489

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del precursor de pro-heveina de Hevea brasiliensis

<400> 489

30

Asp Glu Tyr Cys Ser Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp  
1 5 10 15

Ser Gly Glu Gly

35 20

<210> 490

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor de pro-heveina de Hevea brasiliensis

<400> 490

10

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu

1            5            10            15

Cys Cys Ser Gln

15

20

<210> 491

<211> 43

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de pro-heveina de Hevea brasiliensis

25

<400> 491

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu

1            5            10            15

30

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser

20            25            30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp

35            40

35

<210> 492

ES 2 806 268 T3

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo del precursor de pro-heveina de Hevea brasiliensis

<400> 492

10 Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly

1 5 10 15

Ser Thr Asp Glu

20

15

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de pro-heveina de Hevea brasiliensis

<400> 493

25

Asn Gly Gly Leu Asp Leu Asp Val Asn Val Phe Arg Gln Leu Asp Thr

1 5 10 15

Asp Gly Lys Gly

30

20

<210> 494

<211> 10

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de pru p 1 de Prunus persica

<400> 494

5

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys

1            5                    10

<210> 495

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de pru p 1 de Prunus persica

<400> 495

Ile Thr Cys Gly Gln Val Ser Ser Ser Leu

20 1            5                    10

<210> 496

<211> 10

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de pru p 1 de Prunus persica

30 <400> 496

Ser Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Ala Ser Thr

1            5                    10

35 <210> 497

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de pru p 1 de Prunus persica

<400> 497

Asp Arg Gln Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys Gln Leu Ser Ala Ser

10 1 5 10 15

<210> 498

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de pru p 1 de Prunus persica

20 <400> 498

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val

1 5 10 15

25 <210> 499

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo del precursor de pectata liasa 17 putativa de Arabidopsis thaliana

<400> 499

35 Gly His Asn Asp Asn Phe Val Lys Asp Val Lys Met Lys Val Thr Val

1 5 10 15

<210> 500

<211> 16

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de isoforma 1 similar a RAD51 de Homo sapiens

10 <400> 500

Thr Arg Leu Ile Leu Gln Tyr Leu Asp Ser Glu Arg Arg Gln Ile Leu

1        5            10            15

15 <210> 501

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo del precursor de ribonucleasa mitogolina de Aspergillus fumigatus

<400> 501

25 Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val Ile Tyr Thr Tyr Pro Asn Lys Val Phe

1        5            10            15

<210> 502

<211> 20

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de ribonucleasa mitogolina de Aspergillus fumigatus

35

<400> 502

ES 2 806 268 T3

Ala Thr Trp Thr Cys Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys

1 5 10 15

5 Trp Glu Asp Lys

20

<210> 503

<211> 20

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de ribonucleasa mitogolina de *Aspergillus fumigatus*

15

<400> 503

His Tyr Leu Leu Glu Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr Lys

1 5 10 15

20

Phe Asp Ser Lys

20

<210> 504

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor de ribonucleasa mitogolina de *Aspergillus fumigatus*

<400> 504

Lys Phe Asp Ser Lys Lys Pro Lys Glu Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val

35 1 5 10 15

ES 2 806 268 T3

Ile Tyr Thr Tyr

20

<210> 505

5 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de ribonucleasa mitogolina de Aspergillus fumigatus

<400> 505

Leu Ile Lys Gly Arg Thr Pro Ile Lys Phe Gly Lys Ala Asp Cys Asp

15 1 5 10 15

Arg Pro Pro Lys

20

20 <210> 506

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo del precursor de ribonucleasa mitogolina de Aspergillus fumigatus

<400> 506

30 Ser Tyr Pro His Trp Phe Thr Asn Gly Tyr Asp Gly Asn Gly Lys Leu

1 5 10 15

Ile Lys Gly Arg

20

35

<210> 507

ES 2 806 268 T3

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

<400> 507

10 Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln Gly Glu Gly Leu Lys Tyr

1 5 10 15

Leu Gly Phe

15

<210> 508

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítopo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

<400> 508

25

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

1 5 10 15

Pro Gly Val

30

<210> 509

<211> 19

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

<400> 509

5

Lys Phe Val Asp Ser Thr Val Val Ala Ser Val Thr Ile Ile Asp Arg

1        5            10            15

Ser Leu Pro

10

<210> 510

<211> 19

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

20 <400> 510

Gln Pro Gly Val Asp Ile Ile Glu Gly Pro Val Lys Asn Val Ala Val

1        5            10            15

25 Pro Leu Tyr

<210> 511

<211> 19

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

35

<400> 511

ES 2 806 268 T3

Arg Ser Leu Pro Pro Ile Val Lys Asp Ala Ser Ile Gln Val Val Ser

1 5 10 15

5 Ala Ile Arg

<210> 512

<211> 17

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

15

<400> 512

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu

1 5 10 15

20

Cys

<210> 513

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

<400> 513

Glu Lys Asp Ala Ile Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe

35 1 5 10 15

Ala Glu Asp Lys

20

<210> 514

5 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

<400> 514

Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser

15 1 5

<210> 515

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

25 <400> 515

His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val Leu Leu

1 5 10

30 <210> 516

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

<400> 516

Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys

5 1 5

<210> 517

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

15 <400> 517

Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr Ala Val Asp

1 5 10

20 <210> 518

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

<400> 518

30 Lys Tyr Leu Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr

1 5 10

<210> 519

<211> 12

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

5 <400> 519

Asn Val Val Lys Thr Val Val Thr Pro Val Tyr Tyr

1 5 10

10 <210> 520

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

<400> 520

20 Pro Arg Ile Val Leu Asp Val Ala Ser Ser Val Phe

1 5 10

<210> 521

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

30

<400> 521

Gln Gly Tyr Arg Val Ser Ser Tyr Leu Pro Leu Leu

1 5 10

35

<210> 522

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de proteína SAM22 inducida por estrés de Glycine max

<400> 522

10 Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Leu Ala His Pro Asp

1 5 10 15

<210> 523

<211> 15

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de proteína básica Sugi de Cryptomeria japonica

20

<400> 523

Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys

1 5 10 15

25

<210> 524

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del precursor de proteína básica Sugi de Cryptomeria japonica

<400> 524

35

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr Ala Ile Gly Gly

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 525

<211> 15

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína básica Sugi de Cryptomeria japonica

10

<400> 525

Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn

1 5 10 15

15

<210> 526

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína básica Sugi de Cryptomeria japonica

<400> 526

25

Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Val His Val

1 5 10 15

<210> 527

30 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo del precursor de proteína básica Sugi de Cryptomeria japonica

ES 2 806 268 T3

<400> 527

Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr Gln Asp Val Phe Tyr Asn

1 5 10 15

5

<210> 528

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo del alérgeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

<400> 528

15

Ala Asp Phe Ser Asn Tyr Gly Ala Val Val Asp Val Tyr Ala Pro Gly

1 5 10 15

Lys Asp Ile Thr

20

20

<210> 529

<211> 20

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

30

<400> 529

Ala Lys Gly Val Ser Leu Val Ala Val Lys Val Leu Asp Cys Asp Gly

1 5 10 15

35

Ser Gly Ser Asn

20

<210> 530

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

10 <400> 530

Ala Ser Asn Gln Ala Ala Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gly Ile Phe Met

1 5 10 15

15 Ala Val Ala Ala

20

<210> 531

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alergeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

25

<400> 531

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr

1 5 10 15

30

Lys Tyr Gly Leu

20

<210> 532

35 <211> 20

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alergeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

5

<400> 532

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

1 5 10 15

10

Ile Asp Ile Asp

20

<210> 533

15

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo del precursor de alergeno de veneno 5 de Vespula vulgaris

<400> 533

Ala Cys Lys Tyr Gly Ser Leu Lys Pro Asn Cys Gly

25

1 5 10

<210> 534

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alergeno de veneno 5 de Vespula vulgaris

35

<400> 534

# ES 2 806 268 T3

Cys Asn Tyr Gly Pro Ser Gly Asn Phe Met Asn Glu

1            5                    10

<210> 535

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de alérgeno de veneno 5 de Vespula vulgaris

<400> 535

Asp Val Ala Lys Tyr Gln Val Gly Gln Asn Val Ala

15    1            5                    10

<210> 536

<211> 12

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de alérgeno de veneno 5 de Vespula vulgaris

25 <400> 536

Glu Lys Trp His Lys His Tyr Leu Val Cys Asn Tyr

1            5                    10

30 <210> 537

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del precursor de alérgeno de veneno 5 de Vespula vulgaris

<400> 537

Glu Leu Ala Tyr Val Ala Gln Val Trp Ala Asn Gln

5 1 5 10

<210> 538

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de proteína similar a globulina 11S de *Corylus avellana*

15 <400> 538

Ala Phe Gln Ile Ser Arg Glu Glu Ala Arg Arg Leu Lys Tyr Asn

1 5 10 15

20 <210> 539

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de proteína legumina 11S de *Carya illinoensis*

<400> 539

30 Glu Glu Ser Gln Arg Gln Ser Gln Gln Gly Gln Arg

1 5 10

<210> 540

<211> 18

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo de globulina 13S de Fagopyrum esculentum

5 <400> 540

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

1        5            10            15

10 Leu Pro

<210> 541

<211> 12

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Epítopo del precursor de la proteína 1 de almacenamiento de las semillas globulina 13S de Fagopyrum esculentum (proteína similar a legumina 1)

<400> 541

Phe Lys Gln Asn Val Asn Arg Pro Ser Arg Ala Asp

25 1        5            10

<210> 542

<211> 12

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de la proteína 3 de almacenamiento de las semillas globulina 13S de Fagopyrum esculentum (proteína similar a legumina 3) (Alergeno Fag e 1)

35

<400> 542

ES 2 806 268 T3

Asp Ile Ser Thr Lys Glu Ala Phe Arg Leu Lys Asn

1            5            10

5 <210> 543

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de albúmina 2s de Anacardium occidentale

<400> 543

15 Cys Gln Arg Gln Phe Glu Glu Gln Gln Arg Phe Arg

1            5            10

<210> 544

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la proteína 1 de almacenamiento de las semillas 2S de Sesamum indicum

25

<400> 544

His Phe Arg Glu Cys Cys Asn Glu Ile Arg

1            5            10

30

<210> 545

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

# ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor de la proteína 1 de almacenamiento de las semillas 2S de Sesamum indicum

<400> 545

5 Cys Met Gln Trp Met Arg Ser Met Arg Gly

1 5 10

<210> 546

<211> 14

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de la proteína de almacenamiento de las semillas rica en azufre 2S de Bertholletia excelsa (Alergeno Ber e 1)

<400> 546

Cys Arg Cys Glu Gly Leu Arg Met Met Met Met Arg Met Gln

20 1 5 10

<210> 547

<211> 40

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de la proteína Ro 52 kDa de Homo sapiens

30 <400> 547

Leu Glu Lys Asp Glu Arg Glu Gln Leu Arg Ile Leu Gly Glu Lys Glu

1 5 10 15

35 Ala Lys Leu Ala Gln Gln Ser Gln Ala Leu Gln Glu Leu Ile Ser Glu

20 25 30

Leu Asp Arg Arg Cys His Ser Ser

35 40

5 <210> 548

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del autoantígeno 52-kD SS-A/Ro de Homo sapiens

<400> 548

15 Gln Glu Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Glu

1 5 10

<210> 549

<211> 21

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del receptor 4 de 5-hidroxitriptamina (serotonina) de Homo sapiens

25

<400> 549

Gly Ile Ile Asp Leu Ile Glu Lys Arg Lys Phe Asn Gln Asn Ser Asn

1 5 10 15

30

Ser Thr Tyr Cys Val

20

<210> 550

35 <211> 10

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor mitocondrial de la proteína de choque término de 60 kDa de Homo sapiens

5

<400> 550

Asp Gly Val Ala Val Leu Lys Val Gly Gly

1            5                    10

10

<210> 551

<211> 22

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína SS-A/Ro de 60 kDa de Homo sapiens

<400> 551

20

Glu Leu Tyr Lys Glu Lys Ala Leu Ser Val Glu Thr Glu Lys Leu Leu

1            5                    10                    15

Lys Tyr Leu Glu Ala Val

25

20

<210> 552

<211> 22

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína P0 ribosomal ácida 60S de Homo sapiens

35

<400> 552

ES 2 806 268 T3

Ala Lys Val Glu Ala Lys Glu Glu Ser Glu Glu Ser Asp Glu Asp Met

1 5 10 15

Gly Phe Gly Leu Phe Asp

5 20

<210> 553

<211> 13

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína P2 ribosomal ácida 60S de Homo sapiens

15 <400> 553

Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

1 5 10

20 <210> 554

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de autoantígeno de 64 Kd de Homo sapiens

<400> 554

30 Ala Thr Lys Lys Glu Glu Glu Lys Lys Gly Gly Asp Arg Asn Thr Gly

1 5 10 15

Leu Ser Arg Asp Lys Asp Lys Lys Arg Glu Glu Met Lys Glu Val Ala

20 25 30

35

Lys Lys Glu Asp Asp Glu Lys Val Lys Gly Glu Arg Arg Asn Thr Asp

# ES 2 806 268 T3

35            40            45

Thr Arg

50

5

<210> 555

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de proteína de choque término de 65 kDa de Homo sapiens

<400> 555

15

Ala Leu Leu Arg Cys Ile Pro Ala Leu Asp Ser Leu Thr Pro Ala Asn

1

5

10

15

Glu Asp Cys

20

<210> 556

<211> 14

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina de Homo sapiens

30

<400> 556

Ala Ile Asn Pro Glu Ser Asp Gln Pro Asp Leu Ser Asn Phe

1

5

10

35

<210> 557

<211> 21

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de la isoforma 1 del isoalergeno ácido Cyn d 1 de Cynodon dactylon  
Epítipo de

<400> 557

10 Gln Asp Asp Val Ile Pro Glu Asp Trp Lys Pro Asp Thr Val Tyr Lys  
1 5 10 15

Ser Lys Ile Gln Phe  
20

15

<210> 558

<211> 50

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de la isoforma 3 del isoalergeno ácido Cyn d 1 de Cynodon dactylon

<400> 558

25

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

Arg Val Lys Cys Glu Tyr Pro Ser Asp Thr Lys Ile Thr Phe His Val

30

20 25 30

Glu Lys Gly Ser Ser Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Tyr Ala  
35 40 45

35 Ala Gly

50

ES 2 806 268 T3

<210> 559

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la fosfoproteína ribosómica ácida (P0) de Homo sapiens

10 <400> 559

Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ala Lys

1            5

15 <210> 560

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de la fosfoproteína ribosómica ácida (P1) de Homo sapiens

<400> 560

25 Glu Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

1            5            10            15

<210> 561

<211> 15

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la fosfoproteína ribosómica ácida (P2) de Homo sapiens

35

<400> 561

ES 2 806 268 T3

Ala Pro Ala Ala Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Lys

1            5                10                15

5 <210> 562

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de superficie, receptor, beta-2, adrenérgico de Homo sapiens

<400> 562

15 His Trp Tyr Arg Ala Thr His Gln Glu Ala Ile Asn Cys Tyr Ala Asn

1            5                10                15

<210> 563

<211> 10

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo citoplasmático de Alanil-tRNA sintetasa de Homo sapiens

25

<400> 563

Phe Ile Asp Glu Pro Arg Arg Arg Pro Ile

1            5                10

30

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítopo de albúmina de Bos taurus

<400> 564

5 Pro Val Glu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 565

<211> 13

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína albúmina de almacenamiento de las semillas de Juglans regia

15

<400> 565

Gly Leu Arg Gly Glu Glu Met Glu Glu Met Val Gln Ser

1 5 10

20

<210> 566

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo del alcohol deshidrogenasa de Cochliobolus lunatus

<400> 566

30

Ala Val Asn Gly Asp Trp Pro Leu Pro Thr Lys Leu Pro Leu Val Gly

1 5 10 15

Gly His

35

ES 2 806 268 T3

<210> 567

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo de serina proteasa alcalina de *Penicillium chrysogenum*

<400> 567

10

Ala Asn Val Val Gln Arg Asn Ala Pro Ser Trp Gly Leu Ser Arg Ile

1            5            10            15

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

15            20            25            30

Gly Glu Gly Ile Val

35

20 <210> 568

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítopo de alergen de *Arachis hypogaea*

<400> 568

30 Asp Asp Gln Cys Gln Arg Gln Leu Gln Arg

1            5            10

<210> 569

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo de alergeno Ana o 2 de Anacardium occidentale

5 <400> 569

Glu Glu Ser Glu Asp Glu Lys Arg Arg Trp Gly Gln Arg Asp Asn

1 5 10 15

10 <210> 570

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor de clone P41B de alergeno Ara h 1 de Arachis hypogaea

<400> 570

20 Ala Lys Ser Ser Pro Tyr Gln Lys Lys Thr

1 5 10

<210> 571

<211> 15

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno Arah3/Arah4 de Arachis hypogaea

30

<400> 571

Ala Gly Val Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu

1 5 10 15

35

<210> 572

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de alergeno Arah6 de Arachis hypogaea

<400> 572

10 Asp Arg Gln Met Val Gln His Phe Lys Arg

1 5 10

<210> 573

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Cr-PI Epítopo de alergeno de Periplaneta americana

20

<400> 573

Ile Pro Lys Gly Lys Lys Gly Gly Gln Ala Tyr

1 5 10

25

<210> 574

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de alergeno I/a; Asp f I/a de Aspergillus fumigatus

<400> 574

35

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

1 5

<210> 575

<211> 10

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alergeno II de Arachis hypogaea

10

<400> 575

Asp Arg Leu Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln

1 5 10

15

<210> 576

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de alergeno Len c 1.0101 de Lens culinaris

<400> 576

25

Ala Ile Asn Ala Ser Ser Asp Leu Asn Leu Ile Gly Phe Gly Ile

1 5 10 15

<210> 577

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo de alergeno Mag de Dermatophagoides farinae

<400> 577

Asp Val Glu Leu Ser Leu Arg Ser Ser Asp Ile Ala

1 5 10

5

<210> 578

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Pen n 18 de *Penicillium chrysogenum*

<400> 578

15

Ala His Ile Lys Lys Ser Lys Lys Gly Asp Lys Lys Phe Lys Gly Ser

1 5 10 15

Val Ala Asn Met Ser Leu Gly Gly Gly Ser Ser Arg Thr Leu Asp

20 20 25 30

<210> 579

<211> 14

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Sin a 1 de *Sinapis alba*

30 <400> 579

Gln Gly Pro His Val Ile Ser Arg Ile Tyr Gln Thr Ala Thr

1 5 10

35 <210> 580

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de alergeno Ziz m 1 de Ziziphus mauritiana

<400> 580

Lys Thr Asn Tyr Ser Ser Ser Ile Ile Leu Glu Tyr

10 1 5 10

<210> 581

<211> 37

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína alergénica de Fagopyrum tataricum

20 <400> 581

Asp Ile Ser Thr Glu Glu Ala Tyr Lys Leu Lys Asn Gly Arg Gln Glu

1 5 10 15

25 Val Glu Val Phe Arg Pro Phe Gln Ser Arg Tyr Glu Lys Glu Glu Glu

20 25 30

Lys Glu Arg Glu Arg

35

30

<210> 582

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de interferón 2 alfa de Homo sapiens

<400> 582

5 Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser  
1 5 10

<210> 583

<211> 30

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de caseína alfa S1 de Bos taurus

15

<400> 583

Glu Asp Gln Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala Glu Ser Ile  
1 5 10 15

20

Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn Ser Val Glu Gln Lys  
20 25 30

<210> 584

25 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítopo del precursor de Alfa/beta-gliadina A-II de Triticum aestivum

<400> 584

Gln Val Ser Phe Gln Gln Pro Gln Gln Gln

35 1 5 10

ES 2 806 268 T3

<210> 585

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo de Alfa/beta-gliadina A-V de Triticum aestivum

<400> 585

10

Leu Ala Leu Gln Thr Leu Pro Ala Met Cys

1            5            10

<210> 586

15

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítopo de colágeno tipo IV alfa-1 de Homo sapiens

<400> 586

Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg Thr

25

1            5            10

<210> 587

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de canal de calcio dependiente de voltaje alfa1A de Homo sapiens

35

<400> 587

# ES 2 806 268 T3

Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu Phe Gln Ile Thr Glu

1 5 10

<210> 588

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo de colágeno tipo XI alfa-2 de Homo sapiens

<400> 588

Gly Ser Leu Asp Ser Leu Arg Arg Glu Ile Glu Gln Met Arg Arg

15 1 5 10 15

<210> 589

<211> 20

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de colágeno alfa2(I) de Bos taurus

25 <400> 589

Leu Pro Gly Leu Lys Gly His Asn Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

30 Ala Gly His His

20

<210> 590

<211> 5

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor (CIII) de inhibidor de alfa-amilasa 0.28 de Triticum aestivum (WMAI-1)

5 <400> 590

Ala Tyr Pro Asp Val

1 5

10 <210> 591

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de Alfa-enolasa de Homo sapiens

<400> 591

20 Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val

1 5 10 15

Glu

25

<210> 592

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-fibrinógeno de Homo sapiens

<400> 592

35

Gly Pro Arg Val Val Glu Arg His Gln Ser Ala Cys Lys Asp Ser

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 593

<211> 12

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de Alfa-gliadina de Triticum aestivum

10

<400> 593

Leu Gly Gln Gly Ser Phe Arg Pro Ser Gln Gln Asn

1 5 10

15

<210> 594

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítopo de Alfa-lactalbúmina de Bos taurus

<400> 594

25

Lys Asp Leu Lys Gly Tyr Gly Gly Val Ser

1 5 10

<210> 595

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítopo del precursor de Alfa-lactalbúmina de Bos taurus

<400> 595

Lys Cys Glu Val Phe Arg Glu Leu Lys Asp Leu Lys Gly Tyr

1 5 10

5

<210> 596

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de alfa-S1-caseína de Bos taurus

<400> 596

15

Leu Asn Glu Asn Leu Leu Arg Phe Phe Val Ala Pro Phe Pro Gln Val

1 5 10 15

Phe Gly Lys Glu

20

20

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de alfa-S1-caseína de Bos taurus

30

<400> 597

Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala

1 5 10

35

<210> 598

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo del precursor de Alfa-S2-caseína de Bos taurus

<400> 598

Glu Asn Leu Cys Ser Thr Phe Cys Lys Glu

10 1 5 10

<210> 599

<211> 7

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina anti-péptido amiloide de Homo sapiens

20 <400> 599

Ala His Ile Trp Trp Asn Asp

1 5

25 <210> 600

<211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de Aquaporina-4 de Homo sapiens

<400> 600

35 Phe Cys Pro Asp Val Glu Phe Lys Arg Arg Phe Lys Glu Ala Phe Ser

1 5 10 15

Lys Ala Ala Gln Gln Thr Lys Gly

20

5 <210> 601

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de alergen h 2.01 de Arachis hypogaea

<400> 601

15 Cys Cys Asn Glu Leu Asn Glu Phe Glu Asn Asn Gln Arg Cys Met

1

5

10

15

<210> 602

<211> 20

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de subunidad 2 de ADN helicasa 2 dependiente de ATP de Homo sapiens

25

<400> 602

Glu Glu Ala Ser Gly Ser Ser Val Thr Ala Glu Glu Ala Lys Lys Phe

1

5

10

15

30

Leu Ala Pro Lys

20

<210> 603

35 <211> 28

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de autoantígeno de Homo sapiens

5

<400> 603

Glu Ile Arg Val Arg Leu Gln Ser Ala Ser Pro Ser Thr Arg Trp Thr

1 5 10 15

10

Glu Leu Asp Asp Val Lys Arg Leu Leu Lys Gly Ser

20 25

<210> 604

15

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de proteína de transporte de aniones de banda 3 de Homo sapiens

<400> 604

Leu Phe Lys Pro Pro Lys Tyr His Pro Asp Val Pro Tyr Val Lys Arg

25

1 5 10 15

<210> 605

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Bd 30K (proteína de maduración de semilla de 34 kDa) de Glycine max

35

<400> 605

## ES 2 806 268 T3

Glu Asp Trp Gly Glu Asp Gly Tyr Ile Trp Ile Gln Arg Asn Thr

1            5                    10                    15

<210> 606

5 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de proteína HAG de Bence Jones de Homo sapiens

<400> 606

Ala Trp His Gln Gln Gln Pro

15    1            5

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de Bet v 4 de Betula pendula

25 <400> 607

Phe Ala Arg Ala Asn Arg Gly Leu

1            5

30 <210> 608

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo de beta-1,3-glucanasa de Musa acuminata

<400> 608

Gly Leu Phe Tyr Pro Asn Lys Gln Pro

5 1 5

<210> 609

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de beta-1,3-glucanasa de Hevea brasiliensis

15 <400> 609

Gly Leu Phe Phe Pro Asp Lys Arg Pro Lys Tyr Asn Leu Asn Phe

1 5 10 15

20 <210> 610

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de proteína similar a beta-1,3-glucanasa de Olea europaea

<400> 610

30 Ala Gly Arg Asn Ser Trp Asn Cys Asp Phe Ser Gln

1 5 10

<210> 611

<211> 6

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor de beta-2-glicoproteína 1 de Homo sapiens

5 <400> 611

Leu Lys Thr Pro Arg Val

1 5

10 <210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de beta-2-glicoproteína I de Homo sapiens

<400> 612

20 Thr Leu Arg Val Tyr Lys

1 5

<210> 613

<211> 13

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de beta-caseína de Bos taurus

30

<400> 613

Gln Ser Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala Val Pro

1 5 10

35

<210> 614

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo del precursor de beta-caseína de Bos taurus

<400> 614

10 Asp Glu Leu Gln Asp Lys Ile His Pro Phe Ala Gln

1 5 10

<210> 615

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Beta-lactoglobulina de Bos taurus

20

<400> 615

Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala Glu Lys Thr

1 5 10

25

<210> 616

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo del precursor de Beta-lactoglobulina de Bos taurus

<400> 616

35

Ala Ala Ser Asp Ile Ser Leu Leu Asp Ala Gln Ser Ala Pro Leu Arg

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

<210> 617

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de neurotoxina Botulinum tipo E de Homo sapiens

10

<400> 617

Trp Lys Ala Pro Ser Ser Pro

1            5

15

<210> 618

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del antígeno de penfigoide ampuloso de Homo sapiens

<400> 618

25

Lys Ser Thr Ala Lys Asp Cys Thr Phe Lys Pro Asp Phe Glu Met Thr

1            5            10            15

Val Lys Glu

30

<210> 619

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del antígeno 1 de penfigoide ampoloso de Homo sapiens, isoforma 1/2/3/4/5/8

<400> 619

5

Leu Thr Asp Thr Lys Thr Gly Leu His Phe Asn Ile Asn Glu Ala Ile

1            5                    10                    15

Glu Gln Gly Thr

10            20

<210> 620

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno BW 16kDa de Fagopyrum esculentum

20 <400> 620

Glu Gly Val Arg Asp Leu Lys Glu

1            5

25 <210> 621

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de canal de calcio, isoforma 3 de subunidad alfa 1A de Homo sapiens

<400> 621

35 Gly Asn Ile Gly Ile Asp Val Glu Asp Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu

1            5                    10                    15

Phe

5 <210> 622  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

10 <220>  
 <223> Epítipo de Calpastatina de Homo sapiens

<400> 622

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

<210> 623  
 <211> 18

20 <212> PRT  
 <213> Secuencia artificial

<220>  
 <223> Epítipo del precursor de Calreticulina de Homo sapiens

25 <400> 623

Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu  
 1 5 10 15

30 Ser Lys

<210> 624

35 <211> 13  
 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de receptor sensible a Ca de Homo sapiens

5

<400> 624

Phe Val Ala Gln Asn Lys Ile Asp Ser Leu Asn Leu Asp

1 5 10

10

<210> 625

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor de Caspasa-8 de Homo sapiens

<400> 625

20

Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala

1 5

<210> 626

25

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de isoforma A de proteína de centrómero de Homo sapiens

<400> 626

Gly Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser Leu Gly Ala Ser Ser His

35

1 5 10

ES 2 806 268 T3

<210> 627

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítoto de proteína B de centrómero, 80kDa de Homo sapiens

<400> 627

10

Met Gly Pro Lys Arg Arg Gln Leu Thr Phe

1            5            10

<210> 628

15

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítoto de proteína A de centrómero DE Homo sapiens

<400> 628

Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro Ser Pro

25

1            5            10

<210> 629

<211> 17

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de Profilina de polen de abedul, cadena A, de Betula pendula

35

<400> 629

# ES 2 806 268 T3

Ala Gln Ser Ser Ser Phe Pro Gln Phe Lys Pro Gln Glu Ile Thr Gly

1            5                    10                    15

Ile

5

<210> 630

<211> 5

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la estructura cristalina de beta2-glicoproteína I humana purificada de plasma sanguíneo de cinco dominios glicosilados, cadena A de Homo sapiens

15

<400> 630

20 Arg Gly Gly Met Arg

1            5

<210> 631

<211> 7

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo de estructura tridimensional de la inmunoglobulina A humana con eliminación de bisagra A, cadena H de Homo sapiens

<400> 631

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

35 1            5

## ES 2 806 268 T3

<210> 632

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de enzima P450scc (EC 1.14.15.67) de escisión de cadena lateral de colesterol de Homo sapiens

<400> 632

10

Phe Asp Pro Glu Asn Phe Asp Pro Thr Arg Trp Leu Ser Lys Asp Lys

1            5            10            15

Asn Ile Thr Tyr Phe Arg Asn Leu Gly Phe Gly

15

20            25

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de citrato sintasa de Homo sapiens

25

<400> 633

Ala Leu Lys His Leu Pro Asn Asp Pro Met

1            5            10

30

<210> 634

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de claudina 11 de Homo sapiens

<400> 634

Ala His Arg Glu Thr

5 1 5

<210> 635

<211> 11

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de factor de coagulación VIII de Homo sapiens

15 <400> 635

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr

1 5 10

20 <210> 636

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de colágeno  $\alpha 2(I)$  de *Oncorhynchus mykiss*

<400> 636

30 Met Lys Gly Leu Arg Gly His Gly Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro

1 5 10 15

Asn Gly Pro Ser

20

35

<210> 637

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo de cadena alfa-1(II) de colágeno de Homo sapiens

<400> 637

10 Ala Arg Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro

1            5                    10

<210> 638

<211> 8

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de cadena alfa-1(VII) de colágeno de Homo sapiens

20

<400> 638

Gly Thr Leu His Val Val Gln Arg

1            5

25

<210> 639

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de cadena alfa-1(XVII) de colágeno de Homo sapiens

<400> 639

35

Arg Ser Ile Leu Pro Tyr Gly Asp Ser Met Asp Arg Ile Glu Lys Asp

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Arg Leu Gln Gly Met Ala Pro

20

5

<210> 640

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de cadena de colágeno alfa-3(IV) de Homo Sapiens

<400> 640

15

Thr Ala Ile Pro Ser Cys Pro Glu Gly Thr Val Pro Leu Tyr Ser

1            5            10            15

<210> 641

20

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítopo de colágeno VII de Homo sapiens

<400> 641

Ile Ile Trp Arg Ser Thr Gln Gly

30

1            5

<210> 642

<211> 46

<212> PRT

35

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de colágeno alfa 2, tipo I, de Bos taurus

<400> 642

5

Ala Pro Gly Pro Asp Gly Asn Asn Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Leu

1            5                    10                    15

Gln Gly Val Gln Gly Gly Lys Gly Glu Gln Gly Pro Ala Gly Pro Pro

10                    20                    25                    30

Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Thr Ala Gly Glu

35                    40                    45

15 <210> 643

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de colágeno alfa 1, tipo II, de Homo sapiens

<400> 643

25 Pro Pro Gly Pro Thr Gly Ala Ser Gly

1            5

<210> 644

<211> 11

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de colágeno isoforma 1 alfa 1, tipo II de Homo Sapiens

35

<400> 644

ES 2 806 268 T3

Ala Arg Gly Leu Thr Gly Arg Pro Gly Asp Ala

1            5            10

5    <210> 645

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10    <220>

<223> Epítipo del precursor de colágeno isoforma 2 alfa 1, tipo II, de Homo sapiens

<400> 645

15    Leu Val Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro

1            5            10

<210> 646

<211> 9

20    <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de subunidad A del subcomponente del complemento C1q de Homo sapiens

25

<400> 646

Lys Gly Glu Gln Gly Glu Pro Gly Ala

1            5

30

<210> 647

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de subunidad D3 del complejo de Condensina-2 de Homo sapiens

<400> 647

5 Pro Thr Pro Glu Thr Gly Pro Leu Gln Arg

1 5 10

<210> 648

<211> 15

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de Conglutina-7 de Arachis hypogaea

15

<400> 648

Ala Ala His Ala Ser Ala Arg Gln Gln Trp Glu Leu Gln Gly Asp

1 5 10 15

20

<210> 649

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de alérgeno de Cr-P11 de Periplaneta americana

<400> 649

30

Ile Arg Ser Trp Phe Gly Leu Pro

1 5

<210> 650

35 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de citocromo C de Cochliobolus lunatus

5

<400> 650

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys

1            5                    10

10

<210> 651

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de Citocromo P450 3A1 de Rattus norvegicus

<400> 651

20

Asp Met Val Leu Asn Glu Thr Leu Arg Leu

1            5                    10

<210> 652

25

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de isoforma b de proteína 5 asociada con citoesqueleto de Homo sapiens

<400> 652

Cys Gln Ala Leu Val Arg Met Leu Ala Lys Lys Pro Gly Trp Lys

35

1            5                    10                    15

<210> 653

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítoto de Der f 2 de Dermatophagoides farinae

<400> 653

10

Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp

1            5

<210> 654

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítoto de alergeno de Der f 7 de Dermatophagoides farinae

<400> 654

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Gly Val Leu

25

1            5            10            15

<210> 655

<211> 43

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergeno Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

35

<400> 655

ES 2 806 268 T3

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile

1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu

5 20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val

35 40

10 <210> 656

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de polipéptido de alérgeno Der p 7 de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 656

20 His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Ala Val Leu

1 5 10 15

<210> 657

<211> 12

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Desmogleina-1 de Homo sapiens

30

<400> 657

Arg Glu Trp Ile Lys Phe Ala Ala Ala Cys Arg Glu

1 5 10

35

<210> 658

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo del precursor de Desmogleina-3 de Homo sapiens

<400> 658

10 Arg Glu Trp Val Lys Phe Ala Lys Pro Cys Arg Glu

1 5 10

<210> 659

<211> 30

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de preproteína de desmogleina-3 de Homo sapiens

20

<400> 659

Ser Gln Glu Pro Ala Gly Thr Pro Met Phe Leu Leu Ser Arg Asn Thr

1 5 10 15

25

Gly Glu Val Arg Thr Leu Thr Asn Ser Leu Asp Arg Glu Gln

20 25 30

<210> 660

30 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo de desmoplaquina de Homo sapiens

# ES 2 806 268 T3

<400> 660

Gly Asn Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Phe Ser

1 5 10

5

<210> 661

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de isoforma II de desmoplaquina de Homo sapiens

<400> 661

15

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

1 5 10 15

Asp Lys Gly Leu

20

20

<210> 662

<211> 18

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de isoforma CRA\_a de dihidrolipoamida S-acetiltransferasa (componente E2 del complejo de piruvato deshidrogenasa) de Homo sapiens

30

<400> 662

Ala Glu Ile Glu Thr Asp Lys Ala Thr Ile Gly Phe Glu Val Gln Glu

1 5 10 15

35

Glu Gly

<210> 663

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ADN topoisomerasa 1 de Homo Sapiens

10

<400> 663

Gly Val Pro Ile Glu Lys Ile Tyr Asn Lys Thr Gln Arg Glu Lys Phe

1        5            10            15

15

Ala

<210> 664

20 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de ADN topoisomerasa I de Homo Sapiens

<400> 664

Glu Leu Asp Gly Gln Glu Tyr Val Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Lys

30 1        5            10            15

Asp Ser Ile Arg

20

35 <210> 665

<211> 20

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de ADN topoisomerasa II beta de Homo Sapiens

<400> 665

His Pro Met Leu Pro Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Gly Thr Ile Gln Glu

10 1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn

20

15 <210> 666

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de subunidad RPB1 de ARN polimerasa dirigida por ADN de Homo sapiens

<400> 666

25 Tyr Ser Pro Thr Ser Pro Ser

1 5

<210> 667

<211> 36

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de isoforma 2 de E3 ubiquitina-proteína ligasa TRIM9 de Homo sapiens

35

<400> 667

Ala Phe Asn Lys Thr Gly Val Ser Pro Tyr Ser Lys Thr Leu Val Leu

1 5 10 15

5 Gln Thr Ser Glu Gly Lys Ala Leu Gln Gln Tyr Pro Ser Glu Arg Glu

20 25 30

Leu Arg Gly Ile

35

10

<210> 668

<211> 39

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítoto de Enolasa 1 (2-fosfoglicerato deshidratasa)

(2-fosfo-D-glicerato hidrolasa) de Candida albicans

20

<400> 668

Gln Ala Ala Asn Asp Ser Tyr Ala Ala Gly Trp Gly Val Met Val Ser

1 5 10 15

25 His Arg Ser Gly Glu Thr Glu Asp Thr Phe Ile Ala Asp Leu Ser Val

20 25 30

Gly Leu Arg Ser Gly Gln Ile

35

30

<210> 669

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de variante de enolasa 1 de Homo sapiens

<400> 669

5 Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val

1 5 10 15

<210> 670

<211> 21

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína similar a ENSP de Hevea brasiliensis

15

<400> 670

Phe Pro Leu Ile Thr Cys Cys Gly Tyr Gly Gly Lys Tyr Asn Phe Ser

1 5 10 15

20

Val Thr Ala Pro Cys

20

<210> 671

25 <211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítopo de envoplakina de Homo sapiens

<400> 671

Ala Gly Glu Thr Lys Pro Ser Ser Ser Leu Ser Ile Gly Ser Ile Ile

35 1 5 10 15

Ser Lys Ser Pro

20

<210> 672

5 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo de Fag e 1 de Fagopyrum esculentum

<400> 672

Ala Val Val Leu Lys Ala Gly Asn Glu Gly Leu Glu

15 1 5 10

<210> 673

<211> 3

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Fas AMA de Homo sapiens

25 <400> 673

Cys Val Pro

1

30 <210> 674

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítipo de proteína FGA de Homo sapiens

<400> 674

Ser Arg Ala Leu Ala Arg Glu Val Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Gln

5 1 5 10 15

Gln Lys

10 <210> 675

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de proteína FGB de Homo sapiens

<400> 675

20 Ala Arg Gly His Arg Pro Leu Asp Lys Lys Arg Glu Glu Ala Pro Ser

1 5 10 15

Leu Arg Pro Ala

20

25

<210> 676

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo de fibrina beta de Homo sapiens

<400> 676

35

Ala Asn Lys Tyr Gln Ile Ser Val Asn Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

Asn Ala Leu

5

<210> 677

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de preproteína de isoforma alfa de cadena alfa de fibrinógeno de Homo sapiens

<400> 677

15

Asp Ser Pro Gly Ser Gly Asn Ala Arg Pro Asn Asn Pro Asp Trp

1 5 10 15

<210> 678

20

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo del precursor de cadena alfa de fibrinógeno de Homo sapiens

<400> 678

Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val Arg Gly Pro Arg Val Val Glu Arg

30

1 5 10 15

His

35

<210> 679

<211> 20

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de isoforma alfa de preproteína de cadena alfa de fibrinógeno de Homo sapiens

<400> 679

Asp His Glu Gly Thr His Ser Thr Lys Arg Gly His Ala Lys Ser Arg

10 1 5 10 15

Pro Val Arg Gly

20

15 <210> 680

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de cadena beta de fibrinógeno de Homo sapiens

<400> 680

25 Pro Arg Lys Gln Cys Ser Lys Glu Asp Gly Gly Gly Trp Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 681

<211> 17

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma CRA d, cadena beta de fibrinógeno de Homo sapiens

35

<400> 681

ES 2 806 268 T3

Asn Glu Glu Gly Phe Phe Ser Ala Arg Gly His Arg Pro Leu Asp Lys

1 5 10 15

5 Lys

<210> 682

<211> 24

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma CRA i, cadena beta de fibrinógeno de Homo sapiens

15

<400> 682

Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly

1 5 10 15

20

Gly Tyr Arg Ala Arg Pro Ala Lys

20

<210> 683

25 <211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo del precursor de Fibronectina de Homo sapiens

<400> 683

Leu Thr Ser Arg Pro Ala

35 1 5

ES 2 806 268 T3

<210> 684

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de filagrina de Homo sapiens

<400> 684

10

Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu

1            5            10            15

Gly His

15

<210> 685

<211> 8

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína 1 relacionada con folistatina de Homo sapiens

25 <400> 685

Leu Lys Phe Val Glu Gln Asn Glu

1            5

30 <210> 686

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítipo de proteína E3 de caja Forkhead de Homo sapiens

# ES 2 806 268 T3

<400> 686

Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Gly Arg Arg

5 1 5 10

<210> 687

<211> 7

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de autoantígeno GAD65 de ácido glutámico descarboxilasa de Homo sapiens

15 <400> 687

Ala Pro Ala Met Ile Pro Pro

1 5

20 <210> 688

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo del precursor de Gamma-gliadina de Triticum aestivum

<400> 688

30 Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln

1 5 10

<210> 689

<211> 21

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

5 <400> 689

Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr Leu

1 5 10 15

10 Asp Thr Phe Phe Gly

20

<210> 690

<211> 11

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-III de globina de Chironomus thummi thummi

20

<400> 690

Gly Val Thr His Asp Gln Leu Asn Asn Phe Arg

1 5 10

25

<210> 691

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-IV de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 691

35

Lys Ala His Thr Asp Phe Ala Gly Ala Glu Ala Ala Trp Gly Ala Thr

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Leu Asp Ala Phe Phe Gly Met

20

5

<210> 692

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo del precursor de CTT-VI de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 692

15

Ile Val Ser Phe Leu Ser Glu Val Ile Ser Leu Ala Gly Ser Asp Ala

1            5            10            15

Asn Ile Pro Ala Ile Gln Asn Leu Ala Lys Glu Leu Ala Thr Ser His

20

20

25

30

Lys Pro Arg

35

25

<210> 693

<211> 35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de CTT-VIII de globina de Chironomus thummi thummi

<400> 693

35

Ile Val Gly Phe Phe Ser Glu Val Ile Gly Leu Ile Gly Asn Pro Glu

1            5            10            15

ES 2 806 268 T3

Asn Arg Pro Ala Leu Lys Thr Leu Ile Asp Gly Leu Ala Ser Ser His

20 25 30

5 Lys Ala Arg

35

<210> 694

<211> 9

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma vacuolar básica de endo-1,3-beta-glucosidasa de glucano de Hevea brasiliensis

15

<400> 694

Ala Trp Leu Ala Gln Phe Val Leu Pro

1 5

20

<210> 695

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo de glutamato descarboxilasa de Homo sapiens

<400> 695

30

Phe Arg Glu Arg Gln Ser Ser Lys Asn Leu Leu Ser Cys Glu Asn Ser

1 5 10 15

Asp Arg Asp Ala

35 20

ES 2 806 268 T3

<210> 696

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 1 de Homo Sapiens

<400> 696

10

Met Ala Ser Ser Thr Pro Ser Ser Ser Ala Thr Ser Ser Asn Ala Gly

1            5            10            15

Ala Asp Pro Asn

15

20

<210> 697

<211> 19

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glutamato descarboxilasa 2 de Homo Sapiens

25

<400> 697

Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly Ser Gly Asp

1            5            10            15

30

Ser Glu Asn

<210> 698

<211> 15

35

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítopo de N-metil D-aspartato 2A ionotrópico, receptor de glutamato de Homo sapiens

5 <400> 698

Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu Glu Ala Arg Val

1 5 10 15

10 <210> 699

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de glutatión peroxidasa-GI de Homo sapiens

<400> 699

20 Asn Glu His Pro Val Phe Ala Tyr Leu Lys Asp Lys Leu Pro

1 5 10

<210> 700

<211> 14

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de subunidad DX5 de alto peso molecular, de glutenina de Triticum aestivum

30

<400> 700

Ala Gln Gly Gln Gln Pro Gly Gln Gly Gln Gln Gly Gln Gln

35 1 5 10

ES 2 806 268 T3

<210> 701

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor de subunidad DX5 de alto peso molecular, de glutenina de *Triticum aestivum*

<400> 701

10 Gln Gln Pro Gly Gln

1 5

<210> 702

<211> 5

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de subunidad de bajo peso molecular, de glutenina de *Triticum aestivum*

20

<400> 702

Gln Gln Gln Pro Pro

1 5

25

<210> 703

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína estructural 1.8 de la pared celular rica de glicina de *Phaseolus vulgaris*

35 <400> 703

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly

1 5 10 15

<210> 704

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de glicinina de *Arachis hypogaea*

<400> 704

Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro

15 1 5 10 15

<210> 705

<211> 13

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de glicinina G1 de *Glycine max*

25 <400> 705

Gly Ala Ile Val Thr Val Lys Gly Gly Leu Ser Val Ile

1 5 10

30 <210> 706

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del precursor de glicinina G2 de *Glycine max*

<400> 706

Ala Leu Ser Arg Cys Thr Leu Asn Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro

5 1 5 10 15

<210> 707

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de alergen de grupo V de Holcus lanatus

15 <400> 707

Ala Asn Val Pro Pro Ala Asp Lys Tyr Lys Thr Phe Glu Ala Ala

1 5 10 15

20 <210> 708

<211> 38

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de proteína Gu de Homo sapiens

<400> 708

30 Ile Asp Ala Pro Lys Pro Lys Lys Met Lys Lys Glu Lys Glu Met Asn

1 5 10 15

Gly Glu Thr Arg Glu Lys Ser Pro Lys Leu Lys Asn Gly Phe Pro His

20 25 30

35

Pro Glu Pro Asp Cys Asn

35

<210> 709

<211> 17

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de miembro 0, familia de histona H1 de Homo sapiens

10

<400> 709

Lys Glu Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Lys Pro Lys

1            5            10            15

15

Lys

<210> 710

20 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de proteína 1 de choque térmico de 60 kDa (chaperonina) de Homo sapiens

<400> 710

Ala Tyr Ala Lys Asp Val Lys Phe Gly Ala Asp Ala

30 1            5            10

<210> 711

<211> 6

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de proteína HSP 90-beta de choque térmico de Homo sapiens

<400> 711

5

Gly Leu Glu Leu Pro Glu

1            5

<210> 712

10

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15

<223> Epítipo de proteína 17 del grupo de alta movilidad de Homo sapiens

<400> 712

Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Gly Glu Lys Val Pro Lys Gly Lys

20

1            5                    10                    15

<210> 713

<211> 22

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína B1 del grupo de alta movilidad de Homo sapiens

30

<400> 713

Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val Lys Ala Glu

1            5                    10                    15

35

Lys Ser Lys Lys Lys Lys

20

<210> 714

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de grupo de caja 2 de alta movilidad de Homo sapiens

10 <400> 714

Phe Glu Asp Met Ala Lys Ser Asp Lys Ala Arg Tyr Asp Arg Glu

1            5            10            15

15 <210> 715

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de histidil-tRNA sintetasa, citoplasmático de Homo sapiens

<400> 715

25 Ala Glu Arg Ala Ala Leu Glu Glu Leu Val Lys Leu Gln Gly Glu Arg

1            5            10            15

Val Arg Gly Leu Lys Gln Gln Lys Ala Ser Ala Glu Leu Ile Glu Glu

20            25            30

30

Glu Val Ala Lys Leu Leu Lys Leu Lys Ala Gln

35            40

<210> 716

35 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Histona H1.4 de Homo sapiens

5

<400> 716

Ser Glu Thr Ala Pro Ala Ala Pro Ala Ala Pro Ala Pro Ala Glu Lys

1 5 10 15

10

<210> 717

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de histona H1b de Homo sapiens

<400> 717

20

Lys Pro Lys Ala Ala Lys Pro Lys Lys Ala Ala Ala Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 718

25

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de Histona H2A.Z de Homo sapiens

<400> 718

Gly Lys Ala Lys Thr Lys Ala Val Ser Arg Ser Gln Arg Ala Gly Leu

35

1 5 10 15

Gln Phe Pro Val

20

<210> 719

5 <211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de histona H3 de Homo sapiens

<400> 719

Leu Pro Phe Gln Arg Leu Val Arg Glu Ile Ala Gln Asp Phe Lys

15 1 5 10 15

<210> 720

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína A centromérica similar a histona H3 de Homo sapiens

25 <400> 720

Lys Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro

1 5 10

30 <210> 721

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo del precursor de cadena alfa B-27, antígeno de histocompatibilidad clase I HLA de Homo sapiens

<400> 721

5 Lys Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg

1 5

<210> 722

<211> 16

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de HLA-B27 de Homo Sapiens

15

<400> 722

Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg Glu Asp Leu Arg Thr Leu Leu Arg Tyr

1 5 10 15

20

<210> 723

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de HLA-DR3 de Homo sapiens

<400> 723

30

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln

1 5 10 15

Lys Arg Gly Arg

35 20

<210> 724

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de HMG-17 de Homo sapiens

<400> 724

10

Asp Gly Lys Ala Lys Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala

1            5            10            15

<210> 725

15

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de proteína HNRNPA2B1 de Homo sapiens

<400> 725

Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln

25

1            5            10

<210> 726

<211> 35

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína hipotética de Homo sapiens

35

<400> 726

ES 2 806 268 T3

Ala Asn Glu Asp Ala Ala Gln Gly Ile Ala Asn Trp Asp Ala Val Gln

1 5 10 15

Asp Ile Ala Asn Glu Asp Gly Phe His Gly Ile Asp Ile Glu Asp Ala

5 20 25 30

Ala Gln Gly

35

10 <210> 727

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de proteína hipotética de grupo Oriza de sativa Japonica

<400> 727

20 Ala Phe Asn His Phe Gly Ile Gln Leu Val Gln Arg

1 5 10

<210> 728

<211> 20

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de región C de cadena alfa I de Ig de Homo sapiens

30

<400> 728

Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr

1 5 10 15

35

Pro Ser Pro Ser

20

<210> 729

<211> 7

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de región C de cadena gamma-1 de Ig de Homo sapiens

10

<400> 729

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

1            5

15

<210> 730

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de región C de cadena gamma-3 de Ig de Homo sapiens

<400> 730

25

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

1            5

<210> 731

30 <211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo de región V-III (ART) de cadena pesada de Ig de Homo sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 731

Cys Ser Val Met His Glu Gly

1 5

5

<210> 732

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de región V-II MGC de cadena lambda de Ig de Homo sapiens

15

<400> 732

Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr

1 5 10 15

20

<210> 733

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de región V de cadena L de Ig de Homo sapiens

<400> 733

30

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe

1 5

<210> 734

35

<211> 7

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de cadena pesada de inmunoglobulina de Homo sapiens

5

<400> 734

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

1            5

10

<210> 735

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de cadena ligera de inmunoglobulina de Homo sapiens

<400> 735

20

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

1            5            10            15

<210> 736

25

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo de región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina de Homo sapiens

<400> 736

Ala Gly Glu Lys Val Thr Met

35

1            5

<210> 737

<211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor de insulina de Homo Sapiens

<400> 737

10

Thr Ser Ile

1

<210> 738

15

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de Integrina alfa-6 de Homo Sapiens

<400> 738

25

Leu Lys Arg Asp Met Lys Ser Ala His Leu Leu Pro Glu His

1

5

10

<210> 739

<211> 18

30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de Integrina beta-3 de Homo Sapiens

35

<400> 739

# ES 2 806 268 T3

Cys Ala Pro Glu Ser Ile Glu Phe Pro Val Ser Glu Ala Arg Val Leu

1            5                10                15

5    Glu Asp

<210> 740

<211> 14

10   <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de interferón alfa 2 de Homo Sapiens

15

<400> 740

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr

1            5                10

20

<210> 741

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo de interferón alfa A de Homo Sapiens

<400> 741

30

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

1            5                10

<210> 742

35   <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de interferón beta de Homo Sapiens

5

<400> 742

His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr

1 5 10

10

<210> 743

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de interferón-alfa 2 de Homo Sapiens

<400> 743

20

Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser

1 5 10

<210> 744

25

<211> 37

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30

<223> Epítipo del precursor de polipéptido amiloide de islotes de Homo Sapiens

<400> 744

Met Gly Ile Leu Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala

35

1 5 10 15

# ES 2 806 268 T3

Leu Asn His Leu Lys Ala Thr Pro Ile Glu Ser His Gln Val Glu Lys

20 25 30

Arg Lys Cys Asn Thr

5 35

<210> 745

<211> 14

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de Kappa-caseína de Bos taurus

15 <400> 745

Ala Lys Tyr Ile Pro Ile Gln Tyr Val Leu Ser Arg Tyr Pro

1 5 10

20 <210> 746

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de antígeno Ku de Homo Sapiens

<400> 746

30 Arg Gly Asp Gly Pro Phe Arg Leu Gly Gly

1 5 10

<210> 747

<211> 15

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de receptor 2 de leucotrieno B4 de Homo Sapiens

5 <400> 747

Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp Gly

1 5 10 15

10 <210> 748

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo de histona H1e hepática de Homo Sapiens

<400> 748

20 Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Pro Lys Lys

1 5 10

<210> 749

<211> 23

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína Lupus La de Homo Sapiens

30

<400> 749

Ala Gln Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Val Gln Phe Gln Gly Lys Lys

1 5 10 15

35

Thr Lys Phe Ala Ser Asp Asp

20

<210> 750

<211> 30

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína del gen 3 de activación de linfocitos de Homo Sapiens

10

<400> 750

Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His

1            5            10            15

15

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr

          20            25            30

<210> 751

20 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de receptor colinérgico muscarínico m3 de Homo Sapiens

<400> 751

Glu Pro Thr Ile Thr Phe Gly Thr Ala Ile

30 1            5            10

<210> 752

<211> 20

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo del precursor de alergeno principal Alt a 1 de *Alternaria alternata*

<400> 752

5

Ala Asp Pro Val Thr Thr Glu Gly Asp Tyr Val Val Lys Ile Ser Glu

1            5                    10                    15

Phe Tyr Gly Arg

10            20

<210> 753

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alergeno principal Ani s 1 de *Anisakis simplex*

20 <400> 753

Cys Lys Met Pro Asp Arg Gly Ala Cys Ala Leu Gly Lys Lys Pro

1            5                    10                    15

25 <210> 754

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de alergeno principal Asp f 1 de *Aspergillus fumigatus*

<400> 754

35 Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg Tyr

1            5                    10

<210> 755

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno principal Asp f 2 de Aspergillus fumigatus

10 <400> 755

Ala His Ile Leu Arg Trp Gly Asn Glu Ser

1            5            10

15 <210> 756

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de alergeno principal de beta-lactoglobulina de Bos taurus

<400> 756

25 Leu Gln Lys Trp Glu Asn Asp Glu Cys Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala

1            5            10            15

Glu Lys Thr Lys

20

30

<210> 757

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

## ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor de cadena 1 de polipéptido de alérgeno principal I de Felis catus

<400> 757

5

Asp Ala Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser

1            5            10

<210> 758

10 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo del precursor de cadena 2 de polipéptido de alérgeno principal I de Felis catus

<400> 758

Glu Pro Glu Arg Thr Ala Met Lys Lys Ile Gln Asp Cys Tyr

20 1            5            10

<210> 759

<211> 11

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de cadena 1 de polipéptido de alérgeno principal I de Felis catus

30 <400> 759

Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu Cys

1            5            10

35 <210> 760

<211> 29

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> alergen principal Tur c1 de Turbo cornutus - Epitopo de Turbo cornutus

<400> 760

Leu Glu Asp Glu Leu Leu Ala Glu Lys Glu Lys Tyr Lys Ala Ile Ser

10 1 5 10 15

Asp Glu Leu Asp Gln Thr Phe Ala Glu Leu Ala Gly Tyr

20 25

15 <210> 761

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epitopo de alergen principal del polvo dom3stico de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 761

25 Leu Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val

1 5 10 15

Asp Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His

20 25

30

<210> 762

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del alérgeno principal de látex Hev b 5 de Hevea brasiliensis

<400> 762

5 Ala Pro Pro Ala Ser Glu Gln Glu Thr  
1 5

<210> 763

<211> 43

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal de materia fecal de ácaros Der p 1 de Dermatophagoides pteronyssinus

15 Epítopo de

<400> 763

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile

20 1 5 10 15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg Glu

20 25 30

25 Ala Leu Ala Gln Pro Gln Arg Tyr Cys Arg His

35 40

<210> 764

<211> 12

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del alérgeno principal del polen de Olea europaea

35

<400> 764

Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu

1 5 10

5 <210> 765

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo del alergeno principal Bet v 1-A del polen de Betula pendula

<400> 765

15 Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala

1 5 10

<210> 766

<211> 11

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno principal Cha o 1 del polen de Chamaecyparis obtusa

25

<400> 766

Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly

1 5 10

30

<210> 767

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo de alergeno principal Cor a 1 de polen de Corylus avellana

<400> 767

5 Tyr Val Leu Asp Gly Asp Lys Leu Leu Pro Lys Val Ala Pro Gln Ala  
1 5 10 15

Leu

10

<210> 768

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergeno principal Hol I 1 de polen de Holcus lanatus

<400> 768

20

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

Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp

25

20

25

<210> 769

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de alergeno principal Jun a 1 de polen de Juniperus ashei

35

<400> 769

ES 2 806 268 T3

Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro Asn Ala Gly Gln Arg

1 5 10

5 <210> 770

<211> 34

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de alérgeno principal Ole e 1 de polén de Olea europaea

<400> 770

15 Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp Val Lys

1 5 10 15

Pro Ser Leu Lys Phe Ile Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg Thr

20 25 30

20

Val Asn

<210> 771

25 <211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítipo de mal d 3 de Malus x domestica

<400> 771

Arg Thr Thr Ala Asp Arg Gln Thr Ala

35 1 5

<210> 772

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de proteína MBP de Homo Sapiens

<400> 772

10

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg

1            5            10            15

<210> 773

15

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de isoforma CRA a, receptor 1 de la hormona concentradora de melanina de Homo Sapiens

<400> 773

Ala Glu His Ala Ser Arg Met Ser Val Leu Arg Ala Lys Pro Met Ser

25

1            5            10            15

Asn Ser Gln Arg Leu Leu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Pro Pro

20            25            30

30

<210> 774

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína Pmel 17 de melanocitos de Homo Sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 774

Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr Pro Gly Gln Ala Pro

5 1 5 10 15

<210> 775

<211> 6

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de HLA-DRB1 de MHC de clase II de Homo Sapiens

15 <400> 775

Glu Gln Arg Arg Ala Ala

1 5

20 <210> 776

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítoto de HLA-DR1-beta de MHC de Homo Sapiens

<400> 776

30 Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln

1 5 10 15

Arg Arg Ala Ala

20

35

<210> 777

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de alérgeno Blo t 5 de ácaro de *Blomia tropicalis*

<400> 777

10 Glu Glu Ala Gln Thr Leu Ser Lys Ile Leu Leu Lys Asp Leu Lys Glu

1            5            10            15

<210> 778

<211> 5

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alérgeno Der f 2 del grupo 2 de ácaros de *Dermatophagoides farinae*

20

<400> 778

Asp Pro Cys Ile Ile

1            5

25

<210> 779

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo del precursor del alérgeno Der p 2 del grupo 2 de ácaros de *Dermatophagoides pteronyssinus*

<400> 779

35

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 780

<211> 33

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor del alergeno Lep d 2 del grupo 2 de ácaros de *Lepidoglyphus destructor*

10

<400> 780

Ala Ala Asn Gln Asp Thr Ala Lys Val Thr Ile Lys Val Leu Ala Lys

1 5 10 15

15

Val Ala Gly Thr Thr Ile Gln Val Pro Gly Leu Glu Thr Asp Gly Cys

20 25 30

Lys

20

<210> 781

<211> 6

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de inhibidor de alfa-amilasa monomérica de *Triticum aestivum*

30 <400> 781

Ala Ala Ser Val Pro Glu

1 5

35 <210> 782

<211> 21

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de receptor M1 muscarínico de acetilcolina de Homo Sapiens

<400> 782

Gln Tyr Leu Val Gly Glu Arg Thr Val Leu Ala Gly Gln Cys Tyr Ile

10 1 5 10 15

Gln Phe Leu Ser Gln

20

15 <210> 783

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de glicoproteína asociada a mielina de Homo Sapiens

<400> 783

25 Asp Ser Tyr Thr Leu Thr Glu Glu Leu Ala Tyr Ala Glu Ile Arg Val

1 5 10 15

Lys

30

<210> 784

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítopo de proteína básica de mielina de Homo Sapiens

<400> 784

5 Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys

1 5 10

<210> 785

<211> 26

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glucoproteína de oligodendrocitos de mielina de Homo Sapiens

15

<400> 785

Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly

1 5 10 15

20

Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Leu Gly Trp

20 25

<210> 786

25 <211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

30 <223> Epítopo del precursor de isoforma alfa6 de glucoproteína de oligodendrocitos de mielina de Homo Sapiens

<400> 786

35 His Arg Thr Phe Glu

1 5

<210> 787

<211> 5

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína proteolípido de mielina de Homo Sapiens

10 <400> 787

Ala Asp Ala Arg Met

1        5

15 <210> 788

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor de glucoproteína asociada a mielina de Homo Sapiens

<400> 788

25 Gly His Trp Gly Ala Trp Met Pro Ser Ser Ile Ser Ala Phe Glu Gly

1        5            10            15

Thr Cys Val Ser Ile

20

30

<210> 789

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

# ES 2 806 268 T3

<223> Epítipo del precursor de glucoproteína de oligodendrocitos de mielina de Homo Sapiens

<400> 789

5

Gly Gln Phe Arg Val Ile Gly Pro Arg His Pro Ile Arg Ala Leu Val

1            5            10            15

Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile

10            20            25

<210> 790

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de Mieloblastina de Homo Sapiens

20 <400> 790

Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala

1            5

25 <210> 791

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de Mieloperoxidasa de Homo Sapiens

<400> 791

35 Gly Ser Ala Ser Pro Met Glu Leu Leu Ser

1            5            10

<210> 792

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de miosina-11 de Homo Sapiens

10 <400> 792

Ala Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Thr Leu Asp Ser Thr Ala Thr Gln

1            5            10            15

15 Gln Glu Leu Arg

20

<210> 793

<211> 8

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de polipéptido pesado de neurofilamento (NF-H) (proteína de triplete H de neurofilamento) (proteína de neurofilamento de 200 kDa) de Homo Sapiens

<400> 793

30 Ala Lys Ser Pro Glu Lys Ala Lys

1            5

<210> 794

<211> 16

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de subunidad alfa de AChR, subunidad alfa de receptor nicotínico de acetilcolina de Homo Sapiens

5 <400> 794

Glu Val Asn Gln Ile Val Thr Thr Asn Val Arg Leu Lys Gln Gln Trp

1 5 10 15

10 <210> 795

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de proteína HMG-17 cromosómica no histona de Homo Sapiens

<400> 795

20 Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala

1 5 10

<210> 796

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína 1 de transferencia de lípidos no específica de Prunus armeniaca

30

<400> 796

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu

1 5

35

<210> 797

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítoto de proteína 1 de transferencia de lípidos no específica (LTP 1) (alergeno principal Pru ar 3) de Prunus armeniaca

<400> 797

10

Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Arg Thr Ala Cys Asn Cys Leu

1            5                    10                    15

<210> 798

15 <211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20 <223> Epítoto de proteína 1 de transferencia de lípidos no específica (LTP 1) (alergeno principal Pru d 3) de Prunus domestica

<400> 798

25

Leu Ala Arg Thr Thr Ala Asp Arg Arg Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys

1            5                    10                    15

Gln Leu

30

<210> 799

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

## ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto de proteína de transferencia de lípidos no específica (LTP) (de alergen Mal d 3) de Malus x domestica

<400> 799

5

Ala Asp Arg Gln Thr Ala Cys Asn Cys Leu Lys Asn Leu Ala Gly

1        5            10            15

<210> 800

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítoto de receptor NMDA subunidad NR2 de Homo Sapiens

<400> 800

Asp Trp Glu Tyr Ser Val Trp Leu Ser Asn

20 1        5            10

<210> 801

<211> 8

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de isoforma 1 de autoantígeno nuclear Sp-100 de Homo Sapiens

30 <400> 801

Glu Val Phe Ile Ser Ala Pro Arg

1        5

35 <210> 802

<211> 12

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de proteína Ole e 1 de Olea europaea

<400> 802

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His

10 1 5 10

<210> 803

<211> 25

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína Ole e 1.0102 de Olea europaea

20 <400> 803

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln

1 5 10 15

25 Val Tyr Cys Asp Thr Cys Arg Ala Gly

20 25

<210> 804

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de almacenamiento de omega gliadina de Triticum aestivum

35

<400> 804

ES 2 806 268 T3

Gln Gln Pro Gln Gln Ser Phe Pro Gln Gln

1 5 10

5 <210> 805

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de omega-5 gliadina de *Triticum aestivum*

<400> 805

15 Gln Gln Phe His Gln Gln Gln

1 5

<210> 806

<211> 35

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de orizina de *Aspergillus fumigatus*

25

<400> 806

Ala Ser Asn Thr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Asn Ala Leu Thr Val Ala

1 5 10 15

30

Ala Ile Asn Lys Ser Asn Ala Arg Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser

20 25 30

Val Val Asp

35 35

<210> 807

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de ovoalbúmina de Gallus gallus

<400> 807

10

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys

1            5

<210> 808

15

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de ovomucoide de Gallus gallus

<400> 808

Cys Asn Phe Cys Asn Ala Val Val Glu Ser

25

1            5                    10

<210> 809

<211> 14

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de ovomucoide de Gallus gallus

35

<400> 809

# ES 2 806 268 T3

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys

1 5 10

<210> 810

5 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítipo del precursor de tior proteasa probable P34 de Glycine max

<400> 810

Ala Ser Trp Asp Trp Arg Lys Lys Gly Val

15 1 5 10

<210> 811

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Gly m 1; tior proteasa probable P34 de Glycine max

25 <400> 811

Pro Gln Glu Phe Ser Lys Lys Thr Tyr Gln

1 5 10

30 <210> 812

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítipo de autoantígeno p70 de Homo sapiens

<400> 812

Glu Ala Leu Thr Lys His Phe Gln Asp

5 1 5

<210> 813

<211> 20

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína PADI-H de Homo Sapiens

15 <400> 813

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

1 5 10 15

20 Tyr Gly Pro Lys

20

<210> 814

<211> 9

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Par j de Parietaria judaica

30

<400> 814

Gly Thr Ser Ser Cys Arg Leu Val Pro

1 5

35

<210> 815

<211> 47

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítipo de Paramiosina de *Blomia tropicalis*

<400> 815

10 Glu Lys Leu Arg Asp Gln Lys Glu Ala Leu Ala Arg Glu Asn Lys Lys

1 5 10 15

Leu Ala Asp Asp Leu Ala Glu Ala Lys Ser Gln Leu Asn Asp Ala His

20 25 30

15

Arg Arg Ile His Glu Gln Glu Ile Glu Ile Lys Arg Leu Glu Asn

35 40 45

<210> 816

20 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de Parvalbumina beta de *Gadus morhua callarias*

<400> 816

Ala Ala Glu Ala Ala Cys Phe Lys

30 1 5

<210> 817

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de parvalbumina tipo 1 de Salmo salar

<400> 817

5

Ala Asp Ile Lys Thr Ala Leu Glu Ala Arg Lys Ala Ala Asp Thr

1        5            10            15

<210> 818

10 <211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo del precursor de proteína relacionada con patogénesis de Juniperus ashei

<400> 818

Ala Asp Ile Asn Ala Val Cys Pro Ser Glu Leu Lys

20 1        5            10

<210> 819

<211> 12

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de pectata liasa de Nicotiana tabacum

30 <400> 819

Ala Tyr Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Asp Gln Arg

1        5            10

35 <210> 820

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de pectata liasa 2 grupo AAA de Musa acuminata

<400> 820

Ala Phe Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg

10 1 5 10

<210> 821

<211> 15

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno de Pen a 1 de Farfantepenaeus aztecus

20 <400> 821

Ala Asn Ile Gln Leu Val Glu Lys Asp Lys Ala Leu Ser Asn Ala

1 5 10 15

25 <210> 822

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo del precursor de peptidasa 1 (alergeno principal de materia fecal de alergeno Der p 1) (de alergeno Der p l) de Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 822

35

Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly Ile

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Val Asn Lys Ile Arg Glu

20            25            30

5

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val

35            40

<210> 823

10 <211> 3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de proteína 1 de material pericentriolar de Homo Sapiens

<400> 823

Lys Asp Cys

20 1

<210> 824

<211> 20

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de Periplakina de Homo Sapiens

30 <400> 824

Ile His Asp Arg Lys Ser Gly Lys Lys Phe Ser Ile Glu Glu Ala Leu

1            5            10            15

35 Gln Ser Gly Arg

20

<210> 825

<211> 45

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de fosfolipasa A2 de Apis mellifera

10 <400> 825

Leu Ile Asp Thr Lys Cys Tyr Lys Leu Glu His Pro Val Thr Gly Cys

1            5            10            15

15 Gly Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser

          20            25            30

Lys Pro Lys Val Tyr Gln Trp Phe Asp Leu Arg Lys Tyr

          35            40            45

20

<210> 826

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo del precursor de Pilosulina-1 (alergeno principal Myr p 1)

(Myr p I) de Myrmecia pilosula

30 <400> 826

Lys Glu Ala Ile Pro Met Ala Val Glu Met Ala Lys Ser Gln

1            5            10

35 <210> 827

<211> 8

## ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo del precursor de inhibidor de proteasa C1 del plasma de Homo Sapiens

<400> 827

Ala Ser Ala Ile Ser Val Ala Arg

10 1 5

<210> 828

<211> 6

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de glucoproteína IIIa de plaquetas de Homo Sapiens

20 <400> 828

Arg Ala Arg Ala Lys Trp

1 5

25 <210> 829

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de isoforma CRA\_b, que contiene el dominio 1 de plexina de Homo Sapiens

<400> 829

35 Asn Cys Ser Trp Cys His Val Leu Gln Arg Cys Ser

1 5 10

<210> 830

<211> 15

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína nucleolar PM/Scl 100kD de Homo Sapiens

10 <400> 830

Cys Ile Ala Ala Lys Lys Ile Lys Gln Ser Val Gly Asn Lys Ser

1            5                    10                    15

15 <210> 831

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de Bet v 4 de Polcalcina de Betula pendula

<400> 831

25 Phe Gly Arg Ala Asn Arg Gly Leu

1            5

<210> 832

<211> 36

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de Phl p 7 de Polcalcina (alergeno de polen que se une a calcio Phl p 7) (P7) de Phleum pratense

35

<400> 832

ES 2 806 268 T3

Ala Asp Asp Met Glu Arg Ile Phe Lys Arg Phe Asp Thr Asn Gly Asp

1 5 10 15

5 Gly Lys Ile Ser Leu Ser Glu Leu Thr Asp Ala Leu Arg Thr Leu Gly

20 25 30

Ser Thr Ser Ala

35

10

<210> 833

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítopo de alergeneno del polen de Lolium perenne

<400> 833

20

Glu Gly Gly Thr Lys Ser Glu Val Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp

1 5 10 15

Lys Ala Asp Thr Ser Tyr Ser Ala Lys

25

20

25

<210> 834

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeneno Amb a 1.4 de polen de Ambrosia artemisiifolia

35

<400> 834

ES 2 806 268 T3

Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg

1 5 10

<210> 835

5 <211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo del precursor de alergeno Amb a 2 de polen de Ambrosia artemisiifolia

<400> 835

Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe

15 1 5

<210> 836

<211> 15

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno Amb a 3 de polen de Ambrosia artemisiifolia var. elatior

25 <400> 836

Cys Asp Ile Lys Asp Pro Ile Arg Leu Glu Pro Gly Gly Pro Asp

1 5 10 15

30 <210> 837

<211> 31

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítopo de alergeno del polen Bet v 1 de Betula pendula

ES 2 806 268 T3

<400> 837

Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu Thr Leu Leu

5 1 5 10 15

Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser Asp Ala Tyr Asn

20 25 30

10 <210> 838

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno del polen KBG 60 de Poa pratensis

<400> 838

20 Ala Ala Asn Lys Tyr Lys Thr Phe Val Ala Thr Phe Gly Ala Ala Ser

1 5 10 15

Asn Lys Ala Phe

20

25

<210> 839

<211> 25

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de alergeno Lol p 2-A (Lol p II-A) de polen de Lolium perenne

<400> 839

35

Glu Lys Gly Met Arg Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Ala Asp Phe

# ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Lys Val Gly Thr Thr Tyr Lys Pro Glu

          20            25

5

<210> 840

<211> 27

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítopo de alergeno Lol p 3 (Lol p III) de polen de Lolium perenne

<400> 840

15

Lys Gly Gly Met Lys Asn Val Phe Asp Glu Val Ile Pro Thr Ala Phe

1            5            10            15

Thr Val Gly Lys Thr Tyr Thr Pro Glu Tyr Asn

20

          20            25

<210> 841

<211> 12

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor del alergeno Lol p VA de polen de Lolium perenne

30

<400> 841

Ala Ala Glu Gly Ala Thr Pro Glu Ala Lys Tyr Asp

1            5            10

35

<210> 842

<211> 15

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo del precursor del alergeno Phl p1 de polen de Phleum pratense

<400> 842

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala Met

10 1 5 10 15

<210> 843

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de alergeno Phl p 11 de polen de Zea mays

20 <400> 843

Arg Asp Arg Ala Arg Val Pro Leu

1 5

25 <210> 844

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de alergeno Phl pl de polen de Phleum pratense

<400> 844

35 Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala

1 5 10

ES 2 806 268 T3

<210> 845

<211> 20

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de poligalacturonasa de *Cryptomeria japonica*

10 <400> 845

Gly Gln Cys Lys Trp Val Asn Gly Arg Glu Ile Cys Asn Asp Arg Asp

1            5                    10                    15

15 Arg Pro Thr Ala

20

<210> 846

<211> 30

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína de transferencia de lípidos no específica probable de *Parietaria judaica*

25

<400> 846

Gln Glu Thr Cys Gly Thr Met Val Arg Ala Leu Met Pro Cys Leu Pro

1            5                    10                    15

30

Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys

20                    25                    30

<210> 847

35 <211> 10

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de transferencia de lípidos 2 no específica probable de Parietaria judaica

5

<400> 847

Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Asp Ile Lys

1 5 10

10

<210> 848

<211> 30

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos 2 no específica probable de Parietaria judaica

<400> 848

20

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

1 5 10 15

Val Lys Gly Glu Glu Lys Glu Pro Ser Lys Glu Cys Cys Ser

25

20 25 30

<210> 849

<211> 12

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de pectata liasa P59 Probable de Solanum lycopersicum

35

<400> 849

Ala Phe Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Ile Gln Arg

1 5 10

<210> 850

5 <211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítoto de profilagrina de Homo sapiens

<400> 850

Gly Gly Gln Gly Ser Arg His Gln Gln Ala Arg

15 1 5 10

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

20 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de profilina de Cucumis melo

25 <400> 851

Ala Phe Arg Leu Glu Glu Ile Ala Ala Ile

1 5 10

30 <210> 852

<211> 56

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35 <220>

<223> Epítoto de Profilina-1 de Glycine max

<400> 852

Trp Ala Gln Ser Thr Asp Phe Pro Gln Phe Lys Pro Glu Glu Ile Thr

5 1 5 10 15

Ala Ile Met Asn Asp Phe Asn Glu Pro Gly Ser Leu Ala Pro Thr Gly

20 25 30

10 Leu Tyr Leu Gly Gly Thr Lys Tyr Met Val Ile Gln Gly Glu Pro Gly

35 40 45

Ala Val Ile Arg Gly Lys Lys Gly

50 55

15

<210> 853

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo del precursor de Pro-heveina de Hevea brasiliensis

<400> 853

25

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu

1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln Trp Gly Trp Cys Gly Ser Thr Asp Glu Tyr Cys Ser

30 20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp

35 40

35 <210> 854

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de antígeno nuclear de células proliferativas de Homo sapiens

<400> 854

Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asp Glu Glu Gly Ser

10 1 5 10 15

<210> 855

<211> 9

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína 2 transmembrana rica en prolina de Homo sapiens

20 <400> 855

His Ser Glu Ala Glu Thr Gly Pro Pro

1 5

25 <210> 856

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de isoforma CRA\_a (PA28 gamma; Ki)de subunidad 3 de activador de proteasoma(prosoma, macropaina) de Homo sapiens

<400> 856

35

Leu Asp Gly Pro Thr Tyr Lys Arg Arg Leu Asp Glu Cys Glu Glu

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

<210> 857

<211> 13

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de autoantígeno similar a proteína tirosina fosfatasa de Homo sapiens

10

<400> 857

Gly Ala His Gly Asp Thr Thr Pro Glu Tyr Gln Asp Leu

1 5 10

15

<210> 858

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de proteína-arginina desiminasa tipo 4 de Homo sapiens

<400> 858

25

Ala Phe Phe Pro Asn Met Val Asn Met Leu Val Leu Gly Lys His Leu

1 5 10 15

Gly Ile Pro Lys

30

20

<210> 859

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteinasa 3 de Homo sapiens

<400> 859

5

Cys Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu

1 5 10 15

<210> 860

10 <211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de pru p 1 de Prunus persica

<400> 860

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys

20 1 5 10

<210> 861

<211> 15

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de prunina 1 de Prunus dulcis

30 <400> 861

Glu Glu Ser Gln Gln Ser Ser Gln Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln

1 5 10 15

35 <210> 862

<211> 15

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de prunina 2 de Prunus dulcis

<400> 862

Asp Ser Gln Pro Gln Gln Phe Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

10 1 5 10 15

<210> 863

<211> 11

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de alérgeno Cup a 1 putativo de Hesperocyparis arizonica

20 <400> 863

Trp Arg Phe Thr Arg Asp Ala Phe Thr Asn Gly

1 5 10

25 <210> 864

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de secuencia endógena relacionada con HTLV-1 putativo (p25) de Homo sapiens

<400> 864

35 Pro Thr Arg Ala Pro Ser Gly Pro Arg Pro Pro

1 5 10

<210> 865

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de polipéptido E de ribonucleoproteína nuclear pequeña putativa similar a proteína 1 de Homo sapiens

10 <400> 865

Glu Ile His Ser Lys Thr Lys Ser

1            5

15 <210> 866

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo del precursor de receptor de tirosina-proteína quinasa erbB-2 de Homo sapiens

<400> 866

25 Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln

1            5            10            15

Pro Glu

30

<210> 867

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

ES 2 806 268 T3

<223> Epítopo del precursor de tirosina-proteína fosfatasa similar a N tipo receptor de Homo Sapiens

<400> 867

5 Lys Glu Arg Leu Ala Ala Leu Gly Pro Glu Gly Ala His

1 5 10

<210> 868

<211> 11

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de cadena pesada de IgG2 recombinante de Homo sapiens

15

<400> 868

Glu Pro Gln Val Val Thr Leu Pro Pro Ser Arg

1 5 10

20

<210> 869

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítopo de subunidad de 32 kDa de replicación de proteína A de Homo sapiens

<400> 869

30

Arg Ser Phe Gln Asn Lys Lys Ser Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Pro

1 5 10 15

Leu Glu Asp Met

35 20

<210> 870

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo del precursor de ribonucleasa mitogolina de *Aspergillus fumigatus*

<400> 870

10

Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr

1            5            10

<210> 871

15

<211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de proteína L7 ribosomal de *Homo sapiens*

<400> 871

Glu Leu Lys Ile Lys Arg Leu Arg Lys Lys Phe Ala Gln Lys Met Leu

25

1            5            10            15

Arg Lys Ala Arg Arg Lys Leu

20

30

<210> 872

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de proteína P2 ribosomal de *Homo sapiens*

<400> 872

Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

5 1 5 10

<210> 873

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de pectata liasa relacionada con ripenina de Mangifera indica

15 <400> 873

Ala Tyr Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg

1 5 10

20 <210> 874

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de isoform CRA\_c, autoantigénico (hnRNP-asociado con homólogo amarillo letal (ratón)), proteína de unión a ARN de Homo sapiens

<400> 874

30

Gly Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Ser

35 20

<210> 875

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína Ro de Homo sapiens

<400> 875

10

Asp Gly Tyr Val Trp Gln Val Thr Asp Met Asn Arg Leu His Arg Phe

1            5            10            15

Leu Cys Phe Gly Ser

15

20

<210> 876

<211> 10

<212> PRT

20

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de la proteína del factor de elongación del caucho de Hevea brasiliensis

25

<400> 876

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln

1            5            10

30

<210> 877

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de S-arrestina de Homo Sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 877

Phe Leu Gly Glu Leu Thr Ser Ser Glu Val Ala Thr Glu Val

5 1 5 10

<210> 878

<211> 15

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de almacenamiento de las semillas de Juglans regia

15 <400> 878

Asp Asp Asn Gly Leu Glu Glu Thr Ile Cys Thr Leu Arg Leu Arg

1 5 10 15

20 <210> 879

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de proteína de almacenamiento de las semillas SSP2 de Arachis hypogaea

<400> 879

30 Cys Gly Leu Arg Ala Pro Gln Arg Cys Asp Leu Asp Val Glu Ser

1 5 10 15

<210> 880

<211> 8

35 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de miembro 3, clado B (ovoalbúmina), inhibidor de serina (o cisteína) proteínasa de Gallus gallus

5 <400> 880

Arg Pro Asn Ala Thr Tyr Ser Leu

1 5

10 <210> 881

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15 <220>

<223> Epítipo de seroalbúmina de Gallus gallus

<400> 881

20 Gln Ser Arg Ala Thr Leu Gly Ile

1 5

<210> 882

<211> 17

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de seroalbúmina de Bos taurus

30

<400> 882

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu

1 5 10 15

35

Cys

<210> 883

<211> 8

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

10

<400> 883

Pro Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro

1 5

15

<210> 884

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína B' nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 884

25

Pro Pro Pro Gly Met Arg Gly Pro

1 5

<210> 885

30 <211> 24

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítipo de polipéptido de ribonucleoproteína D1 nuclear pequeña de Homo sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 885

Lys Met Thr Leu Lys Asn Arg Glu Pro Val Gln Leu Glu Thr Leu Ser

1 5 10 15

5

Ile Arg Gly Asn Arg Ile Arg Tyr

20

<210> 886

10 <211> 23

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítopo de isoforma 1 de ribonucleoproteína D2 nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 886

Gly Lys Lys Lys Ser Lys Pro Val Asn Lys Asp Arg Tyr Ile Ser Lys

20 1 5 10 15

Met Phe Leu Arg Gly Asp Ser

20

25 <210> 887

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítopo de ribonucleoproteína F nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 887

35 Glu Glu Glu Glu Asp Gly Glu Met

1 5

<210> 888

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de ribonucleoproteína G nuclear pequeña de Homo sapiens

10 <400> 888

Trp Ser Lys Ala His Pro Pro Glu

1 5

15 <210> 889

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de polipéptido A de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 889

25 Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys

1 5

<210> 890

<211> 7

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de polipéptido B de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

35

<400> 890

ES 2 806 268 T3

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro

1 5

5 <210> 891

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de isoforma B de polipéptido B/B' de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 891

15 Met Gly Arg Gly Ala Pro Pro Pro Gly Met Met Gly

1 5 10

<210> 892

<211> 7

20 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma CRA\_b, polipéptido C de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

25

<400> 892

Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro

30 1 5

<210> 893

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítoto de polipéptido D3 de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 893

5

Ala Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Met Gly Arg Gly Asn Ile Phe

1 5 10 15

<210> 894

10

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítoto de variante de polipéptido N de ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 894

Val Gly Arg Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ile Met Ala

20

1 5 10

<210> 895

<211> 23

<212> PRT

25

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítoto de ribonucleoproteína Sm D1 nuclear pequeña de Homo sapiens

30

<400> 895

Gly Arg Gly Arg

1 5 10 15

35

Gly Arg Gly Gly Pro Arg Arg

20

<210> 896

<211> 8

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína Sm D2 nuclear pequeña de Homo sapiens

10 <400> 896

Glu Glu Leu Gln Lys Arg Glu Glu

1 5

15 <210> 897

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítipo de proteínas B y B' asociadas a ribonucleoproteína nuclear pequeña de Homo sapiens

<400> 897

25 Arg Gly Val Gly Gly Pro Ser Gln

1 5

<210> 898

<211> 10

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de partículas pequeñas del caucho de Hevea brasiliensis

35

<400> 898

Ala Glu Glu Val Glu Glu Glu Arg Leu Lys

1 5 10

5 <210> 899

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de Smoothelina de Homo sapiens

<400> 899

15 Gly Ser Thr Met Met Gln Thr Lys Thr Phe Ser Ser Ser Ser Ser Ser

1 5 10 15

Lys Lys Met Gly

20

20

<210> 900

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo de polipéptido B de snRNP de Homo sapiens

<400> 900

30

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro Met Gly Pro Met Gly Ile Pro Pro

1 5 10 15

<210> 901

35 <211> 14

<212> PRT

# ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma CRA\_e, no eritrocítica 1 (alfa-fodrina), espectrina, alfa de Homo sapiens

5

<400> 901

Phe Gln Phe Phe Gln Arg Asp Ala Glu Glu Leu Glu Lys Trp

1            5                    10

10

<210> 902

<211> 43

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

15

<220>

<223> Epítipo de esteroide 17-alfa-hidroxilasa/17,20 liasa de Homo sapiens

<400> 902

20

Glu Val Pro Asp Asp Gly Gln Leu Pro Ser Leu Glu Gly Ile Pro Lys

1            5                    10                    15

Val Val Phe Leu Ile Asp Ser Phe Lys Val Lys Ile Lys Val Arg Gln

25

20                    25                    30

Ala Trp Arg Glu Ala Gln Ala Glu Gly Ser Thr

35                    40

30

<210> 903

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítipo de Sucrasae-isomaltasa intestinal de Homo sapiens

<400> 903

Asp Phe Thr Tyr Asp Gln Val Ala Phe Asn Gly Leu Pro Gln Phe

5 1 5 10 15

<210> 904

<211> 12

<212> PRT

10 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del precursor de proteína básica Sugi de *Cryptomeria japonica*

15 <400> 904

Asp Ala Leu Thr Leu Arg Thr Ala Thr Asn Ile Trp

1 5 10

20 <210> 905

<211> 48

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25 <220>

<223> Epítipo de superóxido dismutasa de *Aspergillus fumigatus*

<400> 905

30 Tyr Thr Leu Pro Pro Leu Pro Tyr Pro Tyr Asp Ala Leu Gln Pro Tyr

1 5 10 15

Ile Ser Gln Gln Ile Met Glu Leu His His Lys Lys His His Gln Thr

20 25 30

35

Tyr Val Asn Gly Leu Asn Ala Ala Leu Glu Ala Gln Lys Lys Ala Ala

ES 2 806 268 T3

35 40 45

<210> 906

<211> 11

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de receptor beta variable 20 de células T de Homo sapiens

10

<400> 906

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe

1 5 10

15

<210> 907

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20

<220>

<223> Epítipo de receptor beta variable 5 de células T de Homo sapiens

<400> 907

25

Ala Leu Gly Gln Gly Pro Gln Phe Ile Phe Gln Tyr Tyr Glu Glu Glu

1 5 10 15

Glu Arg

30

<210> 908

<211> 15

<212> PRT

35 <213> Secuencia artificial

# ES 2 806 268 T3

<220>

<223> Epítipo de proteína 1 de unión a Tax1 de Homo sapiens

<400> 908

5

Glu Phe Lys Lys Arg Phe Ser Asp Ala Thr Ser Lys Ala His Gln

1 5 10 15

<210> 909

10 <211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

15 <223> Epítipo de cadena beta de receptor de células T de Homo sapiens

<400> 909

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu

20 1 5 10 15

<210> 910

<211> 16

<212> PRT

25 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de región C de cadena beta de receptor de células T de Homo sapiens

30 <400> 910

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

1 5 10 15

35 <210> 911

<211> 16

ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de YT35 de región V de cadena beta de receptor de células T de Homo sapiens

<400> 911

10 Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr

1 5 10 15

<210> 912

<211> 10

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor (V1-D-J-C) de cadena beta de receptor de células T de Homo sapiens

20

<400> 912

Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val Tyr

1 5 10

25

<210> 913

<211> 21

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30

<220>

<223> Epítopo de TCR V-beta 6.1 de Homo sapiens

<400> 913

35

Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala

ES 2 806 268 T3

1            5            10            15

Ala Asp Asp Ser Gly

20

5

<210> 914

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de TCR V-beta 6.3 de Homo sapiens

<400> 914

15

Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Phe

1            5            10

<210> 915

20

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo de tiroglobulina de Homo sapiens

<400> 915

Pro Pro Ala Arg Ala Leu Lys Arg Ser Leu Trp Val Glu Val Asp Leu

30

1            5            10            15

Leu Ile Gly Ser

20

35

<210> 916

<211> 19

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítopo de peroxidasa tiroidea de Homo sapiens

<400> 916

Gly Leu Pro Arg Leu Glu Thr Pro Ala Asp Leu Ser Thr Ala Ile Ala

10 1 5 10 15

Ser Arg Ser

15 <210> 917

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de receptor de hormona estimuladora de tiroides de Homo sapiens

<400> 917

25 Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu

1 5 10 15

<210> 918

<211> 16

30 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de variante del receptor de hormona estimuladora de tiroides de Homo sapiens

35

<400> 918

ES 2 806 268 T3

Glu Glu Gln Glu Asp Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn

1 5 10 15

5 <210> 919

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10 <220>

<223> Epítipo de receptor de tirotopina de Homo sapiens

<400> 919

15 Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu Thr Leu Gln Ala Phe Asp

1 5 10 15

Ser His Tyr Asp

20

20

<210> 920

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

25

<220>

<223> Epítipo de transaldolasa 1 de Homo Sapiens

<400> 920

30

Ala Ala Ala Gln Met Pro Ala Tyr Gln Glu Leu Val Glu Glu Ala

1 5 10 15

<210> 921

35 <211> 20

<212> PRT

ES 2 806 268 T3

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo del alérgeno Tri r 2 de Trichophyton rubrum

5

<400> 921

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr

1 5 10 15

10

Lys Tyr Gly Leu

20

<210> 922

15

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

20

<223> Epítipo de isoforma CRA\_b, 6A que contiene repetición de trinucleótido de Homo sapiens

<400> 922

Ala Phe Leu Ser Val Asp His Leu Gly Gly Gly Gly Glu Ser Met

25

1 5 10 15

<210> 923

<211> 15

<212> PRT

30

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de isoforma CRA\_c, 6A que contiene repetición de trinucleótido de Homo sapiens

35

<400> 923

# ES 2 806 268 T3

Trp Gly Ser Ser Ser Val Gly Pro Gln Ala Leu Ser Lys Ser Gly

1 5 10 15

<210> 924

5 <211> 36

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

10 <223> Epítopo de 67 que contiene el motivo tripartito de Homo sapiens

<400> 924

Leu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Asp His Ala Asp Lys Leu Ser

15 1 5 10 15

Leu Tyr Ser Glu Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Thr Pro Ser Leu

20 25 30

20 Lys Ser Pro Asn

35

<210> 925

<211> 10

25 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteínas de Triticum aestivum Triticum aestivum

30

<400> 925

Leu Pro Gln Gln Gln Ile Pro Gln Gln Pro

1 5 10

35

<210> 926

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

5 <220>

<223> Epítopo de tropomiosina de Penaeus

<400> 926

10 Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys

1 5

<210> 927

<211> 20

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína TSHR de Homo sapiens

20

<400> 927

Cys His Gln Glu Glu Asp Phe Arg Val Thr Cys Lys Asp Ile Gln Arg

1 5 10 15

25

Ile Pro Ser Leu

20

<210> 928

30 <211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

35 <223> Epítopo de cadena beta-6 de tubulina de Homo sapiens

ES 2 806 268 T3

<400> 928

Ala Ala Cys Asp Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala

1 5 10

5

<210> 929

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de miembro 6 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral de Homo sapiens

<400> 929

15

Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu

1 5 10

<210> 930

20

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25 <223> Epítipo de alfa 2 de colágeno de tipo 1 de Paralichthys olivaceus

<400> 930

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro

30

1 5 10 15

Ser Gly Pro Ser

20

35

<210> 931

<211> 10

## ES 2 806 268 T3

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo del precursor de proteína de transferencia de lípidos no específica tipo 1 de *Triticum aestivum*

<400> 931

Ala Arg Gly Thr Pro Leu Lys Cys Gly Val

10 1 5 10

<210> 932

<211> 5

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 70 kDa de *Homo sapiens*

20 <400> 932

Glu Arg Lys Arg Arg

1 5

25 <210> 933

<211> 26

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de A de ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 de *Homo sapiens*

<400> 933

35

Ala Gly Ala Ala Arg Asp Ala Leu Gln Gly Phe Lys Ile Thr Gln Asn

ES 2 806 268 T3

1 5 10 15

Asn Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys

20 25

5

<210> 934

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

10

<220>

<223> Epítipo de C de ribonucleoproteína nuclear pequeña U1 de Homo sapiens

<400> 934

15

Pro Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro

1 5

<210> 935

20

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

25

<223> Epítipo de alérgeno de reconocido por UA3 de Anisakis simplex

<400> 935

Met Cys Gln Cys Val Gln Lys Tyr Gly Thr Glu Phe Cys Lys Lys Arg

30

1 5 10 15

Leu Ala

35

<210> 936

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

5 <223> Epítipo de producto de proteína sin nombre de Homo sapiens

<400> 936

Ala Phe Gln Gln Gly Lys Ile Pro Pro

10 1 5

<210> 937

<211> 8

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítipo de proteína de almacenamiento de las semillas vicilina de Juglans nigra

20 <400> 937

Ser Phe Glu Asp Gln Gly Arg Arg

1 5

25 <210> 938

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

30 <220>

<223> Epítipo de proteína similar a vicilina de Anacardium occidentale

<400> 938

35 Ala Ile Met Gly Pro Pro Thr Lys Phe Ser Phe Ser Leu Phe Leu

1 5 10 15

<210> 939

<211> 10

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de proteína similar a vicilina de Juglans regia

10 <400> 939

Asp Gln Arg Ser Gln Glu Glu Arg Glu Arg

1            5            10

15 <210> 940

<211> 20

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

20 <220>

<223> Epítopo de Vimentina de Homo sapiens

<400> 940

25 Arg Leu Arg Ser Ser Val Pro Gly Val Arg Leu Leu Gln Asp Ser Val

1            5            10            15

Asp Phe Ser Leu

20

30

<210> 941

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

35

<220>

<223> Epítopo de factor de von Willebrand de Homo sapiens

<400> 941

5 His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu

1 5 10 15

<210> 942

<211> 45

10 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo del precursor de proteasa de escisión del factor de von Willebrand de Homo sapiens

15

<400> 942

Pro Ser His Phe Gln Gln Ser Cys Leu Gln Ala Leu Glu Pro Gln Ala

1 5 10 15

20

Val Ser Ser Tyr Leu Ser Pro Gly Ala Pro Leu Lys Gly Arg Pro Pro

20 25 30

Ser Pro Gly Phe Gln Arg Gln Arg Gln Arg Gln Arg Arg

25 35 40 45

<210> 943

<211> 15

<212> PRT

30 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Epítopo de proteína XRCC4 de Homo sapiens

35 <400> 943

Val Ser Lys Asp Asp Ser Ile Ile Ser Ser Leu Asp Val Thr Asp

1 5 10 15

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición para usar en un método que promueve una respuesta inmunitaria tolerogénica a un antígeno que de otro modo causaría una respuesta inmunitaria no deseada cuando se administra a un sujeto, en donde:
- 5 (a) la composición comprende nanoportadores sintéticos acoplados a: rapamicina o un análogo de rapamicina con una carga de no más de 25% (p/p); y epítopos restringidos por MHC de clase II de dicho antígeno con una carga de no más de 25% (p/p); y
- (b) la composición está en una cantidad efectiva para reducir la producción de anticuerpos específicos para dicho antígeno en el sujeto, y en donde la composición no comprende epítopos de células B que generan una respuesta humoral no deseada contra dicho antígeno.
- 10 2. La composición para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el antígeno es: una proteína terapéutica; un autoantígeno; un alérgeno; o un antígeno asociado con una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, rechazo de órganos o tejidos, o enfermedad de injerto contra huésped.
3. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los nanoportadores sintéticos comprenden nanopartículas poliméricas, que comprenden, por ejemplo, uno o más de: (a)
- 15 un polímero plurónico no terminado con metoxi; o (b) un poliéster, opcionalmente acoplado a un poliéter, poliaminoácido, policarbonato, poliacetil, policetal, polisacárido, polietiloxolina o polietilenimina.
4. La composición para el uso de la reivindicación 3, en donde la nanopartícula comprende: (a) un poliéster que comprende un poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico-co-glicólico) o policaprolactona; y/o (b)
- 20 poliéster y un poliéster acoplado a un poliéter, opcionalmente en donde el poliéter comprende polietilenglicol o polipropilenglicol.
5. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la media de una distribución de tamaño de partículas obtenida usando dispersión dinámica de luz de los nanoportadores sintéticos es un diámetro: mayor que 100 nm; mayor de 150 nm; mayor que 200 nm; mayor de 250 nm; o mayor que 300 nm.
- 25 6. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde al menos 80%, al menos 90% o al menos 95% de los nanoportadores sintéticos tienen una dimensión mínima o dimensión máxima que está dentro de 5%, 10% o 20% del diámetro medio de los nanoportadores sintéticos.
7. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los nanoportadores están acoplados a rapamicina.
- 30 8. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los nanoportadores se acoplan además a epítopos restringidos por MHC de clase I.
9. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde se van a administrar al sujeto una o más dosis de mantenimiento de la composición.
- 35 10. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la composición se va a administrar por administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intradérmica o intramuscular.
11. La composición para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el sujeto:
- (a) tiene o está en riesgo de tener una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una alergia, rechazo de órganos o tejidos, o enfermedad de injerto contra huésped; y/o
- 40 (b) se ha sometido o se someterá a un trasplante; y/o
- (c) tiene o está en riesgo de tener una respuesta no deseada contra una proteína terapéutica que se está administrando o se administrará al sujeto.

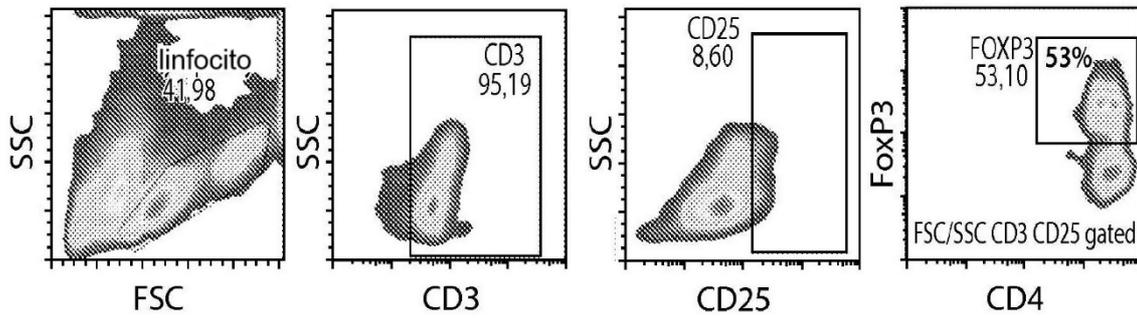


Fig. 1

Efectos in vivo de t2SVP después de una inyección única

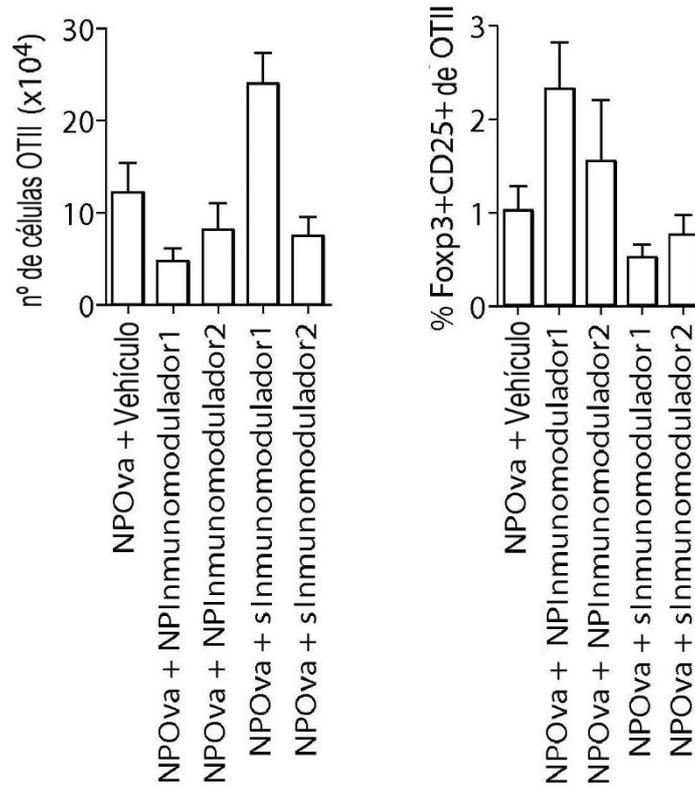


Fig. 2

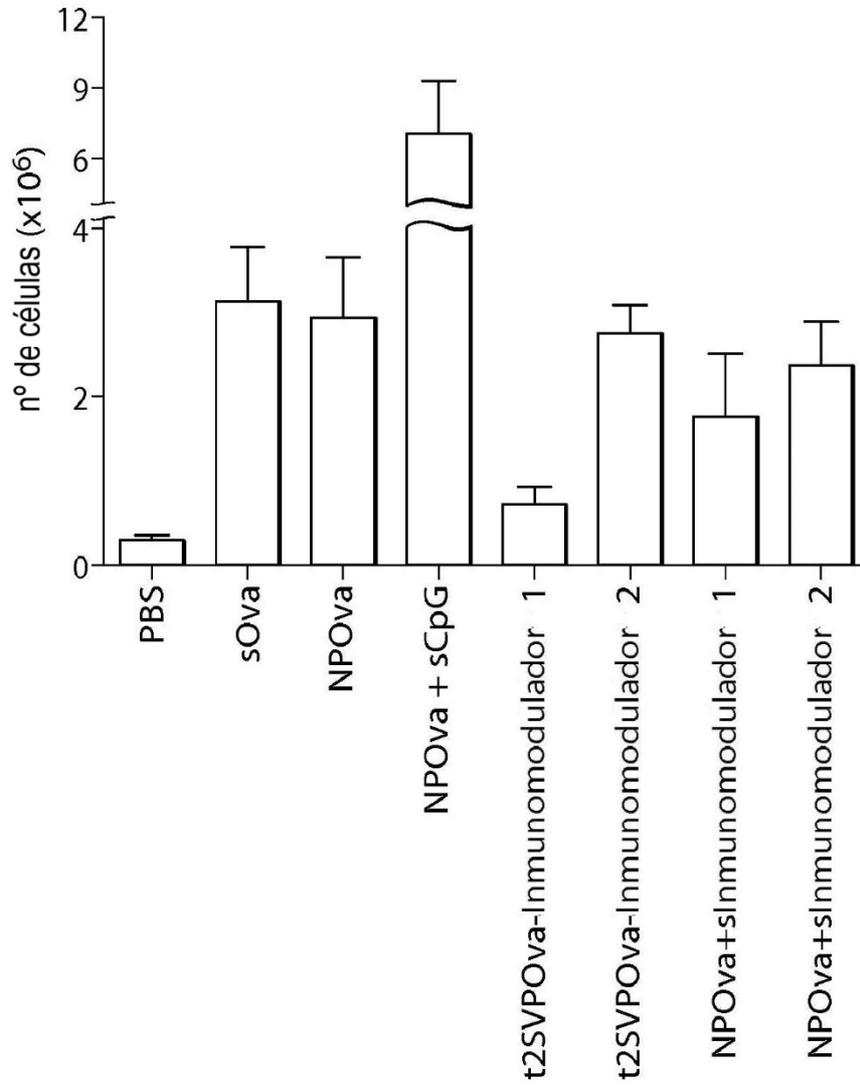


Fig. 3

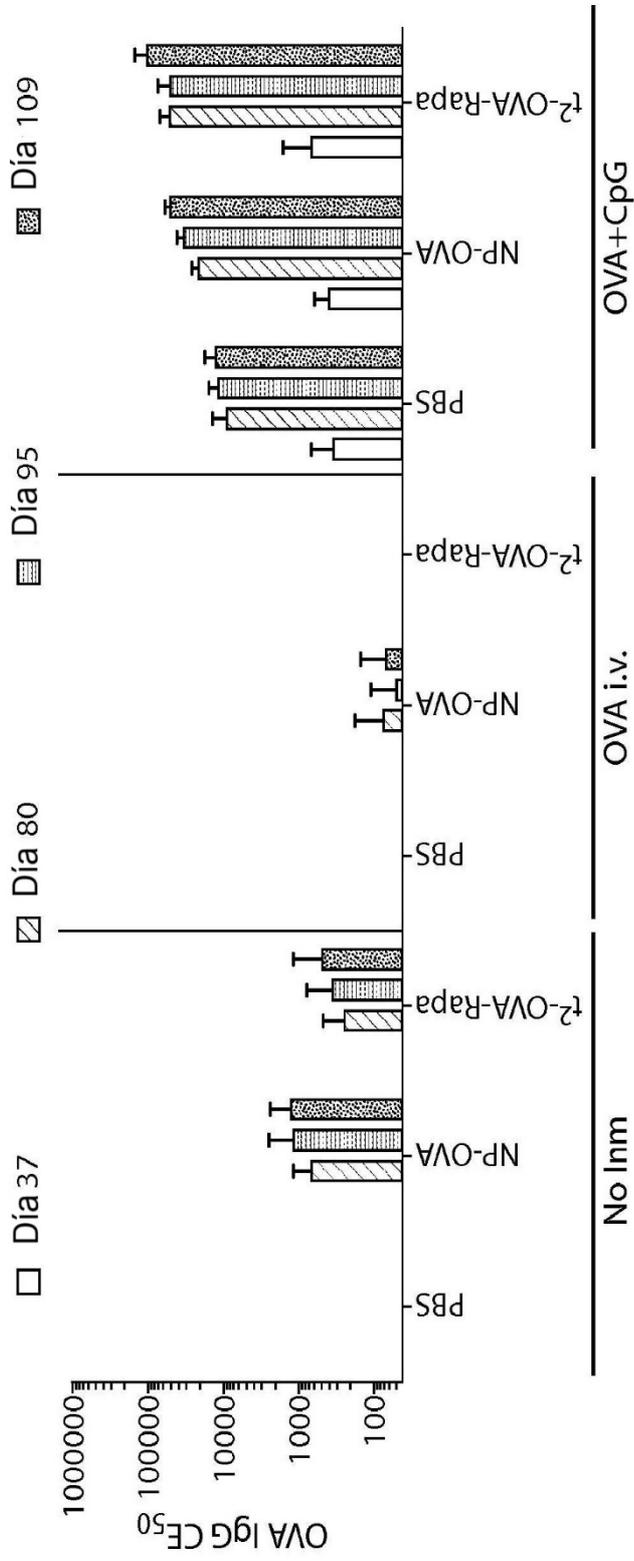


Fig. 4

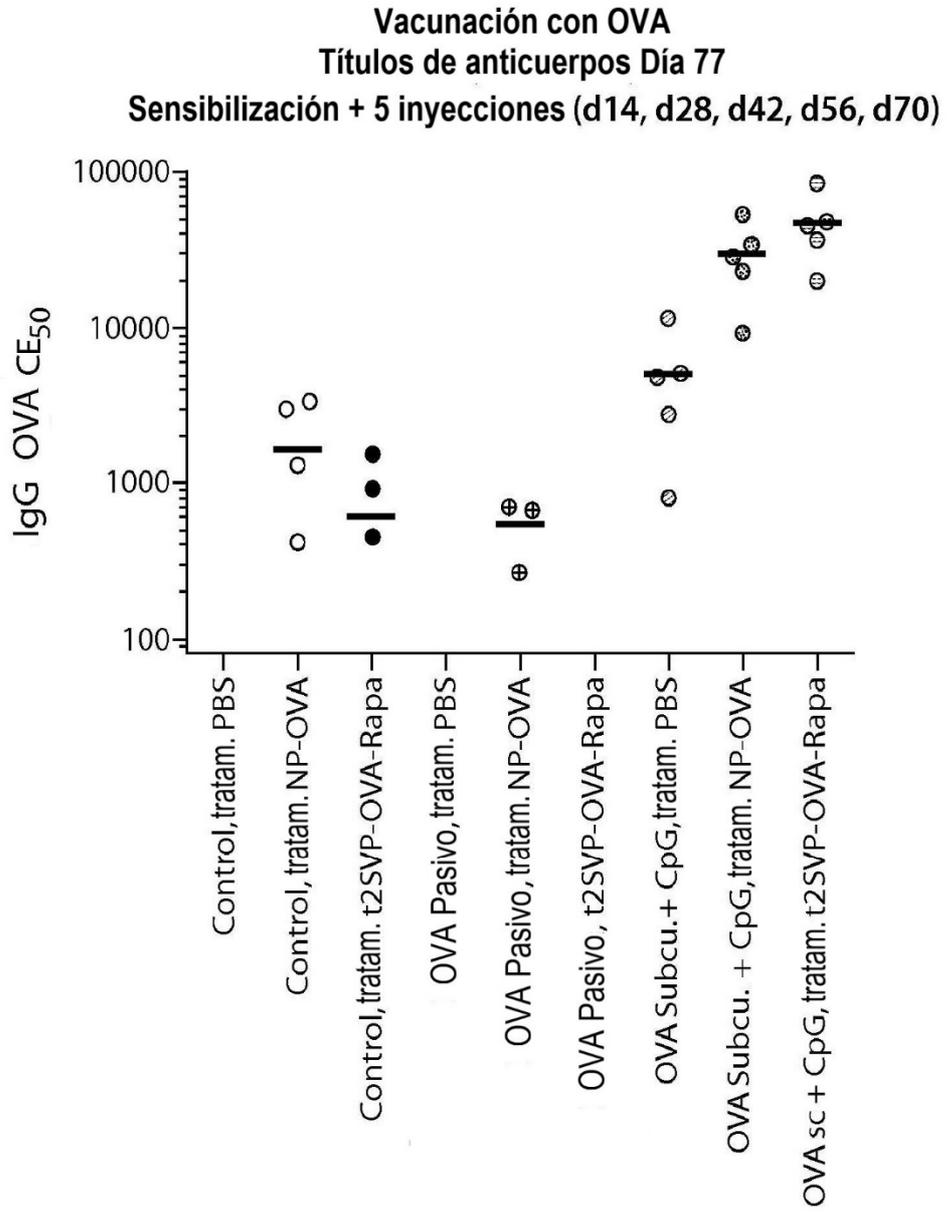


Fig. 5

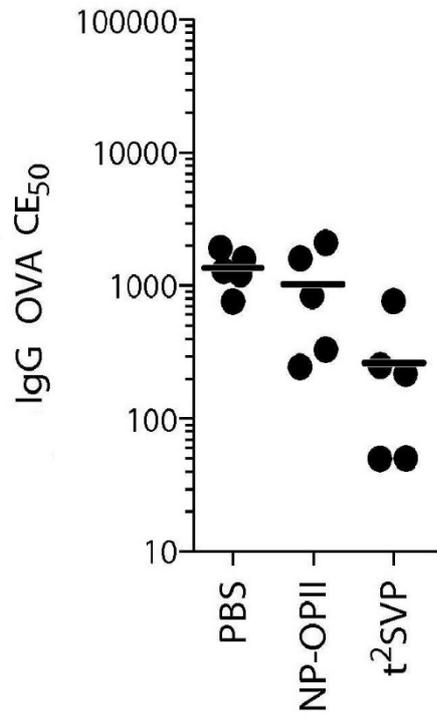


Fig. 6

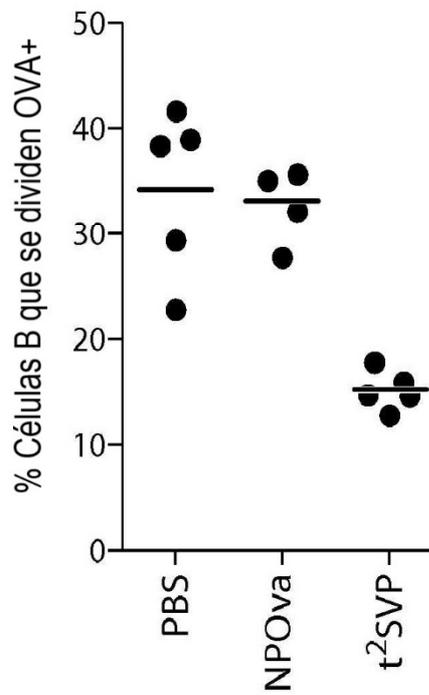


Fig. 7

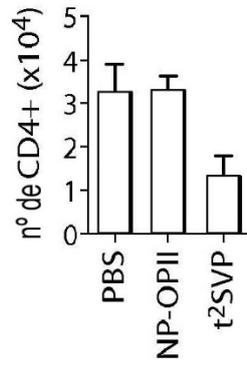
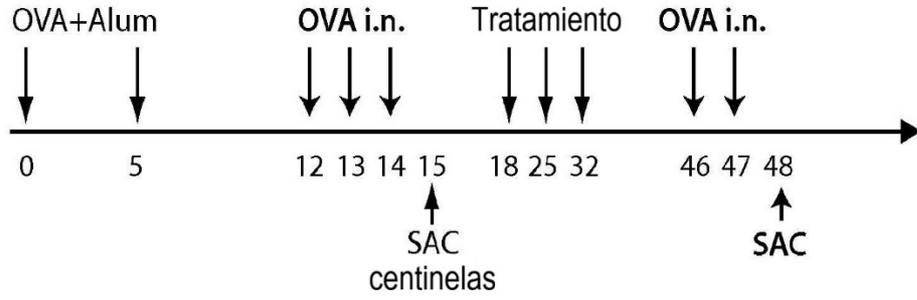


Fig. 8

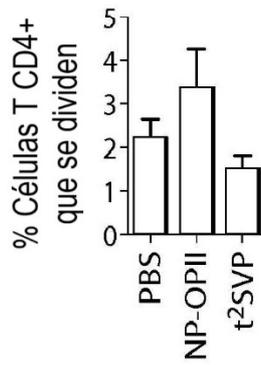


Fig. 9