(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0029468
(43) 공개일자 2014년03월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 39/38 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7031603
(22) 출원일자(국제) 2012년04월27일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2013년11월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2012/035371
(87) 국제공개번호 WO 2012/149259
국제공개일자 2012년11월01일
(30) 우선권주장
61/480,946 2011년04월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
셀렉타 바이오사이언시즈, 인크.
미국 02472 매사추세츠주 워터타운 빌딩 원 아스날 스트리트 480
(72) 발명자
프레이저, 크리스토퍼
미국 02476 메사추세츠주 알링턴 유닛 #2 폴 리비어 로드 88
키시모토, 다까시 케이
미국 02420 메사추세츠주 렉싱턴 쿨리지 애비뉴 46
말도나도, 로베르토 에이.
미국 02130 메사추세츠주 자마이카 플레인 로브슨 스트리트 #1 38
(74) 대리인
양영준, 양영환

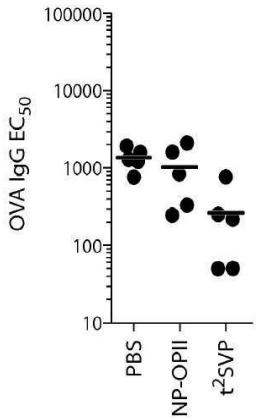
전체 청구항 수 : 총 89 항

(54) 발명의 명칭 **항체 반응을 감소시키기 위한 관용원성 합성 나노운반체**

(57) 요 약

본 발명은 항원에 특이적인 CD4+ T 세포 헬프에서의 감소와 같은, 관용원성 면역 반응을 제공하는 MHC 클래스 II-제한 에피토프 및 면역억제제를 포함하는, 합성 나노운반체 조성물 및 이와 관련된 방법을 개시한다.

대 표 도 - 도6



(30) 우선권주장
61/513,514 2011년07월29일 미국(US)
61/531,147 2011년09월06일 미국(US)
61/531,153 2011년09월06일 미국(US)
61/531,164 2011년09월06일 미국(US)
61/531,168 2011년09월06일 미국(US)
61/531,175 2011년09월06일 미국(US)
61/531,180 2011년09월06일 미국(US)
61/531,194 2011년09월06일 미국(US)
61/531,204 2011년09월06일 미국(US)
61/531,209 2011년09월06일 미국(US)
61/531,215 2011년09월06일 미국(US)

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제1 집단, 및

(ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합된 합성 나노운반체의 제2 집단을 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 제1 집단 및 제2 집단이 동일한 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 어떠한 B 세포 에피토프도 실질적으로 포함하지 않는 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 항원-특이적 항체의 생성인 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 B 세포 증식 및/또는 활성인 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 집단 및/또는 제2 집단이 또한 MHC 클래스 I-제한 에피토프에 결합된 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 면역억제제가 스타틴, mTOR 저해제, TGF-β 신호전달제, 코르티코스테로이드, 미토콘드리아 기능의 저해제, P38 저해제, NF-κβ 저해제, 아데노신 수용체 효능제, 프로스타글란딘 E2 효능제, 포스포디에스테라제 4 저해제, HDAC 저해제 또는 프로테아좀 저해제를 포함하는 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, mTOR 저해제가 라파마이신인 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 항원이 알레르겐, 자가항원 또는 치료 단백질이거나, 염증성 질환, 자가면역 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련되는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 대상체에 투여했을 때 항원에 대한 원치 않는 체액성 반응을 감소시키는 유효량으로 존재하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단에 걸쳐 평균하여, 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드(load)가 0.0001% 내지 50%(중량/중량)인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단에 걸쳐 평균하여, 면역억제제 및/또는 에피토프의

로드가 0.1% 내지 10%(중량/중량)인 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 금속 나노입자, 계면활성제 기반의 에멀전, 덴드리머(dendrimer), 버키볼(buckyball), 나노와이어(nanowire), 바이러스-유사 입자 또는 펩티드 또는 단백질 입자를 포함하는 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 지질 나노입자를 포함하는 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 리포좀을 포함하는 조성물.

청구항 16

제13항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 금속 나노입자를 포함하는 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 금속 나노입자가 금 나노입자를 포함하는 조성물.

청구항 18

제13항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 중합체 나노입자를 포함하는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 중합체 나노입자가 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체인 중합체를 포함하는 조성물.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 중합체 나노입자가 폴리에스테르, 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르, 폴리아미노산, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 폴리케탈, 다당류, 폴리에틸옥사졸린 또는 폴리에틸렌이민을 포함하는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 폴리에스테르가 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜산) 또는 폴리카프로락톤을 포함하는 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 중합체 나노입자가 폴리에스테르 및 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르를 포함하는 조성물.

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에테르가 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체의 동적 광산란(dynamic light scattering)을 이용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균은 직경이 100nm를 초과하는 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 직경이 150nm 초과인 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 직경이 200nm 초과인 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 직경이 250nm 초과인 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 직경이 300nm 초과인 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체의 종횡비가 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 또는 1:10을 초과하는 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 투여형(dosage form).

청구항 32

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제31항의 투여형을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응이 대상체에서 감소되는 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 항원-특이적 항체의 생성인 방법.

청구항 35

제33항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 B 세포 증식 및/또는 활성인 방법.

청구항 36

(i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제1 집단, 및

(ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합된 합성 나노운반체의 제2 집단을 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 조성물이 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 유효량으로 존재하는 방법.

청구항 37

(i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제1 집단, 및

(ii) 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합된 합성 나노운반체의 제2 집단을 포함하는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 38

하나 이상의 시험 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키기 위해 종래에 제시되었던 프로토콜에 따라 대상체에 조성물을 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서;

상기 조성물이,

(i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제1 집단, 및

(ii) 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합된 합성 나노운반체의 제2 집단을 포함하는 방법.

청구항 39

제36항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 집단 및 제2 집단이 동일한 집단인 방법.

청구항 40

제32항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체를 제공하거나 확인하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 41

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 어떠한 B 세포 에피토프도 실질적으로 포함하지 않는 방법.

청구항 42

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 항원-특이적 항체의 생성인 방법.

청구항 43

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 원치 않는 체액성 면역 반응이 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 B 세포 증식 및/또는 활성인 방법.

청구항 44

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단이 또한 MHC 클래스 I-제한 에피토프에 결합된 방법.

청구항 45

제36항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 면역억제제가 스타틴, mTOR 저해제, TGF-β 신호전달제, 코르티코스테로이드, 미토콘드리아 기능의 저해제, P38 저해제, NF-κβ 저해제, 아데노신 수용체 효능제, 프로스타글란딘 E2 효능제, 포스포디에스테라제 4 저해제, HDAC 저해제 또는 프로테아좀 저해제를 포함하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, mTOR 저해제가 라파마이신인 방법.

청구항 47

제36항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 항원이 알레르겐, 자가항원 또는 치료 단백질이거나, 염증성 질환, 자가면역 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련되어 있는 방법.

청구항 48

제36항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단에 걸쳐 평균하여, 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드가 0.0001% 내지 50%(중량/중량)인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단에 걸쳐 평균하여, 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드가 0.1% 내지 10%(중량/중량)인 방법.

청구항 50

제36항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 금속 나노입자, 계면활성제 기반의 에멀전, 덴드리머, 버키볼, 나노와이어, 바이러스-유사 입

자 또는 펩티드 또는 단백질 입자를 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 지질 나노입자를 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 리포좀을 포함하는 방법.

청구항 53

제50항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 금속 나노입자를 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 금속 나노입자가 금 나노입자를 포함하는 방법.

청구항 55

제50항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체가 중합체 나노입자를 포함하는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서, 중합체 나노입자가 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체인 중합체를 포함하는 방법.

청구항 57

제55항 또는 제56항에 있어서, 중합체 나노입자가 폴리에스테르, 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르, 폴리아미노산, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 폴리케탈, 다당류, 폴리에틸옥사졸린 또는 폴리에틸렌이민을 포함하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 폴리에스테르가 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜산) 또는 폴리카프로락톤을 포함하는 방법.

청구항 59

제57항 또는 제58항에 있어서, 중합체 나노입자가 폴리에스테르 및 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르를 포함하는 방법.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 폴리에테르가 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함하는 방법.

청구항 61

제36항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체의 동적 광산란을 이용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균은 직경이 100㎚를 초과하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 직경이 150㎚를 초과하는 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 직경이 200㎚를 초과하는 방법.

청구항 64

제63항에 있어서, 직경이 250㎚를 초과하는 방법.

청구항 65

제64항에 있어서, 직경이 300㎚를 초과하는 방법.

청구항 66

제36항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 집단 및/또는 제2 집단의 합성 나노운반체의 종횡비가 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 또는 1:10을 초과하는 방법.

청구항 67

제36항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단을 포함하는 조성물의 하나 이상의 유지 용량이 대상체에 투여되는 방법.

청구항 68

제32항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단을 포함하는 조성물을 투여하기 전 및/또는 투여한 후에 대상체에서의 원치 않는 체액성 면역 반응을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 69

제68항에 있어서, 평가하는 단계가 항원-특이적 항체 생성의 수준을 결정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 70

제68항에 있어서, 평가하는 단계가 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 B 세포 증식 및/또는 활성의 수준을 결정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 71

제32항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 염증성 질환, 자가면역 질환, 알러지 또는 이식편대숙주병에 걸렸거나 걸릴 위험이 있거나, 이식을 받았거나 이식받을 예정이거나, 치료 단백질을 처치받았거나 처치받고 있거나 처치받을 예정인 방법.

청구항 72

제32항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 정맥내, 복강내, 경점막, 경구, 피하, 폐, 비내, 피내 또는 근내 투여에 의해 수행되는 방법.

청구항 73

제32항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 흡입 또는 정맥내, 피하 또는 경점막 투여에 의해 수행되는 방법.

청구항 74

(i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제1 집단을 생성하는 단계, 및

(ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합된 합성 나노운반체의 제2 집단을 생성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 75

제74항에 있어서, 제1 집단 및 제2 집단이 동일한 집단인 방법.

청구항 76

제74항 또는 제75항에 있어서, 합성 나노운반체의 제2 집단이 항원의 어떠한 B 세포 에피토프도 실질적으로 포함하지 않도록 하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 77

제74항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단을 포함하는 투여형을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 78

제74항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 투여를 위해 대상체에 이용가능한 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단을 포함하는 조성물 또는 제77항의 투여형을 제조하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단을 포함하는 조성물 또는 제77항의 투여형을 사용하여 원치 않는 체액성 면역 반응의 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 80

제79항에 있어서, 평가하는 단계가 항원-특이적 항체 생성의 수준을 결정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 81

제79항에 있어서, 평가하는 단계가 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 B 세포 증식 및/또는 활성의 수준을 결정하는 것을 포함하는 방법.

청구항 82

제74항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 생성된 합성 나노운반체의 제1 집단 및 제2 집단이 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에서 정의된 것과 같은 방법.

청구항 83

(i) 면역억제제에 합성 나노운반체의 제1 집단을 결합시키는 단계, 및

(ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 생성시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 합성 나노운반체의 제2 집단을 결합시키는 단계를 포함하여, 조성물 또는 투여형을 생산하는 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 제74항 내지 제82항 중 어느 한 항의 방법에서 정의된 것과 같은 단계들을 포함하는 방법.

청구항 85

제74항 내지 제84항 중 어느 한 항의 방법에 의해 수득가능한 조성물 또는 투여형.

청구항 86

치료 또는 예방에 사용하기 위한, 제1항 내지 제30항 및 제85항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제31항의 투여형.

청구항 87

대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 방법, 알러지, 자가면역 질환, 염증성 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병의 치료 또는 예방 또는 제32항 내지 제73항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 방법에 사용하기 위한 제1항 내지 제30항 및 제85항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제31항의 투여형.

청구항 88

대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 방법, 알러지, 자가면역 질환, 염증성 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병의 치료 또는 예방 또는 제32항 내지 제73항 중 어느 한 항에 정의된 것과 같은 방법에 사용하기 위한 약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제30항 및 제85항 중 어느 한 항의 조성물 또는 제31항의 투여형의 용도.

청구항 89

제85항 내지 제87항 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 투여형.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 35 U.S.C.§119 하에 미국 가출원 제61/480,946호(출원일: 2011년 4월 29일), 제61/513,514호(출원일: 2011년 7월 29일), 제61/531,147호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,153호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,164호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,168호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,175호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,180호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,194호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,204호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,209호(출원일: 2011년 9월 6일), 제61/531,215호(출원일: 2011년 9월 6일)의 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노운반체 조성물, 및 관련 방법에 관한 것이다. 제공된 조성물 및 방법은 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시킬 수 있다. 상기 조성물 및 방법은 APC에 의한 효과적인 흡수를 가능케 하여, 면역 반응을 변화시켜 항원에 특이적인 원치 않는 체액성 면역 반응 발생을 감소시킨다. 상기 조성물 및 방법은 항원-특이적 CD4+ T 세포 헬프(help)의 감소를 통해서와 같이 관용원성 면역 반응의 자극을 가능케 한다.

배 경 기 술

[0005] **발명의 배경**

[0006] 항체 반응은 통상적으로 배중심 반응을 확립하고, 아이소형 스위칭(isotype switching)을 유도하기 위해 CD4+ T 헬퍼 세포를 필요로 한다. CD4+ T 헬퍼 세포 수 및/또는 기능을 감소시키는 것은 원치 않는 항체 반응을 개선시킬 수 있다. 그러나, 광범위하게 작용하는 통상적인 면역억제제 약물을 이용하여 상기와 같이 하는 것은 요망되지 않을 수 있다. 또한, 면역억제를 유지시키기 위해, 면역억제제 약물 요법은 일반적으로 평생의 계획이다. 불행히도, 광범위하게 작용하는 면역억제제의 사용은 중증의 부작용, 예를 들어, 종양, 감염, 신독성 및 대사장애의 위험과 관련된다. 따라서, 새로운 면역억제제 요법이 이로울 것이다.

발명의 내용

[0007] **발명의 개요**

[0008] 일 양태에서, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단, 및 (ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 포함하는 조성물이 제공된다. 일 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 동일 집단이다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 상이한 집단이다.

[0009] 일 구현예에서, 항원은 하나 이상의 대상체에서 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키거나, 이를 발생시키는 것으로 예상되는 것이다.

[0010] 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 집단 및/또는 제 2 집단은 또한 항원의 MHC 클래스 I-제한 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 항원의 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 집단 및/또는 제 2 집단은 MHC 클래스 II-제한 에피토프, 및 일부 구현예에서, MHC 클래스 I-제한 에피토프에 결합되나, 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는다.

[0011] 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 또는 항원-특이적 항체의 생성이다. 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는

활성의 생성이다. 구현예들에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 대상체 내에서의 원치 않는 체액성 면역 반응이다.

[0012] 또 다른 구현예에서, 면역억제제는 스타틴, mTOR 저해제, TGF-β 신호전달제, 코르티코스테로이드, 미토콘드리아 기능의 저해제, P38 저해제, NF-κβ 저해제, 아데노신 수용체 효능제, 프로스타글란딘 E2 효능제, 포스포다이에스테라제 4 저해제, HDAC 저해제 또는 프로테아좀(proteasome) 저해제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, mTOR 저해제는 라파마이신 또는 라파마이신 유사체이다.

[0013] 또 다른 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함하는 항원은 합성 나노운반체에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함하는 항원의 일부는 합성 나노운반체에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체에 결합된 항원의 일부는 에피토프 단독일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항원은 알레르겐, 자가항원 또는 치료 단백질이거나, 염증 질환, 자가면역 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련된다.

[0014] 또 다른 구현예에서, 조성물은 대상체에 투여되는 경우 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 유효량이다.

[0015] 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 및/또는 제 2 집단에 걸친 평균적인 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드(load)는 0.0001% 내지 50%(중량/중량)이다. 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 및/또는 제 2 집단에 걸친 평균적인 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드는 0.1% 내지 10%(중량/중량)이다.

[0016] 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 금속 나노입자, 계면활성제 기반의 에멀전, 덴드리머(dendrimer), 버키볼(buckyball), 나노와이어(nanowire), 바이러스-유사 입자 또는 펩티드 또는 단백질 입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 지질 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 리포솜을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 금속 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 금속 나노입자는 금 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 중합체 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 비-메톡시-말단, 플루로닉(pluronic) 중합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 폴리에스테르, 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르, 폴리아미노산, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 폴리케탈, 다당류, 폴리에틸옥사졸린 또는 폴리에틸렌이민을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리에스테르는 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜산) 또는 폴리카프로락톤을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 폴리에스테르 및 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리에테르는 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0017] 또 다른 구현예에서, 제 1 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체의 동적 광산란을 이용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균은 100nm를 초과하는 직경이다. 또 다른 구현예에서, 직경은 150nm를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 200nm를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 250nm를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 300nm를 초과한다.

[0018] 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체의 종횡비는 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 또는 1:10을 초과한다.

[0019] 또 다른 구현예에서, 조성물은 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 중 임의의 조성물을 포함하는 투여형이 제공된다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 또는 투여형 중 임의의 조성물 또는 투여형을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응은 대상체에서 감소된다. 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 항체 생성이다. 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성이다. 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 B 세포 증식 및/또는 활성이다.

[0022] 또 다른 양태에서, 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 유효량으로 존재하는, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단, 및 (ii) 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 포함하는 조성물을 대상체에 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단, 및 (ii) 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는

합성 나노운반체의 제 2 집단을 포함하는 조성물을 투여함으로써 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 하나 이상의 시험 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 것으로 이전에 밝혀진 프로토콜에 따라 대상체에, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단, 및 (ii) 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0023] 일 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 동일 집단이다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 상이한 집단이다.

[0024] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 대상체를 제공하거나 확인하는 것을 추가로 포함한다.

[0025] 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 집단 및/또는 제 2 집단은 또한 항원의 MHC 클래스 I-제한 에피토프 및/또는 B 세포 에피토프에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 조성물은 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 항원의 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 집단 및/또는 제 2 집단은 MHC 클래스 II-제한 에피토프, 및 일부 구현예에서 MHC 클래스 I-제한 에피토프에 결합되나, 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 B 세포 에피토프 항원을 실질적으로 포함하지 않는다.

[0026] 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 항원-특이적 항체의 생성이다. 또 다른 구현예에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성의 발생이다. 구현예들에서, 원치 않는 체액성 면역 반응은 대상체 내 원치 않는 체액성 면역 반응이다.

[0027] 또 다른 구현예에서, 면역억제제는 스타틴, mTOR 저해제, TGF-β 신호전달제, 코르티코스테로이드, 미토콘드리아 기능의 저해제, P38 저해제, NF-κβ 저해제, 아데노신 수용체 효능제, 프로스타글란딘 E2 효능제, 포스포다이에스테라제 4 저해제, HDAC 저해제 또는 프로테아좀 저해제를 포함한다. 또 다른 구현예에서, mTOR 저해제는 라파마이신 또는 라파마이신 유사체이다.

[0028] 또 다른 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함하는 항원은 합성 나노운반체에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함하는 항원의 일부는 합성 나노운반체에 결합된다. 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체에 결합된 항원의 일부는 에피토프 단독일 수 있다. 또 다른 구현예에서, 항원은 알레르겐, 자가항원 또는 치료 단백질이거나, 염증성 질환, 자가면역 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련된다.

[0029] 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 및/또는 제 2 집단에 걸친 평균적인 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드는 0.0001% 내지 50%(중량/중량)이다. 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 및/또는 제 2 집단에 걸친 평균적인 면역억제제 및/또는 에피토프의 로드는 0.1% 내지 10%(중량/중량)이다.

[0030] 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 지질 나노입자, 중합체 나노입자, 금속 나노입자, 계면활성제 기반의 에멀전, 덴드리머, 버키볼, 나노와이어, 바이러스-유사 입자 또는 펩티드 또는 단백질 입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 지질 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 리포솜을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 금속 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 금속 나노입자는 금 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체는 중합체 나노입자를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체인 중합체를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 폴리에스테르, 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르, 폴리아미노산, 폴리카보네이트, 폴리아세탈, 폴리케탈, 다당류, 폴리에틸옥사졸린 또는 폴리에틸렌이민을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리에스테르는 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜산) 또는 폴리카프로락톤을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 중합체 나노입자는 폴리에스테르 및 폴리에테르에 결합된 폴리에스테르를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 폴리에테르는 폴리에틸렌 글리콜 또는 폴리프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0031] 또 다른 구현예에서, 제 1 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체의 동적 광산란을 이용하여 수득된 입자 크기 분포의 평균은 100㎚를 초과하는 직경이다. 또 다른 구현예에서, 직경은 150㎚를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 200㎚를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 250㎚를 초과한다. 또 다른 구현예에서, 직경은 300㎚를 초과한다.

[0032] 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및/또는 제 2 집단의 합성 나노운반체의 종횡비는 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2,

1:3, 1:5, 1:7 또는 1:10을 초과한다.

[0033] 또 다른 구현예에서, 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단을 포함하는 조성물의 하나 이상의 유지 용량이 대상체에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단을 포함하는 조성물의 투여 전 및/또는 투여 후에 대상체에서 원치 않는 체액성 면역 반응을 평가하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 평가는 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성의 수준, 및/또는 항원-특이적 항체 생성의 수준, 및/또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성의 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0034] 또 다른 구현예에서, 대상체는 염증성 질환, 자가면역 질환, 알러지 또는 이식편대숙주병에 걸렸거나 걸릴 위험이 있다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 이식을 받았거나 이식받을 예정이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 치료 단백질을 처치 받았거나, 처치 받고 있거나, 처치 받을 것이다.

[0035] 또 다른 구현예에서, 투여는 정맥내, 복강내, 경점막, 경구, 피하, 폐, 비강내, 피내 또는 근내 투여에 의한 투여이다. 또 다른 구현예에서, 투여는 흡입 또는 정맥내, 피하 또는 경점막 투여에 의한 투여이다.

[0036] 또 다른 양태에서, 대상체에서 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키거나, 발생시키는 것으로 예상되는, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단을 생성시키고, (ii) 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 생성시키는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0037] 일 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 동일 집단이다. 또 다른 구현예에서, 제 1 집단 및 제 2 집단은 상이한 집단이다.

[0038] 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 합성 나노운반체의 제 2 집단이 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키는 항원의 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는 것을 보장하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단을 포함하는 투여형을 제조하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 투여를 위해 대상체에 대해 이용가능한 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단을 포함하는 조성물 또는 투여형을 제조하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단을 포함하는 조성물 또는 이의 투여형을 이용하여 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)의 수준을 평가하는 것을 추가로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 평가는 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성의 수준, 및/또는 항원-특이적 항체 생성의 수준, 및/또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성의 수준을 결정하는 것을 포함한다.

[0039] 또 다른 구현예에서, 생성되는 합성 나노운반체의 제 1 집단 및 제 2 집단은 본 명세서에 제공된 조성물 또는 방법 중 임의의 조성물 또는 방법에서 정의된 바와 같다.

[0040] 또 다른 양태에서, (i) 면역억제제에 합성 나노운반체의 제 1 집단을 결합시키고, (ii) 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 합성 나노운반체의 제 2 집단을 결합시키는 단계를 포함하는 조성물 또는 투여형을 생성시키는 공정이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 공정은 본 명세서에 제공된 방법 중 임의의 방법에 규정된 것과 같은 단계를 포함한다.

[0041] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 방법 또는 공정 중 임의의 방법 또는 공정에 의해 수득가능한 조성물 또는 투여형이 제공된다.

[0042] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 또는 투여형 중 임의의 조성물 또는 투여형이 요법 또는 예방에 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0043] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 또는 투여형 중 임의의 조성물 또는 투여형이 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 방법, 알러지, 자가면역 질환, 염증성 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병의 치료 또는 예방, 또는 본 명세서에 제공된 방법 중 임의의 방법에서 사용하기 위한 것일 수 있다.

[0044] 또 다른 양태에서, 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응을 감소시키는 방법, 알러지, 자가면역 질환, 염증성 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병의 치료 또는 예방, 또는 본 명세서에 제공된 방법 중 임의의 방법에서 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 명세서에 제공된 조성물 또는 투여형 중 임의의 조성물 또는 투여형의 용도가 제공된다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 조성물 중 임의의 조성물을 포함하는 투여형이 제공된다.

[0046] 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 조성물 및 방법의 일 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함

하는 단백질인 항원이 합성 나노운반체에 결합될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 상기 언급된 에피토프를 포함하나, 에피토프(들)의 한 말단 또는 양 말단에 측면에 존재하는 추가 아미노산은 포함하지 않는 폴리펩티드 또는 펩티드가 합성 나노운반체에 결합될 수 있다. 또 다른 구현예에서, 에피토프 자체가 합성 나노운반체에 결합된다.

[0047] **도면의 간단한 설명**

[0048] **도 1**은 Treg의 유세포측정 분석으로부터의 결과를 보여준다.

[0049] **도 2**는 면역억제제(라파마이신 또는 심바스타틴)를 포함하는 본 발명의 합성 나노운반체를 이용한 항원-특이적 효과기 T 세포의 수에 대한 효과(단일 주사 후)를 보여준다.

[0050] **도 3**은 면역억제제(라파마이신 또는 심바스타틴)를 포함하는 본 발명의 합성 나노운반체를 이용한 오금 림프절 세포의 수에서의 감소(다수의 주사 후)를 보여준다.

[0051] **도 4**는 면역억제제 라파마이신 및 ova 항원을 포함하는 합성 나노운반체를 이용한 항-OVA IgG 항체의 감소를 보여준다.

[0052] **도 5**는 대조군 및 수동 그룹에서 면역억제제 라파마이신 및 OVA 항원을 포함하는 합성 나노운반체를 이용한 항-OVA IgG 항체의 감소를 보여준다.

[0053] **도 6**은 ova 펩티드 및 면역억제제 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체의 투여와 함께, 항원-특이적 IgG 수준의 감소를 보여준다.

[0054] **도 7**은 ova 펩티드 및 면역억제제 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체와 함께, 항원-특이적 B 세포의 개수의 감소를 보여준다.

[0055] **도 8**은 ova 펩티드 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노운반체로 처리된 천식 모델 동물 대상체 유래의 세척 시료 중의 CD4+ T 세포 개수의 감소를 보여준다.

[0056] **도 9**는 천식 모델 동물 대상체에서 ova 펩티드 및 면역억제제 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체로의 처리의 결과로서 CD4+ T 세포 분열 백분율의 감소를 보여준다.

[0057] **발명의 상세한 설명**

[0058] 본 발명을 상세하게 기재하기 전에, 본 발명은 물론 다양할 수 있는 구체적으로 예시되어 있는 재료 또는 공정 파라미터에 제한되지 않는 것이 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서에 사용된 용어는 본 발명의 특정 구현예를 설명하기 위한 목적일 뿐이며, 본 발명을 기재하는 대안적 용어의 사용에 제한되고자 하지 않음이 이해되어야 한다.

[0059] 상기 또는 이하에서 본 명세서에 인용된 모든 공보, 특허 및 특허 출원은 본 명세서에서 모든 목적을 위해 이들 전문이 참고로 포함된다.

[0060] 본 명세서 및 첨부되는 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태("a" "an" 및 "the")는 문맥상 명백히 다르게 지시하지 않는 한 다수 대상을 포함한다. 예를 들어, "중합체"에 대한 참조는 둘 이상의 이러한 분자의 혼합물 또는 상이한 분자량의 단일의 중합체 화학종의 혼합물을 포함하며, "합성 나노운반체"에 대한 참조는 둘 이상의 이러한 합성 나노운반체 또는 복수의 이러한 합성 나노운반체의 혼합물을 포함하고, "DNA 분자"에 대한 참조는 둘 이상의 이러한 DNA 분자 또는 복수의 이러한 DNA 분자의 혼합물을 포함하며, "면역억제제"에 대한 참조는 둘 이상의 이러한 물질 또는 복수의 면역억제제 분자의 혼합물을 포함하는 등이다.

[0061] 본 명세서에 사용되는 용어 "포함하다(comprise)" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 이의 변이형은, 임의의 다른 정수 또는 정수들의 그룹을 배제하지 않고, 임의의 언급한 정수(예를 들어 특성, 요소, 특징, 속성, 방법/공정 단계 또는 한정) 또는 정수들의 그룹(예를 들어 특성들, 요소들, 특징들, 속성들, 방법/공정 단계들 또는 한정들)의 포함을 나타내는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 본 명세서에 사용된 용어 "포함하는"은 포괄적인 것이며, 추가적인, 언급되지 않은 정수들 또는 방법/공정 단계들을 배제하지 않는다.

[0062] 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 것의 구현예에서, "포함하는"은 "본질적으로 이루어진" 또는 "이루어진"으로 대체될 수 있다. 어구 "본질적으로 이루어진"은 본 명세서에서 특정 정수(들) 또는 단계들 뿐 아니라 청구된 발명의 특징 또는 기능에 실질적으로 영향을 미치지 않는 것들을 필요로 하는 것으로 사용된다. 본 명세서에 사용되는 용어 "이루어진"은 언급된 정수(예를 들어 특성, 요소, 특징, 속성, 방법/공정 단계 또는 한

정) 또는 정수들의 그룹(예를 들어 특성들, 요소들, 특징들, 속성들, 방법/공정 단계들 또는 한정들) 단독의 존재를 나타내는 것으로 사용된다.

[0063] A. 도입

[0064] 상기 언급된 바와 같이, 현재의 통상적인 면역억제제는 광범위적으로 작용하고, 일반적으로 면역계의 전면적인 전신 하향 조절을 발생시킨다. 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법은, 예를 들어, 관심 면역 세포로의 표적화된 전달을 가능케 함으로써 더욱 표적화된 면역 효과를 가능케 한다. 따라서, 조성물 및 방법은 더욱 규제된 방식으로 면역 억제를 달성할 수 있다. 관심 세포, 특히 APC 내의 작용 부위에서 더욱 직접적으로 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프 및 면역억제제를 전달하는 것이 이용가능한 CD4+ T 세포 헬프의 양을 감소시킬 수 있고, 항원에 특이적인 이로운 관용원성 면역 반응을 발생시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 상기 전달은 일반적으로 표적외 효과 및 독성을 감소시키는 것으로 또한 예상된다. 본 발명은, 예를 들어, 알러지, 자가면역 질환, 또는 염증성 질환을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체에서 관용원성 면역 반응을 촉진시키는데 유용하다. 본 발명은 또한 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체에서 관용원성 면역 반응을 촉진하는데 사용될 수 있다. 본 발명은 또한 이식을 겪거나 겪을 대상체에서 관용원성 면역 반응을 촉진하는데 유용하다. 본 발명은 또한 원치 않는 체액성 면역 반응이 생성되거나 생성되는 것으로 예상되는 치료 단백질이 투여되거나, 투여 중이거나, 투여될 대상체에서 관용원성 면역 반응을 촉진시키는데 유용하다. 본 발명은, 일부 구현예에서, 특정 치료적 처리의 이로운 효과를 중화시킬 수 있는 원치 않는 체액성 면역 반응을 방지하거나 억제한다.

[0065] 본 발명자는 예기치 않고 놀랍게도 상기 기재된 문제 및 제한이 본 명세서에 개시된 본 발명을 실시함으로써 극복될 수 있는 것을 발견하였다. 특히, 본 발명자는 예기치 않게 관용원성 면역 반응을 유도하는 합성 나노운반체 조성물, 및 관련 방법을 제공할 수 있는 것을 발견하였다. 본 명세서에 기재된 조성물은 (i) 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체의 제 1 집단, 및 (ii) 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키거나 발생시키는 것으로 예상되는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0066] 또 다른 양태에서, 본 명세서의 조성물 중 임의의 조성물의 투여형이 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 명세서에 제공된 투여형을 포함하는 조성물 중 임의의 조성물이 대상체에 투여된다. 이러한 조성물은 이를 필요로 하는 대상체와 같은 대상체(예를 들어, 항원-특이적 관용원성 면역 반응을 필요로 하는 대상체)에 투여될 수 있다. 조성물은 항원에 대해 대상체에서 관용원성 면역 반응(예를 들어, 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 항원-특이적 항체 생성 및/또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성 등의 발생에서의 감소)을 발생시키는 유효량으로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 조성물은 하나 이상의 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응의 발생을 감소시키는 것으로 이전에 밝혀진 프로토콜에 따라 대상체에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법 중 임의의 방법은 하나 이상의 대상체에서 항원에 대한 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성 및/또는 항원-특이적 항체 생성 및/또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성 등의 발생)의 존재 또는 부재 또는 수준을 평가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0067] 일 구현예에서, 제공된 조성물은 또한 대상체에 대한 하나 이상의 유지 용량으로서 투여될 수 있다. 상기 구현예에서, 제공된 조성물은 원치 않는 체액성 면역 반응의 발생이 특정 길이의 시간 동안 감소되도록 투여된다. 상기 길이의 시간의 예는 본 명세서의 다른 곳에 제공된다.

[0068] 또 다른 양태에서, (i) 면역억제제에 결합되는 합성 나노운반체의 제 1 집단을 생성시키고, (ii) 원치 않는 체액성 면역 반응(예를 들어, 대상체 내 체액성 면역 반응)을 발생시키는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프에 결합되는 합성 나노운반체의 제 2 집단을 생성시키는 방법이 제공된다. 일 구현예에서, 상기 방법은 합성 나노운반체의 제 1 및 제 2 집단을 포함하는 투여형을 생성시키는 것을 추가로 포함한다.

[0069] 본 발명은 이제 하기에 보다 상세히 기재될 것이다.

[0070] B. 정의

[0071] "투여하는" 또는 "투여"는 물질을 약리학적으로 유용한 방식으로 대상체에게 제공하는 것을 의미한다.

[0072] "알레르겐"은 대상체에서 원치 않는(예를 들어, 1형 과민증) 면역 반응(즉, 알러지 반응(allergic response 또는 reaction))을 야기할 수 있는 임의의 물질이다. 알레르겐에는 식물 알레르겐(예를 들어, 꽃가루, 돼지풀(ragweed) 알레르겐), 곤충 알레르겐, 곤충침 알레르겐(예를 들어, 벌침 알레르겐), 동물 알레르겐(예를 들어, 애완동물 알레르겐, 예를 들어, 동물 비듬 또는 고양이 Fel d1 항원), 라텍스 알레르겐, 곰팡이(mold)

알레르겐, 진균 알레르겐, 화장품 알레르겐, 약물 알레르겐, 식품 알레르겐, 먼지, 곤충독, 바이러스, 박테리아 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 식품 알레르겐에는 우유 알레르겐, 계란 알레르겐, 견과류 알레르겐(예를 들어, 땅콩 또는 견과 알레르겐 등(예를 들어, 호두, 캐슈 등)), 어류 알레르겐, 패류 알레르겐, 콩 알레르겐, 두과 알레르겐, 종자 알레르겐 및 밀 알레르겐이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 곤충침 알레르겐에는 벌침, 쌍살벌침(wasp sting), 말벌침(hornet sting), 땅벌침(yellow jacket sting) 등이거나, 이들과 관련된 알레르겐이 포함된다. 또한, 곤충 알레르겐에는 집먼지 진드기 알레르겐(예를 들어, Der P1 항원) 및 바퀴벌레 알레르겐이 포함된다. 약물 알레르겐에는 항생제, NSAID, 마취제 등이거나 이들과 관련된 알레르겐이 포함된다. 꽃가루 알레르겐에는 풀 알레르겐, 나무 알레르겐, 잡초 알레르겐, 꽃 알레르겐 등이 포함된다. 본 명세서에 제공된 알레르겐 중 임의의 것에 대한 원치 않는 면역 반응이 발생되거나 이것이 발생할 위험이 있는 대상체는 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 것으로 처치될 수 있다. 또한, 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 것으로 처치할 수 있는 대상체에는 제공되는 알레르겐 중 임의의 것에 대하여 알러지를 갖거나 이를 가질 위험이 있는 것들이 포함된다.

[0073] 본 명세서에서 "알러지 증상"으로도 지칭되는 "알러지"는 소정의 물질에 대하여 원치 않는(예를 들어, 1형 과민성) 면역 반응(즉, 알러지 반응)이 존재하는 임의의 증상이다. 이러한 물질은 본 명세서에서 알레르겐으로 지칭된다. 알러지 또는 알러지 증상에는 알러지성 천식, 고초열, 두드러기, 습진, 식물 알러지, 벌침 알러지, 애완동물 알러지, 라텍스 알러지, 곰팡이 알러지, 화장품 알러지, 식품 알러지, 알러지성 비염 또는 코라이자(coryza), 국소 알러지 반응, 아나필락시스(anaphylaxis), 아토피 피부염, 과민 반응 및 기타 알러지 증상이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 알러지 반응은 임의의 알레르겐에 대한 면역 반응의 결과일 수 있다. 일부 구현예에서, 알러지는 식품 알러지이다. 식품 알러지에는 우유 알러지, 계란 알러지, 견과류 알러지, 어류 알러지, 패류 알러지, 콩 알러지 또는 밀 알러지가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0074] 대상체로의 투여를 위한 조성물 또는 투여형의 맥락에서 "유효량"은 대상체에서 하나 이상의 원하는 면역 반응, 예를 들어, 관용원성 면역 반응의 발생(예를 들어, 항원-특이적 CD4+ T 세포 또는 항원-특이적 B 세포의 증식, 활성화, 유도, 동원에서의 감소, 또는 항원-특이적 항체의 생성에서의 감소)을 생성시키는 조성물 또는 투여형의 양을 나타낸다. 따라서, 일부 구현예에서, 유효량은 이들 원하는 하나 이상의 면역 반응을 생성하는 본 명세서에 제공되는 조성물의 임의의 양이다. 이러한 양은 시험관내 또는 생체내 목적을 위한 것일 수 있다. 생체내 목적을 위하여, 양은 항원-특이적 관용을 필요로 하는 대상체에 대하여 임상적 이익을 가질 수 있다.

[0075] 유효량은 오직 원치 않는 면역 반응의 수준을 감소시키는 것만을 포함할 수 있지만, 일부 구현예에서는, 이는 원치 않는 면역 반응을 완전히 방지하는 것을 포함한다. 또한, 유효량은 원치 않는 면역 반응의 발생을 지연시키는 것을 포함할 수 있다. 또한, 유효한 양은 원하는 치료적 종점 또는 원하는 치료적 결과를 생성하는 본 명세서에 제공된 조성물의 양일 수 있다. 유효량은 바람직하게는 대상체에서 항원에 대한 관용원성 면역 반응을 야기한다. 이들 중 임의의 것의 달성은 통상의 방법에 의해 모니터링할 수 있다.

[0076] 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 것의 일부 구현예에서, 유효량은 대상체에서 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 적어도 5년 이상 동안 원하는 면역 반응이 계속되는 것이다. 제공된 조성물 및 방법 중 임의의 것의 다른 구현예에서, 유효량은 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 9개월, 적어도 1년, 적어도 2년, 적어도 5년 이상 동안 측정가능한 원하는 면역 반응, 예를 들어 측정가능한 면역 반응(예를 들어, 특정 항원에 대한)의 감소를 생성하는 것이다.

[0077] 유효량은 물론 보건의의 지식 및 의견 내에서 치료되는 특정 대상체; 증상, 질환 또는 장애의 중증도; 연령, 신체 상태, 크기 및 체중을 포함하는 개별 환자의 파라미터; 치료 기간; 동반 치료(존재시)의 특성; 특정 투여 경로 등의 요인에 좌우될 것이다. 이러한 요인은 당업자에게 널리 공지되어 있고, 이는 통상적인 실험 내에서 다루어질 수 있다. 일반적으로, 최대 용량, 즉 확실한 임상적 판단에 따른 안전한 가장 높은 용량이 사용되는 것이 바람직하다. 그러나, 환자는 임상적 이유, 심리학적 이유 또는 실질적으로 임의의 다른 이유로 보다 적은 용량 또는 관용 용량을 고수할 수 있음이 당업자에 의해 이해될 것이다.

[0078] 일반적으로, 본 발명의 조성물 중의 면역억제제 및/또는 항원의 용량은 약 10㎍/kg 내지 약 100,000㎍/kg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 용량은 약 0.1㎎/kg 내지 약 100㎎/kg의 범위일 수 있다. 다른 구현예에서, 용량은 약 0.1㎎/kg 내지 약 25㎎/kg, 약 25㎎/kg 내지 약 50㎎/kg, 약 50㎎/kg 내지 약 75㎎/kg 또는 약 75㎎/kg 내지 약 100㎎/kg의 범위일 수 있다. 대안적으로, 용량은 원하는 양의 면역억제제 및/또는 항원을 제공하는 합성 나노운반체의 개수에 기초하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 유용한 용량은 용량당 10^6, 10^7, 10^8, 10^9 또는

10^{10}개 초과의 합성 나노운반체를 포함한다. 다른 유용한 용량의 예에는 용량당 약 1×10^{6} 내지 약 1×10^{10}, 약 1×10^{7} 내지 약 1×10^{9}개 또는 약 1×10^{8} 내지 약 $1\times x10^{9}$개의 합성 나노운반체가 포함된다.

[0079] "항원"은 B 세포 항원 또는 T 세포 항원을 의미한다. "항원의 유형(들)"은 동일하거나 실질적으로 동일한 항원 특징을 공유하는 분자를 의미한다. 일부 구현예에서, 항원은 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 리포단백질(lipoprotein), 당지질(glycolipid), 폴리뉴클레오티드, 다당류일 수 있거나, 세포 내에 함유되거나 세포 내에서 발현된다. 일부 구현예에서, 예를 들어, 항원이 잘 정의되거나 특성화되지 않은 경우, 항원은 세포 또는 조직 제제, 세포 데브리스(debris), 세포 엑소좀(exosome), 조절된 배지 등 내에 함유될 수 있다. 항원은 대상체가 노출되는 것과 동일한 유형의 합성 나노운반체와 조합되어, 원치 않는 면역 반응을 야기할 수 있으나, 이의 단편 또는 유도체일 수도 있다. 그러나, 단편 또는 유도체의 경우, 이러한 대상체가 마주치는 형태에 대한 원하는 면역 반응이 제공된 조성물 및 방법의 바람직한 결과이다.

[0080] "항원-특이적"은 항원 또는 이의 부분의 존재로부터 야기되거나, 항원을 특이적으로 인식하거나 이에 결합하는 분자를 생성하는 임의의 면역 반응을 지칭한다. 예를 들어, 면역 반응이 항원-특이적 항체 생성인 경우, 항원에 특이적으로 결합하는 항체가 생성된다. 다른 예로서, 면역 반응이 항원-특이적 B 세포 또는 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성인 경우, 증식 및/또는 활성은 단독으로 또는 MHC 분자와의 복합체에서, B 세포 등에 의한 항원 또는 이의 부분의 인식으로부터 야기된다.

[0081] 본 명세서에 제공되는 질환, 장애 또는 증상과 "관련된 항원"은 질환, 장애 또는 증상의 결과로서 또는 이와 조합되어; 질환, 장애 또는 증상(또는 이의 징후 또는 영향)의 원인에 대한 원치 않는 면역 반응을 생성할 수 있고/거나; 질환, 장애 또는 증상의 징후, 결과 또는 영향인 원치 않는 면역 반응을 생성할 수 있는 항원이다. 바람직하게는, 일부 구현예에서, 본 명세서에 제공되는 조성물 및 방법에서 질환, 장애 또는 증상 등과 관련된 항원의 사용은 항원 및/또는 세포(세포상에서, 세포에 의해, 또는 세포 내에서 항원이 발현됨)에 대한 관용원성 면역 반응을 야기할 것이다. 항원은 질환, 장애 또는 증상이 있는 대상체에서 발현되는 것과 동일한 형태로 존재할 수 있으나, 이의 단편 또는 유도체일 수도 있다. 그러나, 단편 또는 유도체의 경우, 이러한 대상체에서 발현되는 형태에 대한 원하는 면역 반응이 제공되는 조성물 및 방법에서 바람직한 결과이다.

[0082] 일 구현예에서, 항원은 염증 질환, 자가면역 질환, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련된 항원이다. 이러한 항원은 자가항원, 예를 들어, 미엘린 염기성 단백질, 콜라겐(예를 들어, II형 콜라겐), 인간 연골 gp39, 크로모그라닌 A, gp130-RAPS, 단백지질(proteolipid) 단백질, 피브릴라린(fibrillarin), 핵 단백질, 핵인 단백질(예를 들어, 작은 핵인 단백질), 갑상선 자극 인자 수용체, 히스톤, 당단백질 gp70, 리보솜 단백질, 피루베이트 탈수소효소 데하이드로리포아미드 아세틸트랜스퍼라제, 모공 항원, 인간 트로포미오신 아이소형 5, 미토콘드리아 단백질, 췌장 β-세포 단백질, 미엘린 희소돌기아교세포 당단백질, 인슐린, 글루탐산 탈탄산효소(GAD), 글루텐 및 이의 단편 또는 유도체를 포함한다. 다른 자가항원은 하기 표 1에 제공되어 있다.

[0083] 또한, 항원은 기관 또는 조직 거부와 관련된 항원을 포함한다. 이러한 항원의 예에는 동종이계 세포 유래의 항원, 예를 들어, 동종이계 세포 추출물 유래의 항원 및 기타 세포 유래의 항원, 예를 들어, 내피 세포 항원이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0084] 또한, 항원에는 알러지와 관련된 항원이 포함된다. 이러한 항원에는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있는 알레르겐이 포함된다.

[0085] 또한, 항원에는 이식가능한 이식편과 관련된 항원이 포함된다. 이러한 항원은 이식가능한 이식편, 또는 수여자에서 이식가능한 이식편의 도입의 결과로서 생성되는 이식가능한 이식편의 수여자에서의 원치 않는 면역 반응과 관련되며, 면역계 세포에 의한 인식을 위해 제시될 수 있으며, 원치 않는 면역 반응을 생성할 수 있다. 이식 항원에는 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병과 관련된 것이 포함된다. 이식 항원은 생물학적 물질의 세포로부터 또는 이식가능한 이식편과 관련된 정보로부터 수득되거나 유래될 수 있다. 이식 항원에는 일반적으로, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 리포단백질, 당지질, 폴리뉴클레오티드가 포함되거나, 세포에 함유되거나 세포에서 발현된다. 이식가능한 이식편과 관련된 정보는 이식 항원을 수득하거나 유도하는데 사용될 수 있는 이식가능한 이식편에 관한 임의의 정보이다. 이러한 정보는 이식가능한 이식편의 세포 내에서 또는 이식가능한 이식편의 세포상에서 제시될 것으로 예상될 항원에 관한 정보, 예를 들어, 서열 정보, 항원의 유형 또는 분류 및/또는 이들의 MHC 클래스 I, MHC 클래스 II 또는 B 세포 제시 제한을 포함한다. 이러한 정보는 또한 이식가능한 이식편의 유형(예를 들어, 자가이식편, 동종이계이식편, 이종이식편), 이식편의 분자 및 세포 조성, 이식편이 유래되거나 이식편이 이식될 신체 위치(예를 들어, 전체 또는 부분 기관, 피부, 뼈, 신경, 힘줄, 뉴런, 혈관, 지방,

각막 등)에 관한 정보를 포함할 수 있다.

[0086] 또한, 항원에는 치료 단백질과 관련된 항원이 포함되며, 이는 면역계의 세포에 의한 인식을 위해 제시될 수 있으며, 치료 단백질에 대한 원치 않는 면역 반응을 생성할 수 있다. 치료 단백질 항원은 일반적으로 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 리포단백질을 포함하거나, 세포 내에, 세포에 의해 또는 세포상에 함유되거나 발현된다.

[0087] 항원은 완전히 정의되거나 특성화된 항원일 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 항원은 완전히 정의되거나 특성화되지 않는다. 따라서, 항원은 또한 세포 또는 조직 제제, 세포 데브리스, 세포 엑소좀 또는 조절된 배지 내에 함유되는 것이 포함되며, 일부 구현예에서 이러한 형태로 전달될 수 있다.

[0088] "면역 반응의 평가"는 시험관내 또는 생체내에서의 면역 반응의 수준, 존재 또는 부재, 감소, 증가 등의 임의의 측정 또는 결정을 지칭한다. 이러한 측정 또는 결정은 대상체로부터 수득되는 하나 이상의 시료 상에서 수행할 수 있다. 이러한 평가는 본 명세서에 제공되거나 다르게는 당업계에 공지되어 있는 임의의 방법으로 수행될 수 있다.

[0089] "위험이 있는" 대상체는 건강한 참여자가 본 명세서에 제공되는 바와 같은 질환, 장애 또는 증상을 가질 기회를 갖는 것으로 여겨지는 대상체, 또는 본 명세서에 제공된 원치 않는 면역 반응을 경험할 기회를 갖는 것으로 여겨지는 대상체이다.

[0090] "자가면역 질환"은 면역계가 자가(예를 들어, 하나 이상의 자가항원)에 대하여 원치 않는 면역 반응을 개시하는 임의의 질환이다. 일부 구현예에서, 자가면역 질환은 자가-표적화 면역 반응의 부분으로서 신체 세포의 비정상적인 파괴를 포함한다. 일부 구현예에서, 자가의 파괴는 기관, 예를 들어, 결장 또는 췌장의 기능 저하에서 나타난다. 자가면역 질환의 예는 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. 추가의 자가면역 질환은 당업자에게 공지되어 있을 것이며, 본 발명은 이러한 양태에서 제한되지 않는다.

[0091] 본 명세서에 사용되는 "평균"은 달리 나타내지 않는 한 산술적 평균을 지칭한다.

[0092] "B 세포 항원"은 B 세포에서 면역 반응을 촉발시키는 임의의 항원을 의미한다(예를 들어, B 세포 또는 B 세포상의 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원). 일부 구현예에서, T 세포 항원인 항원은 또한 B 세포 항원이다. 다른 구현예에서, T 세포 항원은 또한 B 세포 항원이 아니다. B 세포 항원은 단백질, 펩티드, 소분자 및 탄수화물을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, B 세포 항원은 비-단백질 항원을 포함한다(다시 말하면, 단백질 또는 펩티드 항원을 포함하지 않는다). 일부 구현예에서, B 세포 항원은 자가항원을 포함한다. 다른 구현예에서, B 세포 항원은 알레르겐, 자가항원, 치료 단백질 또는 이식가능한 이식편으로부터 수득되거나 유래된다.

[0093] "동시"는 2개 이상의 물질을 시간적으로 상관되는, 바람직하게는 시간적으로 충분히 상관되는 방식으로 대상체에게 투여하여, 면역 반응의 조절을 제공하는 것을 의미한다. 구현예에서, 동시 투여는 동일한 투여형 중의 둘 이상의 물질의 투여를 통하여 발생할 수 있다. 다른 구현예에서, 동시 투여는 상이한 투여형 중에 있으나 특정 기간 내의, 바람직하게는 1개월 내의, 더욱 바람직하게는 1주 내의, 더더욱 바람직하게는 1일 내의, 보다 바람직하게는 1시간 내의 둘 이상의 물질의 투여를 포함할 수 있다.

[0094] "결합" 또는 "결합된" 또는 "결합들" (등)은 하나의 엔티티(entity)(예를 들어, 하나의 모이어티(moiety))를 다른 것에 화학적으로 회합시키는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 결합은 공유이며, 이는 결합이 2개의 엔티티 사이의 공유 결합의 존재의 맥락에서 발생하는 것을 의미한다. 비-공유 구현예에서, 비-공유 결합은 전하 상호작용, 친화성 상호작용, 금속 배위, 물리적 흡착(absorption), 호스트-게스트 상호작용, 소수성 상호작용, TT 스태킹(stacking) 상호작용, 수소 결합 상호작용, 반데르발스 상호작용, 자기적 상호작용, 정전기적 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용 및/또는 이들의 조합을 포함하나 이들에 한정되지 않는 비-공유 상호작용에 의해 매개된다. 구현예들에서, 캡슐화는 결합의 형태이다.

[0095] "유래된"은 물질 또는 물질에 관한 정보로부터 제조되나, 상기 물질로부터 "수득"되지 않는 것을 의미한다. 상기 물질은 생물학적 물질로부터 직접적으로 수득된 물질의 실질적으로 변형되거나 가공된 형태일 수 있다. 상기 물질은 또한 생물학적 물질에 관한 정보로부터 생성된 물질을 포함한다.

[0096] "투여형"은 대상체로의 투여에 적절한 매질, 운반체, 비히클 또는 장치 중의 약리학적 및/또는 면역학적 활성 물질을 의미한다.

[0097] "캡슐화"는 합성 나노운반체 내에 적어도 일부의 물질이 둘러싸이는 것을 의미한다. 일부 구현예에서, 물질이 합성 나노운반체 내에서 완전히 둘러싸인다. 다른 구현예에서, 캡슐화되는 대부분의 물질 또는 모든 물질은 합

성 나노운반체의 외부 국소 환경에 노출되지 않는다. 다른 구현예들에서, 50%, 40%, 30%, 20%, 10% 또는 5%(중량/중량) 이하가 국소 환경에 노출된다. 캡슐화는 합성 나노운반체의 표면 상에 대부분의 물질 또는 모든 물질을 배치하고, 물질이 합성 나노운반체의 외부의 국소 환경에 노출되게 남겨두는 흡착과는 상이하다.

[0098] 항원 결정기로도 공지되어 있는 "에피토프"는 면역계에 의해, 구체적으로, 예를 들어, 항체, B 세포 또는 T 세포에 의해 인식되는 항원의 부분이다. 본 명세서에 사용되는 "MHC 클래스 I-제한 에피토프"는 유핵(nucleated) 세포상에서 관찰되는 MHC 클래스 I 분자에 의해 면역 세포에 제시되는 에피토프이다. "MHC 클래스 II-제한 에피토프"는 항원 제시 세포(APC) 상에서, 예를 들어, 전문적 항원-제시 면역 세포, 예를 들어, 대식세포, B 세포 및 수지상 세포상에서 또는 비-조혈계 세포, 예를 들어, 간세포상에서 관찰되는 MHC 클래스 II 분자에 의해 면역 세포에 제시되는 에피토프이다. "B 세포 에피토프"는 항체 또는 B 세포에 의해 인식되는 분자 구조이다. 일부 구현예에서, 에피토프 자체는 항원이다.

[0099] 수많은 에피토프가 당업자에게 공지되어 있으며, 본 발명의 일부 양태에 따라 적절한 예시적인 에피토프에는 면역 에피토프 데이터베이스(Immune Epitope Database)(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. 2010 Jan;38(Database issue):D854-62; IEDB 버전 2.4의 전체 내용 뿐 아니라 모든 데이터베이스 엔트리, 2011년 8월, 및 특히 상기 문헌에 개시된 모든 에피토프가 본 명세서에 참고로 포함됨)에 열거된 것들이 포함되나 이에 한정되지 않는다. 또한, 에피토프는 공중 이용가능한 알고리즘, 예를 들어, 문헌[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]; 문헌[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]; 문헌[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]; 문헌[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]; 문헌[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]; 문헌[Sturniolo T, Bono E, Ding J, Raddrizzani 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]; 문헌[Nielsen M, Lundegaard C, Worning 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]; 문헌[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]; 문헌[Peters B, Sette A. 2005. Generating quantitative models describing the sequence specificity of biological processes with the stabilized matrix method. BMC Bioinformatics 6:132]; 문헌[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]; 문헌[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]; 문헌[Karplus PA, Schulz GE. 1985. Prediction of chain flexibility in proteins. Naturwissenschaften 72:212-213]; 문헌[Kolaskar AS, Tongaonkar PC. 1990. A semi-empirical method for prediction of antigenic determinants on protein antigens. FEBS Lett276:172-174]; 문헌[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]; 문헌[Larsen JE, Lund O, Nielsen M. 2006. Improved method for predicting linear B-cell epitopes. Immunome Res 2:2]; 문헌[Ponomarenko JV, Bourne PE. 2007. Antibody-protein interactions: benchmark datasets and prediction tools evaluation. BMC Struct Biol 7:64]; 문헌[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]; 문헌[Ponomarenko JV, Bui H, Li W, Fusseder N, Bourne PE, Sette A, Peters B. 2008. ElliPro: a new structure-based tool for the prediction of antibody epitopes. BMC Bioinformatics 9:514]; 문헌[Nielsen M, Lundegaard C, Blicher T, Peters B, Sette A, Justesen S, Buus S, and Lund O. 2008. PLoS Comput Biol.4(7)e1000107.

Quantitative predictions of peptide binding to any HLA-DR molecule of known sequence: NetMHCIIpan]에 기재된 알고리즘으로 식별될 수 있으며; 각각의 전체 내용은 에피토프의 식별을 위한 방법 및 알고리즘의 개시 내용을 위한 참조로 본 명세서에 포함된다.

[0100] 본 명세서에 제공되는 합성 나노운반체에 결합될 수 있는 에피토프의 다른 예에는 서열 번호 1 내지 943으로 제공된 바와 같은 MHC 클래스 I-제한, MHC 클래스 II-제한 및 B 세포 에피토프 중 임의의 것을 포함한다. 임의의 특정 이론에 제한되지 않고, MHC 클래스 I-제한 에피토프에는 서열 번호 1 내지 186에 기재된 것들이 포함되고, MHC 클래스 II-제한 에피토프에는 서열 번호 187 내지 537에 기재된 것들이 포함되며, B 세포 에피토프에는 서열 번호 538 내지 943에 기재된 것들이 포함된다. 이들 에피토프에는 MHC 클래스 I-제한 자가항원, 알레르겐의 MHC 클래스 II-제한 에피토프, 및 자가항원 및 알레르겐의 B 세포 에피토프가 포함된다.

[0101] "생성하는"은 스스로 직접적으로, 또는 비제한적으로 단어 또는 행위에 의존하여 행동을 하는 관련되지 않은 제3자와 같이 간접적으로, 면역 반응(예를 들어, 관용원성 면역 반응)과 같은 작용이 발생하게 하는 것을 의미한다.

[0102] "체액성 면역 반응"은 B 세포의 생성 또는 자극 및/또는 항체의 생성을 발생시키는 임의의 면역 반응을 의미한다. 체액성 반응이 유도되는 지의 여부를 평가하기 위한 방법은 당업자에게 공지되어 있고, 항체 역가를 측정하고/하거나 CD4+ T 및/또는 B 세포의 수 및/또는 활성을 평가함으로써 항체 반응을 평가하는 것을 포함한다. 항원에 대한 관용이 대상체에 이로운 경우와 같은 본 명세서에 제공된 바와 같은 항원에 대한 임의의 체액성 면역 반응은 원치 않는 것일 수 있다. 상기 체액성 면역 반응과 관련된 항원은 대상체에 투여되는 경우 원치 않는 체액성 면역 반응 중 하나 이상을 발생(예를 들어, 항원에 대한 원치 않는 항체 생성 또는 항원에 특이적인 원치 않는 CD4+ T 세포 또는 B 세포 증식 또는 활성을 발생)시킬 수 있는 항원을 의미한다. 항체의 생성은 "항체 반응"으로 본 명세서에서 언급된다. "항체 역가"는 항체의 측정가능한 수준을 의미한다. 일부 구현예에서, 항체는 특정 아이소형(isotype)의 항체, 예를 들어, IgG 또는 이의 서브클래스이다. 항체 역가를 측정하기 위한 방법은 당 분야에 공지되어 있고, 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다. CD4+ T 또는 B 세포 증식 또는 활성을 측정하기 위한 방법은 또한 당 분야에 공지되어 있거나, 본 명세서의 다른 곳에 기재되어 있다.

[0103] "확인하는"은 임상의가 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물로부터 유익할 수 있는 것으로 대상체를 인식하게 하는 임의의 행동 또는 일련의 행동이다. 바람직하게는, 확인된 대상체는 본 명세서에 제공된 바와 같은 관용원성 면역 반응을 필요로 하는 대상체이다. 행동 또는 일련의 행동은 스스로 직접적으로, 또는 비제한적으로 단어 또는 행위에 의존하여 행동을 하는 관련되지 않은 제3자와 같이 간접적으로 이루어질 수 있다.

[0104] "면역억제제"는 APC가 면역억제성(예를 들어, 관용원성 효과)을 갖게 하는 화합물을 의미한다. 면역억제 효과는 일반적으로 원치 않는 면역 반응을 줄이거나, 저해하거나 예방하거나, 또는 원하는 면역 반응을 촉진시키는 APC에 의한 사이토카인 또는 기타 인자의 생성 또는 발현을 지칭한다. APC가 APC에 의해 제시되는 항원을 이식하는 면역 세포상에서 면역억제 효과를 야기하는 경우, 면역억제 효과는 제시된 항원에 특이적인 것으로 지칭된다. 또한, 이러한 효과는 본 명세서에 관용원성 효과로 지칭된다. 임의의 특정 이론에 제한되지 않고, 면역억제제 또는 관용원성 효과가 바람직하게는 항원(예를 들어, 투여되는 항원 또는 생체내에 이미 존재하는 항원)의 존재하에서 APC로 전달되는 면역억제제의 결과인 것으로 여겨진다. 따라서, 면역억제제는 동일한 조성물 또는 상이한 조성물에 제공되거나 제공되지 않을 수 있는 항원에 대한 관용원성 면역 반응을 제공하는 화합물을 포함한다. 일 구현예에서, 면역억제제는 APC가 하나 이상의 면역 이펙터 세포에서 조절 표현형을 촉진하게 하는 것이다. 예를 들어, 조절성 표현형은 항원-특이적 CD4+ T 세포 또는 B 세포의 생성, 유도, 자극 또는 동원의 억제, 항원-특이적 항체의 생성, Treg 세포(예를 들어, CD4+CD25highFoxP3+ Treg 세포)의 생성, 유도, 자극 또는 동원의 억제 등을 특징으로 할 수 있다. 이는 CD4+ T 세포 또는 B 세포의 조절 표현형으로의 전환의 결과일 수 있다. 이는 또한 기타 면역 세포, 예를 들어, CD8+ T 세포, 대식세포 및 iNKT 세포에서의 FoxP3의 유도의 결과일 수 있다. 일 구현예에서, 면역억제제는 APC가 항원을 처리한 후에, APC의 반응에 영향을 미치는 것이다. 다른 구현예에서, 면역억제제는 항원의 처리를 간섭하는 것이 아니다. 추가의 구현예에서, 면역억제제는 세포자멸사-신호전달 분자가 아니다. 다른 구현예에서, 면역억제제는 인지질이 아니다.

[0105] 면역억제제에는 스타틴; mTOR 저해제, 예를 들어, 라파마이신 또는 라파마이신 유사체; TGF-β 신호전달제; TGF-β 수용체 효능제; 히스톤 데아세틸라제 저해제, 예를 들어, 트리코스타틴(Trichostatin) A; 코르티코스테로이드; 미토콘드리아 기능의 저해제, 예를 들어, 로테논; P38 저해제; NF-κβ 저해제, 예를 들어, 6Bio, 덱사메타손, TCPA-1, IKK VII; 아데노신 수용체 효능제; 프로스타글란딘 E2 효능제(PGE2), 예를 들어, 미소프로스톨(Misoprostol); 포스포다이에스테라제 저해제, 예를 들어, 포스포다이에스테라제 4 저해제(PDE4), 예를 들어,

롤리프람(Rolipram); 프로테아좀 저해제; 키나제 저해제; G-단백질 결합 수용체 효능제; G-단백질 결합 수용체 길항제; 글루코코르티코이드; 레티노이드; 사이토카인 저해제; 사이토카인 수용체 저해제; 사이토카인 수용체 활성화제; 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 길항제; 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 효능제; 히스톤 데아세틸라제 저해제; 칼시뉴린 저해제; 포스파타제 저해제; PI3KB 저해제, 예를 들어, TGX-221; 자가소화작용(autophagy) 저해제, 예를 들어, 3-메틸아데닌; 아릴 탄화수소 수용체 저해제; 프로테아좀 저해제 I(PSI); 및 산화된 ATP, 예를 들어, P2X 수용체 차단제가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 또한, 면역억제제는 IDO, 비타민 D3, 사이클로스포린, 예를 들어, 사이클로스포린 A, 아릴 탄화수소 수용체 저해제, 레스베라트롤, 아자티오퓨린(Aza), 6-머캅토퓨린(6-MP), 6-티오구아닌(6-TG), FK506, 상글리페린(sanglifehrin) A, 살메테롤(salmeterol), 미코페놀레이트 모페틸(MMF), 아스피린 및 기타 COX 저해제, 니플룸산(niflumic acid), 에스트리올(estriol) 및 트립톨리드(triptolide)를 포함한다. 구현예에서, 면역억제제는 본 명세서에 제공되는 작용제 중 임의의 것을 포함할 수 있다.

[0106] 면역억제제는 APC 상에 면역억제(예를 들어, 관용원성) 효과를 직접적으로 제공하는 화합물일 수 있거나, 또는 이는 간접적으로(즉, 투여 후 몇몇 방식으로 처리된 후에) 면역억제(예를 들어, 관용원성) 효과를 제공하는 화합물일 수 있다. 따라서, 면역억제제는 본 명세서에 제공된 화합물 중 임의의 것의 프로드럭(prodrug) 형태를 포함한다.

[0107] 또한, 면역억제제는 면역억제(예를 들어, 관용원성) 면역 반응을 야기하는 본 명세서에 제공되는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함한다. 따라서, 구현예들에서, 면역억제제는 면역억제(예를 들어, 관용원성) 면역 반응을 야기하는 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질을 인코딩하는 핵산이고, 이는 합성 나노운반체에 결합되는 핵산이다.

[0108] 핵산은 DNA 또는 RNA, 예를 들어, mRNA일 수 있다. 구현예들에서, 본 발명의 조성물은 본 발명에 제공되는 핵산의 임의의 것의 상보체, 예를 들어, 전장 상보체 또는 축퇴물(유전 코드의 축퇴성에 기인함)을 포함한다. 구현예들에서, 핵산은 세포주로 트랜스펙션되는 경우 전사될 수 있는 발현 벡터이다. 구현예들에서, 발현 벡터는 다른 것들 중 특히 플라스미드, 레트로바이러스 또는 아데노바이러스를 포함할 수 있다. 핵산은 표준 분자 생물학 방법을 사용하여, 예를 들어, 중합효소 연쇄 반응을 사용하여 핵산 단편을 생성하고, 이를 정제하고, 발현 벡터 내로 클로닝함으로써 단리되거나 합성될 수 있다. 본 발명의 실시에 유용한 추가의 기술은 문헌[Current Protocols in Molecular Biology 2007 by John Wiley and Sons, Inc.]; 문헌[Molecular Cloning: A Laboratory Manual (Third Edition) Joseph Sambrook, Peter MacCallum Cancer Institute, Melbourne, Australia]; 문헌[David Russell, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Cold Spring Harbor]에서 찾을 수 있다.

[0109] 구현예들에서, 본 명세서에 제공되는 면역억제제는 합성 나노운반체에 결합된다. 바람직한 구현예들에서, 면역억제제는 합성 나노운반체의 구조를 이루는 물질에 더하여 존재하는 요소이다. 예를 들어, 일 구현예에서, 합성 나노운반체가 하나 이상의 중합체로 이루어지는 경우, 면역억제제는 하나 이상의 중합체에 더하여 존재하며, 이에 결합되는 화합물이다. 다른 예로서, 일 구현예에서, 합성 나노운반체가 하나 이상의 지질로 이루어지는 경우, 면역억제제는 다시 하나 이상의 지질에 더하여 존재하며 이에 결합된다. 또한, 합성 나노운반체의 물질이 면역억제(예를 들어, 관용원성) 효과를 야기하는 구현예들에서, 면역억제제는 면역억제(예를 들어, 관용원성) 효과를 야기하는 합성 나노운반체의 물질에 더하여 존재하는 요소이다.

[0110] 다른 예시적인 면역억제제에는 소분자 약물, 천연 산물, 항체(예를 들어, CD20, CD3, CD4에 대한 항체), 생물제제(biologics)-기반의 약물, 탄수화물-기반의 약물, 나노입자, 리포솜, RNAi, 안티센스 핵산, 압타머, 메토트렉세이트, NSAID; 핑골리모드(fingolimod); 나탈리주맙(natalizumab); 알렘투주맙(alemtuzumab); 항-CD3; 타크롤리무스(FK506) 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 추가의 면역억제제는 당업자에게 공지되어 있으며, 발명은 이러한 양태에 제한되지 않는다.

[0111] "염증 질환"은 원치 않는 염증이 발생하는 임의의 질환, 장애 또는 증상을 의미한다.

[0112] 면역억제제 또는 항원의 "로드"는 전체 합성 나노운반체 중의 물질의 총 중량에 기초하여, 합성 나노운반체에 결합된 면역억제제 또는 항원의 양(중량/중량)이다. 일반적으로, 로드는 합성 나노운반체의 집단에 걸친 평균으로 계산된다. 일 구현예에서, 면역억제제의 로드는 합성 나노운반체의 제1 집단에 걸쳐 평균하여, 0.0001% 내지 50%이다. 다른 구현예에서, 항원의 로드는 합성 나노운반체의 제1 및/또는 제2 집단에 걸쳐 평균하여 0.0001% 내지 50%이다. 또 다른 구현예에서, 면역억제제 및/또는 항원의 로드는 0.01% 내지 20%이다. 추가의 구현예에서, 면역억제제 및/또는 항원의 로드는 0.1% 내지 10%이다. 추가의 구현예에서, 면역억제제 및/또는 항

원의 로드는 1% 내지 10%이다. 다른 구현예에서, 면역억제제 및/또는 항원의 로드는 합성 나노운반체의 집단에 걸쳐 평균하여 적어도 0.1%, 적어도 0.2%, 적어도 0.3%, 적어도 0.4%, 적어도 0.5%, 적어도 0.6%, 적어도 0.7%, 적어도 0.8%, 적어도 0.9%, 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13%, 적어도 14%, 적어도 15%, 적어도 16%, 적어도 17%, 적어도 18%, 적어도 19% 또는 적어도 20%이다. 추가의 구현예에서, 면역억제제 및/또는 항원의 로드는 합성 나노운반체의 집단에 걸쳐 평균하여 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% 또는 20%이다. 상기 구현예들의 일부 구현예들에서, 면역억제제 및/또는 항원의 로드는 합성 나노운반체의 집단에 걸쳐 평균하여 25% 이하이다. 구현예들에서, 로드는 실시예에 기재된 바와 같이 계산된다.

[0113] 제공되는 임의의 조성물 및 방법의 구현예들에서, 로드는 하기와 같이 계산된다: 대략 3㎎의 합성 나노운반체를 수집하고, 원심분리하여, 합성 나노입자 펠렛으로부터 상청액을 분리한다. 아세토니트릴을 펠렛에 첨가하고, 시료를 초음파분해하고, 원심분리하여, 임의의 불용성 물질을 제거한다. 상청액 및 펠렛을 RP-HPLC 상에 주입하고, 278㎚에서 흡광도를 판독한다. 펠렛에서 관찰되는 ㎍을 사용하여, 포집(로드)%를 계산하고, 상청액 및 펠렛 중의 ㎍을 사용하여 회수되는 총 ㎍을 계산한다.

[0114] "유지 용량"은 초기의 용량이 대상체에서 면역억제(예를 들어, 관용원성) 반응을 야기한 후에, 대상체에게 투여되어, 원하는 면역억제(예를 들어, 관용원성) 반응을 지속시키는 용량을 지칭한다. 예를 들어, 유지 용량은 초기 용량 후에 달성되는 관용원성 효과를 유지하거나, 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 예방하거나, 대상체가 원치 않는 수준의 면역 반응을 포함하는 원치 않는 면역 반응을 경험할 위험이 있는 대상체가 되는 것을 예방하는 것일 수 있다. 일부 구현예들에서, 유지 용량은 적절한 수준의 원하는 면역 반응을 지속하는데 충분한 것이다.

[0115] "합성 나노운반체의 최대 치수"는 합성 나노운반체의 임의의 축을 따라 측정되는 나노운반체의 가장 큰 치수를 의미한다. "합성 나노운반체의 최소 치수"는 합성 나노운반체의 임의의 축을 따라 측정되는 합성 나노운반체의 가장 작은 치수를 의미한다. 예를 들어, 타원형 합성 나노운반체에 있어서, 합성 나노운반체의 최대 및 최소 치수는 실질적으로 동일할 것이며, 이의 직경의 크기일 것이다. 유사하게, 입방형 합성 나노운반체에 있어서, 합성 나노운반체의 최소 치수는 이의 높이, 너비 또는 길이 중 가장 작은 것일 것이며, 합성 나노운반체의 최대 치수는 이의 높이, 너비 또는 길이 중 가장 큰 것일 것이다. 일 구현예에서, 시료 중의 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 시료 중의 합성 나노운반체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 100㎚ 이상이다. 일 구현예에서, 시료 중의 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 시료 중의 합성 나노운반체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 최대 치수는 5 ㎛ 이하이다. 바람직하게는, 시료 중의 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 시료 중의 합성 나노운반체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 110㎚ 초과, 더욱 바람직하게는 120㎚ 초과, 더욱 바람직하게는 130㎚ 초과, 더욱 바람직하게는 150㎚ 초과이다. 본 발명의 합성 나노운반체의 최대 대 최소 치수의 종횡비는 구현예에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 합성 나노운반체의 최대 대 최소 치수의 종횡비는 1:1 내지 1,000,000:1, 바람직하게는 1:1 내지 100,000:1, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 10,000:1, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 1000:1, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 100:1, 더욱 바람직하게는 1:1 내지 10:1로 달라질 수 있다. 바람직하게는, 시료 중의 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 시료 중의 합성 나노운반체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 최대 치수는 3㎛ 이하, 더욱 바람직하게는 2㎛ 이하, 더욱 바람직하게는 1㎛ 이하, 더욱 바람직하게는 800㎚ 이하, 더욱 바람직하게는 600㎚ 이하, 더욱 바람직하게는 500㎚ 이하이다. 바람직한 구현예들에서, 시료 중의 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 시료 중의 합성 나노운반체의 적어도 75%, 바람직하게는 적어도 80%, 더욱 바람직하게는 적어도 90%의 최소 치수는 100㎚ 이상, 더욱 바람직하게는 120㎚ 이상, 더욱 바람직하게는 130㎚ 이상, 더욱 바람직하게는 140㎚ 이상, 더욱 바람직하게는 150㎚ 이상이다. 합성 나노운반체 치수(예를 들어, 직경)의 측정은 합성 나노운반체를 액체(통상 수성) 매질 중에 현탁화시키고, 동적 광산란(DLS)(예를 들어, 브룩하벤(Brookhaven) ZetaPALS 기기를 사용)을 사용하여 수득된다. 예를 들어, 합성 나노운반체의 현탁액은 수성 완충제로부터 정제수로 희석하여, 대략 0.01 내지 0.1㎎/㎖의 최종 합성 나노운반체 현탁액 농도를 달성할 수 있다. 희석된 현탁액은 내측에서 직접적으로 제조되거나, DLS 분석에 적절한 큐벳(cuvette)으로 전달될 수 있다. 이어서, 큐벳을 DLS에 배치하고, 조절된 온도로 평형화되게 한 다음, 충분한 시간 동안 스캐닝하여, 매질의 점도 및 시료의 굴절률에 대한 적절한 입력에 기초하여, 안정한 재현가능한 분포를 획득할 수 있다. 이어서, 유효 직경 또는 분포의 평균을 기록한다. 합성 나노운반체의 "치수", "크기" 또는 "직경"은 동적 광산란을 사용하여 수득되는 입자

크기 분포의 평균을 의미한다.

[0116] "MHC"는 세포 표면상의 처리된 단백질의 단편 또는 에피토프를 나타내는 MHC 분자를 인코딩하는 대부분의 척추동물에서 관찰되는 주조직적합성 복합체, 큰 게놈 영역 또는 유전자 패밀리를 지칭한다. 세포 표면상의 MHC:펩티드의 제시는 면역 세포, 통상 T 세포에 의한 감시를 가능하게 한다. 2가지의 일반적 MHC 분자의 분류가 존재한다: 클래스 I 및 클래스 II. 일반적으로, 클래스 I MHC 분자는 유핵 세포상에서 관찰되며, 펩티드를 세포독성 T 세포에 제시한다. 클래스 II MHC 분자는 소정의 면역 세포, 주로, 집합하여 전문적 APC로 알려져 있는 대식세포, B 세포 및 수지상 세포상에서 관찰된다. MHC 영역 내의 가장 잘 알려져 있는 유전자는 세포 표면상의 항원-제시 단백질을 인코딩하는 서브셋이다. 인간에서, 이들 유전자는 인간 백혈구 항원(HLA) 유전자로 지칭된다.

[0117] "비-메톡시-말단 중합체"는 메톡시 이외의 모이어티로 종결되는 적어도 하나의 말단을 갖는 중합체를 의미한다. 일부 구현예들에서, 중합체는 메톡시 이외의 모이어티로 종결되는 적어도 2개의 말단을 갖는다. 다른 구현예들에서, 중합체는 메톡시로 종결되는 말단을 갖지 않는다. "비-메톡시-말단, 플루로닉(pluronic) 중합체"는 양 말단에 메톡시를 갖는 선형 플루로닉 중합체 이외의 중합체를 의미한다. 본 명세서에 제공되는 바와 같은 중합체 나노입자는 비-메톡시-말단 중합체 또는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체를 포함할 수 있다.

[0118] "수득된"은 물질로부터 직접 획득되고, 실질적으로 변형 및/또는 가공이 없이 사용되는 것을 의미한다.

[0119] "약제학적으로 허용가능한 부형제"는 본 발명의 조성물을 제형화하기 위해 열거된 합성 나노운반체와 함께 사용되는 약리학적 불활성 물질을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 부형제는 당류(예를 들어, 글루코스, 락토스 등), 보존제, 예를 들어, 항미생물제, 재구성 보조제, 착색제, 염수(예를 들어, 인산염 완충 염수) 및 완충제를 포함하나 이들에 한정되지 않는 당업계에 공지되어 있는 다양한 물질을 포함한다.

[0120] "프로토콜"은 하나 이상의 물질의 대상체로의 임의의 투여 요법을 지칭한다. 투여 요법은 투여의 양, 빈도 및/또는 방식을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 이러한 프로토콜을 사용하여 본 발명의 하나 이상의 조성물을 하나 이상의 시험 대상체에게 투여할 수 있다. 이어서, 이들 시험 대상체에서 면역 반응을 평가하여, 프로토콜이 원치 않는 면역 반응을 줄이고, 원하는 면역 반응(예를 들어, 관용원성 효과의 촉진)을 생성하는데 효과적인지 여부를 결정할 수 있다. 또한, 임의의 다른 치료적 및/또는 예방적 효과가 상기 언급된 면역 반응 대신에 또는 이에 더하여 평가될 수 있다. 프로토콜이 원하는 효과를 갖는지 여부는 본 명세서에 제공되거나, 다르게는 당업계에 공지되어 있는 방법 중 임의의 것을 사용하여 결정할 수 있다. 예를 들어, 세포의 집단은 본 명세서에 제공된 조성물이 특정 프로토콜에 따라 투여되는 대상체로부터 수득하여, 특정 면역 세포, 사이토카인, 항체 등이 감소되는지, 생성되는지, 활성화되는지 등의 여부를 결정할 수 있다. 면역 세포의 존재 및/또는 개수를 검출하기 위한 유용한 방법에는 유세포측정법(예를 들어, FACS) 및 면역조직화학 방법이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 면역 세포 마커의 특이적 염색을 위한 항체 및 기타 결합제가 상업적으로 입수가능하다. 이러한 키트는 전형적으로, 다수의 항원을 위한 염색 시약을 포함하며, 이는 세포의 비균질 집단으로부터의 원하는 세포 집단의 FACS-기반의 검출, 분리 및/또는 정량화를 가능하게 한다.

[0121] "대상체의 제공"은 임상의가 대상체와 접촉하게 하고, 본 명세서에 제공된 조성물을 이에 투여하거나 이에 대하여 본 명세서에 제공되는 방법을 수행하는 임의의 행동 또는 일련의 행동이다. 바람직하게는, 대상체는 본 명세서에 제공된 바와 같은 관용원성 면역 반응을 필요로 하는 대상체이다. 행동 또는 일련의 행동은 스스로 직접적으로, 또는 비제한적으로 단어 또는 행위에 의존하여 행동을 하는 관련되지 않은 제3자와 같이 간접적으로, 이루어질 수 있다.

[0122] "대상체"는 온혈 동물, 예를 들어 인간 및 영장류; 조류; 가정 또는 농장 동물, 예를 들어, 고양이, 개, 양, 염소, 소, 말 및 돼지; 실험실 동물, 예를 들어, 마우스, 랫트 및 기니아 피그; 어류; 파충류; 동물원 및 야생 동물; 등을 포함하는 동물을 의미한다.

[0123] "B 세포 에피토프가 실질적으로 없는"은 B 세포 반응의 실질적 활성화를 자극하는 양(단독으로, 항원의 맥락 내, 운반체와 함께, 또는 본 발명의 조성물과 함께)의 B 세포 에피토프의 부재를 나타낸다. 구현예들에서, 실질적으로 B 세포 에피토프를 갖지 않는 조성물은 항원의 B 세포 에피토프의 측정가능한 양을 함유하지 않는다. 다른 구현예에서, 상기 조성물은 항원의 B 세포 에피토프의 측정가능한 양을 포함할 수 있으나, 상기 양은 측정가능한 B 세포 면역 반응(단독으로, 항원의 맥락 내, 운반체와 함께 또는 본 발명의 조성물과 함께), 예를 들어, 항원-특이적 항체 생성 또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성을 발생시키기에 효과적이지 않거나, 유의한 측정가능한 B 세포 면역 반응(단독으로, 항원의 맥락 내, 운반체와 함께 또는 본 발명의 조성물과 함께)을 발생시키기에 효과적이지 않다. 일부 구현예에서, 유의한 측정가능한 B 세포 면역 반응은 대상체에서 불리한 임상

결과를 발생시키거나, 발생시키는 것으로 예상되는 것이다. 다른 구현예에서, 유의한 측정가능한 B 세포 면역 반응은 대조군 항원(예를 들어, 항원의 B 세포 에피토프를 포함하지 않거나, B 세포 면역 반응을 자극하지 않는 것으로 공지된 것)에 의해 발생되는 면역 반응(예를 들어, 항원-특이적 항체 생성 또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성)의 동일 유형의 수준보다 큰 것이다. 일부 구현예에서, 유의한 측정가능한 B 세포 면역 반응, 예를 들어, 항체 역가(예를 들어, ELISA에 의함)의 치수는 대조군(예를 들어, 대조군 항원)에 의해 생성되는 반응의 동일 유형보다 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배 또는 그보다 크다. 다른 구현예에서, 실질적으로 B 세포 에피토프를 갖지 않는 조성물은 항원-특이적 항체 역가(단독으로, 항원의 맥락 내, 운반체와 함께 또는 본 발명의 조성물과 함께)를 거의 생성시키지 않거나 항원-특이적 항체 역가를 생성시키지 않는 것이다. 이러한 조성물은 500, 400, 300, 200, 100, 50, 40, 30, 20 또는 10 미만의 항체 역가(EC50 값)를 발생시키는 것이다. 다른 구현예에서, 유의한 측정가능한 B 세포 면역 반응은 대조군에 의해 생성되는 반응의 동일 유형보다 10%, 25%, 50%, 100%, 2배, 3배, 4배, 5배, 6배, 7배, 8배, 9배, 10배, 15배, 20배 또는 그보다 큰 B 세포의 수 또는 증식의 치수이다. B 세포 반응을 측정하기 위한 다른 방법은 당업자에게 공지되어 있다.

[0124] 구현예들에서, 조성물이 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는 것을 보장하기 위해, 항원은 이들이 본 명세서에 제공되는 바와 같은 합성 나노운반체에 대한 결합을 위해 B 세포 에피토프를 포함하지 않도록 선택된다. 다른 구현예에서, 조성물이 항원의 B 세포 에피토프를 실질적으로 포함하지 않는 것을 보장하기 위해, 항원에 결합된 합성 나노운반체가 생성되고, B 세포 면역 반응(예를 들어, 항원-특이적 항체 생성, B 세포 증식 및/또는 활성)에 대해 시험된다. 원하는 특성을 나타내는 조성물이 이후 선택될 수 있다.

[0125] "합성 나노운반체(들)"는 자연에서 관찰되지 않으며, 크기가 5㎛ 이하인 적어도 하나의 치수를 갖는 별개의 대상체를 의미한다. 알부민 나노입자는 일반적으로 합성 나노운반체로서 포함되나, 특정 구현예들에서, 합성 나노운반체는 알부민 나노입자를 포함하지 않는다. 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 키토산을 포함하지 않는다. 다른 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 지질-기반의 나노입자가 아니다. 추가의 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 인지질을 포함하지 않는다.

[0126] 합성 나노운반체는 비제한적으로, 하나 또는 복수의 지질-기반의 나노입자(본 명세서에서 지질 나노입자, 즉 이들의 구조를 이루는 대다수의 물질이 지질인 나노입자로도 지칭됨), 중합체 나노입자, 금속 나노입자, 계면활성제-기반의 에멀전, 덴드리머, 버키볼, 나노와이어, 바이러스-유사 입자(즉, 주로 바이러스 구조 단백질을 이루나, 감염성을 갖지 않거나, 감염성이 낮은 입자), 펩티드 또는 단백질-기반의 입자(본 명세서에서 단백질 입자, 즉, 이들의 구조를 이루는 대다수의 물질이 펩티드 또는 단백질인 입자로도 지칭됨)(예를 들어, 알부민 나노입자) 및/또는 지질-중합체 나노입자와 같은 나노물질의 조합을 사용하여 개발된 나노입자일 수 있다. 합성 나노운반체는 타원형, 입방형, 피라미드형, 직사각형, 원통형, 도넛형 등을 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 상이한 형상일 수 있다. 본 발명에 따른 합성 나노운반체는 하나 이상의 표면을 포함한다. 본 발명의 실시에 사용하기 위해 조정될 수 있는 예시적인 합성 나노운반체에는 (1) 미국 특허 제5,543,158호(Gref et al.)에 개시된 생분해성 나노입자, (2) 미국 특허 출원 제20060002852호(Saltzman et al.)의 중합체 나노입자, (3) 미국 특허 출원 공개 제20090028910호(DeSimone et al.)의 리소그래피로 구축되는 나노입자, (4) WO 2009/051837호(von Andrian et al.)의 개시내용, (5) 미국 특허 출원 공개 제2008/0145441호(Penades et al.)에 개시된 나노입자, (6) 미국 특허 출원 공개 제20090226525호(de los Rios et al.)에 개시된 단백질 나노입자, (7) 미국 특허 출원 공개 제20060222652호(Sebbel et al.)에 개시된 바이러스-유사 입자, (8) 미국 특허 출원 공개 제20060251677호(Bachmann et al.)에 개시된 핵산 결합된 바이러스-유사 입자, (9) WO2010047839A1호 또는 WO2009106999A2호에 개시된 바이러스-유사 입자, (10) 문헌[P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)]에 개시된 나노침전형(nanoprecipitated) 나노입자, 또는 (11) 미국 공개 제2002/0086049호에 개시된 세포자멸사 세포, 세포자멸사 소체(apoptotic body), 또는 합성 또는 반합성 모방체가 포함된다. 구현예들에서, 합성 나노운반체는 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 초과 또는 1:10 초과의 종횡비를 가질 수 있다.

[0127] 최소 치수가 약 100nm 이하, 바람직하게는 100nm 이하인 본 발명에 따른 합성 나노운반체는 상보체를 활성화시키는 하이드록실기가 있는 표면을 포함하지 않거나, 대안적으로, 상보체를 활성화시키는 하이드록실기가 아닌 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 최소 치수가 약 100nm 이하, 바람직하게는 100nm 이하인 본 발명에 따른 합성 나노운반체는 상보체를 실질적으로 활성화시키는 표면을 포함하지 않거나, 대안적으로, 상보체를 실질적으로 활성화시키지 않는 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 더

욱 바람직한 구현예에서, 최소 치수가 약 100nm 이하, 바람직하게는 100nm 이하인 본 발명에 따른 합성 나노운반체는 상보체를 활성화시키는 표면을 포함하지 않거나, 대안적으로, 상보체를 활성화시키지 않는 모이어티로 본질적으로 이루어진 표면을 포함한다. 구현예들에서, 합성 나노운반체는 바이러스-유사 입자를 배제한다. 구현예들에서, 합성 나노운반체는 1:1, 1:1.2, 1:1.5, 1:2, 1:3, 1:5, 1:7 초과, 또는 1:10 초과의 종횡비를 가질 수 있다.

[0128] "T 세포 항원"은 CD4+ T-세포 항원 또는 CD8+ 세포 항원을 의미한다. "CD4+ T-세포 항원"은 CD4+ T-세포에 의해 인식되고 면역 반응을 촉발시키는 임의의 항원, 예를 들어, 클래스 II 주조직적합성 복합체 분자(MHC)에 결합된 항원 또는 이의 부분의 제시를 통하여 CD4+ T 세포상의 T-세포 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원을 의미한다. "CD8+ T 세포 항원"은 CD8+ T-세포에 의해 인식되고 면역 반응을 촉발시키는 임의의 항원, 예를 들어, 클래스 I 주조직적합성 복합체 분자(MHC)에 결합된 항원 또는 이의 부분의 제시를 통하여 CD8+ T 세포상의 T-세포 수용체에 의해 특이적으로 인식되는 항원을 의미한다. 일부 구현예들에서, T 세포 항원인 항원은 또한 B 세포 항원이다. 다른 구현예들에서, T 세포 항원은 또한 B 세포 항원이 아니다. T 세포 항원은 일반적으로 단백질 또는 펩티드이다.

[0129] "치료 단백질"은 대상체에게 투여될 수 있고, 치료적 효과를 갖는 임의의 단백질 또는 단백질-기반의 요법을 지칭한다. 이러한 요법은 단백질 대체 및 단백질 보충 요법을 포함한다. 또한, 이러한 요법은 외인성 또는 외래 단백질의 투여, 항체 요법 및 세포 또는 세포-기반의 요법을 포함한다. 치료 단백질에는 효소, 효소 보조인자, 호르몬, 혈액 응고 인자, 사이토카인, 성장 인자, 단일클론 항체 및 다중클론 항체가 포함된다. 다른 치료 단백질의 예는 본 명세서의 다른 곳에 제공되어 있다. 치료 단백질은 세포 내에서, 세포상에서 또는 세포에 의해 생성될 수 있으며, 이러한 세포로부터 수득되거나 이러한 세포의 형태로 투여될 수 있다. 구현예들에서, 치료 단백질은 포유류 세포, 곤충 세포, 효모 세포, 박테리아 세포, 식물 세포, 트랜스제닉 동물 세포, 트랜스제닉 식물 세포 등 내에서, 이들 상에서 또는 이들에 의해 생성된다. 치료 단백질은 이러한 세포에서 재조합에 의해 생성될 수 있다. 치료 단백질은 바이러스로 형질전환된 세포 내에서, 바이러스로 형질전환된 세포상에서 또는 바이러스로 형질전환된 세포에 의해 생성될 수 있다. 또한, 치료 단백질은 이를 발현하도록 트랜스펙션되거나, 형질도입되거나, 다르게는 조작된 자가 세포 내에서, 이러한 자가 세포상에서 또는 이러한 자가 세포에 의해 생성될 수 있다. 대안적으로, 치료 단백질은 핵산으로서 또는 핵산을 바이러스, VLP, 리포솜 등으로 도입시킴으로써 투여될 수 있다. 대안적으로, 치료 단백질은 이러한 형태로부터 수득되고, 치료 단백질 자체로서 투여될 수 있다. 이에 따라, 대상체는 이들 중 임의의 것을 제공한 적이 있거나, 이를 제공하고 있거나, 이를 제공할 임의의 대상체를 포함한다. 이러한 대상체는 유전자 요법, 치료 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 발현하도록 트랜스펙션되거나, 형질도입되거나, 다르게는 조작된 자가 세포; 또는 치료 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드를 발현하는 세포를 제공한 적이 있거나, 이를 제공하고 있거나, 또는 이를 제공할 대상체를 포함한다.

[0130] "치료 단백질 항원"은 면역계의 세포에 의한 인식을 위해 제시될 수 있는 치료 단백질 또는 이의 부분과 관련이 있으며, 치료 단백질에 대하여 원치 않는 면역 반응(예를 들어, 치료 단백질-특이적 항체의 생성)을 생성할 수 있는 항원을 의미한다. 치료 단백질 항원은 일반적으로, 단백질, 폴리펩티드, 펩티드, 리포단백질을 포함하거나, 세포 내에, 세포상에 또는 세포에 의해 함유되거나 발현된다.

[0131] "관용원성 면역 반응"은 항원, 또는 이러한 항원을 발현하는 세포, 조직, 기관 등에 특이적인 면역 억제를 야기할 수 있는 임의의 면역 반응을 의미한다. 이러한 면역 반응은 항원, 또는 이러한 항원을 발현하는 세포, 조직, 기관 등에 특이적인 원치 않는 면역 반응의 임의의 감소, 지연 또는 저해를 포함한다. 이러한 면역 반응은 또한 항원, 또는 이러한 항원을 발현하는 세포, 조직, 기관 등에 특이적인 원하는 면역 반응의 임의의 자극, 생성, 유도, 촉진 또는 동원을 포함한다. 따라서, 관용원성 면역 반응은 항원 반응성 세포에 의해 매개될 수 있는 항원에 대한 원치 않는 면역 반응의 부재 또는 감소뿐만 아니라 억제 세포의 존재 또는 촉진을 포함한다. 본 명세서에 제공되는 바와 같은 관용원성 면역 반응은 면역학적 관용을 포함한다. "관용원성 면역 반응의 생성"은 항원, 또는 이러한 항원을 발현하는 세포, 조직, 기관 등에 특이적인 전술한 임의의 면역 반응의 생성을 지칭한다. 관용원성 면역 반응은 MHC 클래스 I-제한 제시 및/또는 MHC 클래스 II-제한 제시 및/또는 B 세포 제시 및/또는 CD1d에 의한 제시 등의 결과일 수 있다.

[0132] 관용원성 면역 반응은 CD4+ T 세포, CD8+ T 세포 또는 B 세포 증식 및/또는 활성의 임의의 감소, 지연 또는 저해를 포함한다. 또한, 관용원성 면역 반응은 항원-특이적 항체 생성의 감소를 포함한다. 관용원성 면역 반응은 또한 조절 세포, 예를 들어, CD4+ Treg 세포, CD8+ Treg 세포, Breg 세포 등의 자극, 유도, 생성 또는 동원를 야기하는 임의의 반응을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 관용원성 면역 반응은 조절 세포의 생성, 유도,

자극 또는 동원을 특징으로 하는 조절 표현형으로의 전환을 야기하는 것이다.

[0133] 관용원성 면역 반응은 또한 CD4+ Treg 세포 및/또는 CD8+ Treg 세포의 자극, 생성 또는 동원을 야기하는 임의의 반응을 포함한다. CD4+ Treg 세포는 전사 인자 FoxP3를 발현할 수 있으며, 염증 반응 및 자가-면역 염증 질환을 저해할 수 있다(문헌[Human regulatory T cells in autoimmune diseases. Cvetanovich GL, Hafler DA. Curr Opin Immunol. 2010 Dec;22(6):753-60]; 문헌[Regulatory T cells and autoimmunity. Vila J, Isaacs JD, Anderson AE.Curr Opin Hematol. 2009 Jul;16(4):274-9]). 이러한 세포는 또한 B-세포에 대한 T-세포 지원을 억제하고 자가 및 외래 항원 둘 모두에 대하여 관용을 유도한다(문헌[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]). CD4+ Treg 세포는 APC상의 클래스 II 단백질에 의해 제시되는 경우 항원을 인식한다. 클래스 I(및 Qa-1)에 의해 제시되는 항원을 인식하는 CD8+ Treg 세포도 또한 B-세포에 대한 T-세포 지원을 억제하고, 항원-특이적 억제의 활성화를 야기하여, 자가 및 외래 항원 둘 모두에 대하여 관용을 유도할 수 있다. Qa-1과 CD8+ Treg 세포의 상호작용의 방해는 면역 반응의 조절을 불량하게 하는 것으로 나타났으며, 자가-항체 형성 및 자가-면역 치사 전신-홍반성 낭창의 발병을 야기한다(문헌[Kim et al., Nature. 2010 Sep 16, 467 (7313): 328-32]). CD8+ Treg 세포는 또한 류마티스 관절염 및 대장염을 포함하는 자가면역 염증 질환의 모델을 저해하는 것으로 나타났다(문헌[CD4+CD25+ regulatory T cells in autoimmune arthritis. Oh S, Rankin AL, Caton AJ. Immunol Rev. 2010 Jan;233(1):97-111]; 문헌[Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. Boden EK, Snapper SB. Curr Opin Gastroenterol. 2008 Nov;24(6):733-41]). 일부 구현예들에서, 제공되는 조성물은 둘 모두의 반응을 효율적으로 야기할 수 있다(CD4+ Treg 및 CD8+ Treg). 다른 구현예에서, FoxP3는 다른 면역 세포, 예를 들어, 대식세포, iNKT 세포 등에서 유도될 수 있으며, 본 명세서에 제공되는 조성물은 또한 하나 이상의 이들 반응을 야기할 수 있다.

[0134] 또한, 관용원성 면역 반응에는 조절 사이토카인, 예를 들어, Treg 사이토카인의 유도; 저해성 사이토카인의 유도; 염증성 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-1b, IL-5, TNF-α, IL-6, GM-CSF, IFN-γ, IL-2, IL-9, IL-12, IL-17, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, M-CSF, C 반응성 단백질, 급성기 단백질), 케모카인(예를 들어, MCP-1, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, MIG, ITAC 또는 IP-10), 항 염증성 사이토카인(예를 들어, IL-4, IL-13, IL-10 등), 케모카인(예를 들어, CCL-2, CXCL8), 프로테아제(예를 들어, MMP-3, MMP-9), 류코트리엔(예를 들어, CysLT-1, CysLT-2), 프로스타글란딘(예를 들어, PGE2) 또는 히스타민의 생성의 저해; Th17, Th1 또는 Th2 면역 반응에 대한 분극의 저해; 이펙터 세포-특이적 사이토카인: Th17(예를 들어, IL-17, IL-25), Th1(IFN-γ), Th2(예를 들어, IL-4, IL-13)의 저해; Th1-, Th2- 또는 TH17-특이적 전사 인자의 저해; 이펙터 T 세포의 증식의 저해; 이펙터 T 세포의 세포자멸사의 유도; 관용원성 수지상 세포-특이적 유전자의 유도, FoxP3 발현의 유도, IgE 유도 또는 IgE-매개의 면역 반응의 저해; 항체 반응(예를 들어, 항원-특이적 항체 생성)의 저해; T 헬퍼 세포 반응의 저해; TGF-β 및/또는 IL-10의 생성; 자가항체의 이펙터 기능의 저해(예를 들어, 세포의 고갈, 세포 또는 조직 손상 또는 상보체 활성화의 저해) 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0135] 전술한 것들 중 임의의 것은 하나 이상의 동물 모델에서 생체내에서 측정하거나, 시험관내에서 측정할 수 있다. 당업자는 이러한 생체내 또는 시험관내 측정에 익숙하다. 원치 않는 면역 반응 또는 관용원성 면역 반응은 예를 들어, 면역 세포 개수 및/또는 기능의 평가, 테트라머 분석, ELISPOT, 사이토카인 발현, 사이토카인 분비의 유세포측정-기반의 분석, 사이토카인 발현 프로파일링, 유전자 발현 프로파일링, 단백질 발현 프로파일링, 세포 표면 마커의 분석, 면역 세포 수용체 유전자 사용(문헌[T. Clay et al., "Assays for Monitoring Cellular Immune Response to Active Immunotherapy of Cancer" Clinical Cancer Research 7:1127-1135 (2001)] 참조)의 PCR-기반의 검출 방법 등을 사용하여 모니터링할 수 있다. 원치 않는 면역 반응 또는 관용원성 면역 반응은 또한 예를 들어, 혈장 또는 혈청 중의 단백질 수준의 평가 방법, 면역 세포 증식 및/또는 기능적 검정 등을 사용하여 모니터링할 수 있다. 일부 구현예들에서, 관용원성 면역 반응은 FoxP3의 유도를 평가함으로써 모니터링할 수 있다. 또한, 특정 방법이 실시예에서 더욱 상세하게 기재된다.

[0136] 바람직하게는 관용원성 면역 반응은 본 명세서에 기재되는 질환, 장애 또는 증상의 발병, 진행 또는 병적측면의 저해를 야기한다. 본 발명의 조성물이 본 명세서에 기재된 질환, 장애 또는 증상의 발병, 진행 또는 병적측면의 저해를 야기할 수 있는지 여부는 이러한 질환, 장애 또는 증상의 동물 모델로 측정할 수 있다.

[0137] 일부 구현예들에서, 원치 않는 면역 반응의 감소 또는 관용원성 면역 반응의 생성은 임상적 종점, 임상 효능, 임상 징후, 질환 바이오마커 및/또는 임상 점수를 결정함으로써 평가할 수 있다. 또한, 원치 않는 면역 반응 또는 관용원성 면역 반응은 진단 시험으로 평가하여, 본 명세서에 제공된 바와 같은 질환, 장애 또는 증상의 존재 또는 부재를 평가할 수 있다. 원치 않는 면역 반응은 대상체에서 치료 단백질 수준 및/또는 기능을 측정하는 방

법에 의해 더 평가할 수 있다. 구현예들에서, 원치 않는 알러지 반응을 모니터링하거나 평가하는 방법은 피부 반응성 및/또는 알레르겐-특이적 항체 생성에 의해, 대상체에서 알러지 반응을 평가하는 것을 포함한다.

[0138] 일부 구현예들에서, 대상체에서 원치 않는 면역 반응 또는 관용원성 면역 반응의 생성의 모니터링 또는 평가는 본 명세서에 제공된 합성 나노운반체의 조성물의 투여 전에 및/또는 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전에 이루어질 수 있다. 다른 구현예들에서, 원치 않는 면역 반응 또는 관용원성 면역 반응의 생성의 평가는 본 명세서에 제공된 합성 나노운반체의 조성물의 투여 후에 및/또는 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 후에 이루어질 수 있다. 일부 구현예들에서, 평가는 합성 나노운반체의 조성물의 투여 후이나 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전에 행해진다. 다른 구현예들에서, 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 후이나 조성물의 투여 전에 평가가 행해진다. 다른 구현예들에서, 평가는 합성 나노운반체의 투여 및 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전에 수행되지만, 다른 구현예들에서, 평가는 합성 나노운반체의 투여 및 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 후에 수행된다. 추가의 구현예들에서, 평가는 합성 나노운반체의 투여 및/또는 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전과 후에 수행된다. 다른 구현예들에서, 대상체에서 평가를 1회 넘게 수행하여, 원하는 면역 상태가 대상체, 예를 들어, 염증 질환, 자가면역 질환, 알러지, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편 대숙주병에 걸리거나 이에 걸릴 위험이 있는 대상체에서 유지되는 것을 측정한다. 다른 대상체는 이식을 겪은 적이 있거나, 또는 이식을 겪을 대상체뿐만 아니라 이들이 원치 않는 면역 반응을 경험한 적이 있거나, 이를 경험하고 있거나, 이를 경험할 것으로 예상되는 치료 단백질을 제공한 적이 있거나, 이를 제공하고 있거나 이를 제공할 대상체를 포함한다.

[0139] 항체 반응은 하나 이상의 항체 역가를 결정함으로써 평가할 수 있다. "항체 역가"는 측정가능한 수준의 항체 생성을 의미한다. 항체 역가의 측정 방법은 당업계에 공지되어 있으며, 효소-결합 면역흡착 검정(Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA)을 포함한다. 구현예들에서, 항체 반응은 예를 들어, 항체의 개수, 항체의 농도 또는 역가로서 정량화될 수 있다. 값은 절대치이거나 상대치일 수 있다. 항체 반응의 정량화 검정은 항체 포획 검정, 효소-결합 면역흡착 검정(ELISA), 저해 액상 흡착 검정(ILPAA), 로켓 면역전기영동(RIE) 검정 및 선 면역전기영동(LIE) 검정을 포함한다. 항체 반응을 다른 항체 반응과 비교하는 경우, 바람직하게는 동일한 유형의 정량적 값(예를 들어, 역가) 및 측정 방법(예를 들어, ELISA)을 사용하여 비교를 행한다.

[0140] 항체 역가를 측정하기 위한 ELISA 방법, 예를 들어, 전형적인 샌드위치 ELISA는 하기의 단계로 이루어질 수 있다: (i) 대상 항체 표적이 기관 중합체 또는 다른 적절한 물질에 결합되도록 ELISA-플레이트 코팅 물질을 제조하는 단계, (ii) 수용액(예를 들어, PBS) 중에 코팅 물질을 제조하고, 멀티웰 플레이트 상으로의 코팅의 밤샘 침착을 위해 코팅 물질 용액을 멀티웰 플레이트의 웰에 전달하는 단계, (iii) 세척 완충제(예를 들어, PBS 중의 0.05% 트윈(Tween)-20)로 멀티웰 플레이트를 완전히 세척하여, 과잉의 코팅 물질을 제거하는 단계, (iv) 희석 용액(예를 들어, PBS 중의 10% 우태아혈청)을 적용함으로써 비특이적인 결합에 대하여 플레이트를 블로킹하는 단계, (v) 세척 용액을 사용하여 플레이트로부터 블로킹/희석 용액을 세척하는 단계, (vi) 항체 및 적절한 표준 물질(양성 대조군)을 함유하는 혈청 시료(들)를 필요에 따라 희석제로 희석하여 ELISA 반응을 적절하게 포화시키는 농도를 수득하는 단계, (vii) ELISA 반응 곡선을 생성하기에 적절한 농도의 범위를 보장하도록 멀티웰 플레이트 상에서 혈장 시료를 단계 희석하는 단계, (viii) 플레이트를 인큐베이션시켜, 항체-표적 결합을 가능하게 하는 단계, (ix) 플레이트를 세척 완충제로 세척하여, 항원에 결합되지 않은 항체를 제거하는 단계, (x) 동일한 희석제 중의 적절한 농도의 2차 검출 항체, 예를 들어, 1차 항체에 결합할 수 있는 비오틴-결합 검출 항체를 첨가하는 단계, (xi) 플레이트를 적용되는 검출 항체와 인큐베이션시킨 후, 세척 완충제로 세척하는 단계, (xii) 비오티닐화된 항체 상에서 관찰되는 비오틴에 결합할 효소, 예를 들어, 스트렙트아비딘-HRP(호스 래디쉬 퍼옥시다제(horse radish peroxidase))를 첨가하고 인큐베이션시키는 단계, (xiii) 멀티웰 플레이트를 세척하는 단계, (xiv) 기질(들)(예를 들어, TMB 용액)을 플레이트에 첨가하는 단계, (xv) 발색이 완료되는 경우 중지 용액(예를 들어, 2N 황산)을 적용하는 단계, (xvi) 기질에 대하여 특정 파장에서 플레이트 웰의 광학 밀도를 판독하는 단계(450nm(570nm에서의 판독을 제함)), (xvi) 적절한 멀티파라미터 곡선 핏을 데이터에 적용하고, 최대-절반 유효 농도(half-maximal effective concentration, EC50)를 플레이트 표준물질에 대한 최대 OD 값의 절반이 달성되는 곡선상의 농도로 정의하는 단계.

[0141] "이식가능한 이식편"은 대상체에게 투여될 수 있는 생물학적 물질, 예를 들어, 세포, 조직 및 기관(전체 또는 부분)를 지칭한다. 이식가능한 이식편은 예를 들어, 생물학적 물질, 예를 들어, 기관, 조직, 피부, 뼈, 신경, 힘줄, 뉴런, 혈관, 지방, 각막, 만능 세포, 분화 세포(생체내 또는 시험관내에서 수득되거나 유래) 등의 자가이

식편, 동종이계이식편 또는 이종이식편일 수 있다. 일부 구현예들에서, 이식가능한 이식편은 예를 들어, 연골, 뼈, 세포외 매트릭스 또는 콜라겐 매트릭스로부터 형성된다. 또한, 이식가능한 이식편은 단일의 세포, 세포의 현탁액 및 이식가능한 조직 및 기관 내의 세포일 수 있다. 이식가능한 세포는 통상적으로 치료 기능, 예를 들어, 수여 대상체에서 결여되거나 약화된 기능을 갖는다. 이식가능한 세포의 몇몇 비제한적인 예에는 β-세포, 간세포, 조혈모세포, 신경줄기세포, 뉴런, 신경교세포 또는 수초 세포가 있다. 이식가능한 세포는 변형되지 않은 세포, 예를 들어, 공여 대상체로부터 수득되고 임의의 유전자 또는 후성적(epigenetic) 변형 없이 이식에서 사용가능한 세포일 수 있다. 다른 구현예들에서, 이식가능한 세포는 변형된 세포, 예를 들어, 유전적 결함을 갖는 대상체로부터 수득되고, 유전적 결함이 보정된 세포 또는 리프로그래밍된(reprogrammed) 세포로부터 유래된 세포, 예를 들어, 대상체로부터 수득된 세포 유래의 분화된 세포일 수 있다.

[0142] "이식"은 (예를 들어, 공여 대상체로부터, 시험관내 공급원(예를 들어, 분화된 자가 또는 이종 고유 또는 유도 만능 세포)으로부터) 이식가능한 이식편의 수여 대상체로의 전달(이동) 및/또는 동일한 대상체에서 하나의 신체 위치로부터 다른 신체 위치로의 전달(이동) 과정을 지칭한다.

[0143] "원치 않는 면역 반응"은 항원에 대한 노출로부터 야기되거나, 본 명세서에 제공된 질환, 장애 또는 증상(또는 이의 징후)을 촉진하거나 악화시키거나, 본 명세서에 제공된 질환, 장애 또는 증상의 징후인 임의의 원치 않는 면역 반응을 지칭한다. 이러한 면역 반응은 일반적으로, 대상체의 건강에 부정적인 영향을 갖거나, 대상체의 건강에 부정적인 영향의 징후이다. 원치 않는 면역 반응은 항원-특이적 항체 생성, 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성 또는 항원-특이적 CD4+ T 세포 증식 및/또는 활성을 포함한다.

[0144] C. 본 발명의 조성물

[0145] 원치 않는 체액성 면역 반응을 발생시키거나 발생시키는 것으로 예상되는 항원의 MHC 클래스 II-제한 에피토프 및 면역억제제를 포함하는 관용원성 합성 나노운반체 조성물, 및 관련 방법이 본 명세서에 제공된다. 상기 조성물 및 방법은, 예를 들어, 항원-특이적 항체 생성 및/또는 항원-특이적 CD4+ T 세포 헬프 및/또는 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성을 감소시킴으로써 원치 않는 체액성 면역 반응의 발생을 감소시키거나 관용원성 면역 반응의 발생을 촉진시키는데 유용하다. 조성물은 관용원성 면역 반응이 요망되는 대상체에 투여될 수 있다. 상기 대상체는 염증성 질환, 자가면역 질환, 알러지, 기관 또는 조직 거부 또는 이식편대숙주병에 걸렸거나 걸릴 위험이 있는 대상체를 포함한다. 상기 대상체는 또한 원치 않는 면역 반응을 겪거나 겪는 것으로 예상되는 대상체에 대해 치료 단백질을 처치 받았거나, 처치 받고 있거나, 처치 받을 예정인 대상체를 포함한다. 상기 대상체는 또한 이식을 받았거나, 이식받을 예정인 대상체를 포함한다.

[0146] 상기 언급된 바와 같이, 합성 나노운반체는 면역억제제, 및 일부 구현예에서 관용원성 효과가 요망되는 항원을 포함하도록 설계된다. 구현예들에서, 항체는 면역억제제와 함께 제시되는 경우 관용원성 효과, 예를 들어, 항원-특이적 CD4+ T 세포 헬프에서의 감소를 초래할 수 있는 MHC 클래스 II-제한 에피토프를 포함한다. 생성된 관용원성 효과는 또한 항원-특이적 B 세포 증식 및/또는 활성에서의 감소 및/또는 항원-특이적 항체 생성에서의 감소를 포함한다. 매우 다양한 합성 나노운반체가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 구체 또는 타원체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 편평하거나 판-형상이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 정육면체 또는 입방체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 타원형 또는 타원이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 원통형, 원뿔형 또는 피라미드형이다.

[0147] 일부 구현예들에서, 각 합성 나노운반체가 유사한 특성을 갖도록 크기, 형상 및/또는 조성의 면에서 상대적으로 균일한 합성 나노운반체의 집단을 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 합성 나노운반체의 총 개수에 기초하여, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 적어도 95%의 합성 나노운반체가 합성 나노운반체의 평균 직경 또는 평균 치수의 5%, 10% 또는 20%에 속하는 최소 치수 또는 최대 치수를 가질 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체의 집단은 크기, 형상 및/또는 조성에 관하여 이질적일 수 있다.

[0148] 합성 나노운반체는 고체 또는 중공체(hollow)일 수 있으며, 하나 이상의 층을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 각 층은 다른 층(들)에 비하여 독특한 조성 및 독특한 특성을 갖는다. 그러나 일 예를 제공하기 위하여, 합성 나노운반체는 코어/쉘 구조를 가질 수 있으며, 여기서, 코어는 하나의 층(예를 들어, 중합체 코어)이며, 쉘은 제2 층(예를 들어, 지질 이중층 또는 단층)이다. 합성 나노운반체는 복수의 상이한 층을 포함할 수 있다.

[0149] 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 선택적으로 하나 이상의 지질을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 리포솜을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 지질 이중층을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 지질 단층을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체

는 미셀(micelle)을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 지질층(예를 들어, 지질 이중층, 지질 단층 등)으로 둘러싸인 중합체 매트릭스를 포함하는 코어를 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 지질층(예를 들어, 지질 이중층, 지질 단층 등)으로 둘러싸인 비-중합체 코어(예를 들어, 금속 입자, 양자점, 세라믹 입자, 골분(bone particle), 바이러스 입자, 단백질, 핵산, 탄수화물 등)를 포함할 수 있다.

[0150] 다른 구현예들에서, 합성 나노운반체는 금속 입자, 양자점, 세라믹 입자 등을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 비-중합체 합성 나노운반체는 비-중합체 구성성분의 응집물, 예를 들어, 금속 원자(예를 들어, 금 원자)의 응집물이다.

[0151] 일부 구현예에서, 합성 나노운반체는 임의로 하나 이상의 양친매성 엔티티를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 양친매성 엔티티는 증가된 안정성, 개선된 균일성, 또는 증가된 점도를 갖는 합성 나노운반체의 생성을 촉진할 수 있다. 일부 구현예에서, 양친매성 엔티티는 지질막(예를 들어, 지질 이중층, 지질 단층 등)의 내부면과 회합될 수 있다. 당 분야에 공지된 많은 양친매성 엔티티는 본 발명에 따라 합성 나노운반체를 제조하는데 있어서 사용에 적합하다. 상기 양친매성 엔티티는 포스포글리세라이드; 포스파티딜콜린; 디팔미토일 포스파티딜콜린(DPPC); 디올레일포스파티딜 에탄올아민(DOPE); 디올레일옥시프로필트리에틸암모늄(DOTMA); 디올레오일포스파티딜콜린; 콜레스테롤; 콜레스테롤 에스테르; 디아실글리세롤; 디아실글리세롤석시네이트; 디포스파티딜 글리세롤(DPPG); 헥산데칸올; 지방 알콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 폴리옥시에틸렌-9-라우릴 에테르; 표면활성 지방산, 예를 들어, 팔미트산 또는 올레산; 지방산; 지방산 모노글리세라이드; 지방산 디글리세라이드; 지방산 아미드; 소르비탄 트리올레에이트(스팬(Span)(등록 상표)85) 글리코콜레이트; 소르비탄 모노라우레이트(스팬(Span)(등록 상표)20); 폴리소르베이트 20(트윈(Tween)(등록 상표)20); 폴리소르베이트 60(트윈(Tween)(등록 상표)60); 폴리소르베이트 65(트윈(Tween)(등록 상표)65); 폴리소르베이트 80(트윈(Tween)(등록 상표)80); 폴리소르베이트 85(트윈(Tween)(등록 상표)85); 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트; 서팍틴(surfactin); 폴록소머(poloxomer); 소르비탄 지방산 에스테르, 예를 들어, 소르비탄 트리올레에이트; 레시틴; 라이소레시틴; 포스파티딜세린; 포스파티딜이노시톨; 스핑코미엘린; 포스파티딜에탄올아민(세팔린); 카디오리핀(cardiolipin); 포스파티드산; 세레브로사이드(cerebroside); 디세틸포스페이트; 디팔미토일포스파티딜글리세롤; 스테아릴아민; 도데실아민; 헥사데실-아민; 아세틸 팔미테이트; 글리세롤 리시놀레에이트; 헥사데실 스테아레이트; 이소프로필 미리스테이트; 틸록사폴(tyloxapol); 폴리(에틸렌 글리콜)5000-포스파티딜에탄올아민; 폴리(에틸렌 글리콜)400-모노스테아레이트; 인지질; 높은 계면활성제 특성을 갖는 합성 및/또는 천연 세제; 데옥시콜레이트; 사이클로덱스트린; 무질서유발 염(chaotropic salt); 이온 짝짓기 작용제; 및 이들의 조합물을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 양친매성 엔티티 구성요소는 상이한 양친매성 엔티티의 혼합물일 수 있다. 당업자는 상기가 예시적인 것이고, 계면활성제 활성을 갖는 물질의 포괄적인 목록이 아님을 인지할 것이다. 임의의 양친매성 엔티티가 본 발명에 따라 사용되는 합성 나노운반체의 생성에 사용될 수 있다.

[0152] 일부 구현예에서, 합성 나노운반체는 임의로 하나 이상의 탄수화물을 포함할 수 있다. 탄수화물은 천연 또는 합성 탄수화물일 수 있다. 탄수화물은 유도체화된 천연 탄수화물일 수 있다. 특정 구현예에서, 탄수화물은 글루코스, 프럭토스, 갈락토스, 리보스, 락토스, 수크로스, 말토스, 트레할로스, 셀비오스, 만노스, 자일로스, 아라비노스, 글루코론산, 갈락토론산, 만누론산, 글루코사민, 갈락토사민, 및 뉴람산을 포함하나 이에 제한되지는 않는 단당류 또는 이당류를 포함한다. 특정 구현예에서, 탄수화물은 폴룰란, 셀룰로스, 미세결정 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC), 하이드록시셀룰로스(HC), 메틸셀룰로스(MC), 덱스트란, 사이클로덱스트란, 글리코겐, 하이드록시에틸녹말, 카라기난, 글리콘, 아밀로스, 키토산, N,O-카르복실메틸키토산, 알긴 및 알긴산, 녹말, 키틴, 이눌린, 곤약(konjac), 글루코만난, 푸스툴란(pustulan), 헤파린, 히알루론산, 커들란(curdlan), 및 잔탄(xanthan)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다당류이다. 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 탄수화물, 예를 들어, 다당류를 포함하지 않는다(또는 탄수화물, 예를 들어, 다당류를 특별히 배제한다). 특정 구현예에서, 탄수화물은 탄수화물 유도체, 예를 들어, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 에리트리톨, 말티톨, 및 락티톨을 포함하나 이에 제한되지는 않는 당 알콜을 포함할 수 있다.

[0153] 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 하나 이상의 중합체를 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체인 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체를 이루는 중합체의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99%(중량/중량)는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체를 구성하는 모든 중합체는 비-메톡시-말단, 플루로닉 중합체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 비-메톡시-말단 중합체인 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 합성

나노운반체를 이루는 중합체의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99%(중량/중량)는 비-메톡시-말단 중합체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체를 이루는 모든 중합체는 비-메톡시-말단 중합체이다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체는 플루로닉 중합체를 포함하지 않는 하나 이상의 중합체를 포함한다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체를 이루는 중합체의 적어도 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% 또는 99%(중량/중량)는 플루로닉 중합체를 포함하지 않는다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체를 이루는 모든 중합체는 플루로닉 중합체를 포함하지 않는다. 일부 구현예들에서, 이러한 중합체는 코팅층(예를 들어, 리포솜, 지질 단층, 미셀 등)으로 둘러싸일 수 있다. 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체의 다양한 요소는 중합체와 결합될 수 있다.

[0154] 면역억제제 및/또는 항원은 다수의 방법 중 임의의 것에 의해 합성 나노운반체에 결합될 수 있다. 일반적으로, 결합은 면역억제제 및/또는 항원 및 합성 나노운반체 간의 결합의 결과일 수 있다. 이러한 결합은 면역억제제 및/또는 항원이 합성 나노운반체의 표면에 부착되고/거나 합성 나노운반체 내에 함유(캡슐화)되게 할 수 있다. 그러나, 일부 구현예들에서, 면역억제제 및/또는 항원은 합성 나노운반체에 대한 결합보다는 합성 나노운반체의 구조의 결과로서 합성 나노운반체에 의해 캡슐화된다. 바람직한 구현예들에서, 합성 나노운반체는 본 명세서에 제공된 바와 같은 중합체를 포함하며, 면역억제제 및/또는 항원은 중합체에 결합된다.

[0155] 결합이 면역억제제 및/또는 항원과 합성 나노운반체 간의 결합의 결과로 발생하는 경우, 결합은 결합 모이어티를 통해 발생할 수 있다. 결합 모이어티는 이를 통하여 면역억제제 및/또는 항원이 합성 나노운반체에 결합되는 임의의 모이어티일 수 있다. 이러한 모이어티는 공유 결합, 예를 들어, 아미드 결합 또는 에스테르 결합뿐 아니라 면역억제제 및/또는 항원을 합성 나노운반체에 (공유적으로 또는 비공유적으로) 결합시키는 개별 분자를 포함한다. 이러한 분자는 링커 또는 중합체 또는 이의 단위를 포함한다. 예를 들어, 결합 모이어티는 면역억제제 및/또는 항원이 정전기적으로 결합하는 하전된 중합체를 포함할 수 있다. 다른 예로서, 결합 모이어티는 이것이 공유 결합되는 중합체 또는 이의 단위를 포함할 수 있다.

[0156] 바람직한 구현예들에서, 합성 나노운반체는 본 명세서에 제공된 바와 같은 중합체를 포함한다. 이들 합성 나노운반체는 전적으로 중합체이거나, 이들은 중합체 및 다른 물질의 혼합물일 수 있다.

[0157] 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체의 중합체는 회합되어, 중합체 매트릭스를 형성한다. 이들 구현예들 중 일부에서, 구성성분, 예를 들어, 면역억제제 또는 항원은 중합체 매트릭스의 하나 이상의 중합체와 공유적으로 회합될 수 있다. 일부 구현예들에서, 공유적 회합은 링커에 의해 매개된다. 일부 구현예들에서, 구성성분은 중합체 매트릭스의 하나 이상의 중합체와 비공유적으로 회합될 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 구성성분은 중합체 매트릭스 내에 캡슐화되고/거나 이에 의해 둘러싸이고/거나 이의 도처에 분산될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 구성성분은 소수성 상호작용, 전하 상호작용, 반데르발스 힘 등에 의해 중합체 매트릭스의 하나 이상의 중합체와 회합될 수 있다. 매우 다양한 중합체 및 이로부터 중합체 매트릭스의 형성 방법은 관례적으로 공지되어 있다.

[0158] 중합체는 천연 또는 비천연(합성) 중합체일 수 있다. 중합체는 둘 이상의 단량체를 포함하는 단독중합체 또는 공중합체일 수 있다. 서열에 관하여, 공중합체는 랜덤, 블록일 수 있거나 또는 랜덤 및 블록 서열의 조합을 포함한다. 전형적으로, 본 발명에 따른 중합체는 유기 중합체이다.

[0159] 일부 구현예들에서, 중합체는 폴리에스테르, 폴리카보네이트, 폴리아미드 또는 폴리에테르 또는 이의 단위를 포함한다. 다른 구현예들에서, 중합체는 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리프로필렌 글리콜, 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 폴리(락틱-코-글리콜산), 또는 폴리카프로락탐 또는 이의 단위를 포함한다. 일부 구현예들에서, 중합체가 생분해성인 것이 바람직하다. 따라서, 이들 구현예들에서, 중합체가 폴리에테르, 예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리프로필렌 글리콜 또는 이의 단위를 포함한다면, 중합체가 생분해성이 되도록 중합체가 폴리에테르 및 생분해성 중합체의 블록-공중합체를 포함하는 것이 바람직하다. 다른 구현예들에서, 중합체는 단독으로 폴리에테르 또는 이의 단위, 예를 들어, 폴리(에틸렌 글리콜) 또는 폴리프로필렌 글리콜 또는 이의 단위를 포함하지 않는다.

[0160] 본 발명에 사용하기에 적절한 중합체의 다른 예에는 폴리에틸렌, 폴리카보네이트(예를 들어, 폴리(1,3-다이옥산-2온)), 폴리무수물(예를 들어, 폴리(세바스산 무수물)), 폴리프로필푸메레이트, 폴리아미드(예를 들어, 폴리카프로락탐), 폴리아세탈, 폴리에테르, 폴리에스테르(예를 들어, 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리락티드-코-글리콜리드, 폴리카프로락톤, 폴리하이드록시산(예를 들어, 폴리(β-하이드록시알카노에이트))), 폴리(오르토에스테르), 폴리시아노아크릴레이트, 폴리비닐 알콜, 폴리우레탄, 폴리포스파젠, 폴리아크릴레이트, 폴리메타크릴레

이트, 폴리우레아, 폴리스티렌 및 폴리아민, 폴리라이신, 폴리라이신-PEG 공중합체 및 폴리(에틸렌이민), 폴리(에틸렌 이민)-PEG 공중합체가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0161] 일부 구현예들에서, 본 발명에 따른 중합체에는 폴리에스테르(예를 들어, 폴리락트산, 폴리(락틱-코-글리콜산), 폴리카프로락톤, 폴리발레로락톤, 폴리(1,3-다이옥산-2온)); 폴리무수물(예를 들어, 폴리(세바스산 무수물)); 폴리에테르(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜); 폴리우레탄; 폴리메타크릴레이트; 폴리아크릴레이트; 및 폴리시아노아크릴레이트를 포함하나 이들에 한정되지 않는 21 C.F.R. §177.2600 하에 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration, FDA)에 의해 인간에서의 사용을 위해 승인된 중합체가 포함된다.

[0162] 일부 구현예들에서, 중합체는 친수성일 수 있다. 예를 들어, 중합체는 음이온성 기(예를 들어, 포스페이트기, 설페이트기, 카르복실레이트기); 양이온성 기(예를 들어, 4차 아민기); 또는 극성 기(예를 들어, 하이드록실기, 티올기, 아민기)를 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 친수성 중합체 매트릭스를 포함하는 합성 나노운반체는 합성 나노운반체 내에 친수성 환경을 생성한다. 일부 구현예들에서, 중합체는 소수성일 수 있다. 일부 구현예들에서, 소수성 중합체 매트릭스를 포함하는 합성 나노운반체는 합성 나노운반체 내에 소수성 환경을 생성한다. 중합체의 친수성 또는 소수성의 선택은 합성 나노운반체 내에 혼입되는(예를 들어, 결합되는) 물질의 성질에 영향을 가질 수 있다.

[0163] 일부 구현예들에서, 중합체는 하나 이상의 모이어티 및/또는 작용기로 변형될 수 있다. 다양한 모이어티 또는 작용기가 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 일부 구현예들에서, 중합체는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 탄수화물 및/또는 다당류 유래의 비환식 폴리아세탈로 변형될 수 있다(문헌[Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301]). 특정 구현예들은 미국 특허 제5543158호(Gref et al.) 또는 WO 공개 WO2009/051837호(Von Andrian et al.)의 일반적 교시를 사용하여 이루어질 수 있다.

[0164] 일부 구현예들에서, 중합체는 지질 또는 지방산기로 변형될 수 있다. 일부 구현예들에서, 지방산기는 부티르산, 카프로산, 카프릴산, 카프르산, 라우르산, 미리스트산, 팔미트산, 스테아르산, 아라키드산, 베헨산 또는 리그노세르산 중 하나 이상일 수 있다. 일부 구현예들에서, 지방산기는 팔미톨레산, 올레산, 박센산, 리놀레산, 알파-리놀레산, 감마-리놀레산, 아라키돈산, 가돌레산, 아라키돈산, 에이코사펜타엔산, 도코사헥사엔산 또는 에루스산 중 하나 이상일 수 있다.

[0165] 일부 구현예들에서, 중합체는 폴리에스테르일 수 있는데, 이에는 락트산 및 글리콜산 단위를 포함하는 공중합체, 예를 들어 폴리(락트산-코-글리콜산) 및 폴리(락티드-코-글리콜리드)(본 명세서에서 집합적으로 "PLGA"로서 지칭됨); 및 글리콜산 단위를 포함하는 단독중합체(본 명세서에서 "PGA"로서 지칭됨), 및 락트산 단위를 포함하는 단독중합체, 예를 들어 폴리-L-락트산, 폴리-D-락트산, 폴리-D,L-락트산, 폴리-L-락티드, 폴리-D-락티드, 및 폴리-D,L-락티드(본 명세서에서 집합적으로 "PLA"로서 지칭됨)가 포함된다. 일부 구현예들에서, 예시되는 폴리에스테르에는, 예를 들어 폴리하이드록시산; 락티드 및 글리콜리드의 PEG 공중합체 및 공중합체(예를 들어, PLA-PEG 공중합체,, PGA-PEG 공중합체, PLGA-PEG 공중합체, 및 이의 유도체)가 포함된다. 일부 구현예에서, 폴리에스테르에는, 예를 들어 폴리(카프로락톤), 폴리(카프로락톤)-PEG 공중합체, 폴리(L-락티드-코-L-라이신), 폴리(세린 에스테르), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스테르), 폴리[α-(4-아미노부틸)-L-글리콜산], 및 이의 유도체가 포함된다.

[0166] 일부 구현예에서, 중합체는 PLGA일 수 있다. PLGA는 락트산과 글리콜산의 생체 적합성 및 생분해성 공중합체이고, 각종 형태의 PLGA는 락트산:글리콜산의 비에 의해 특성화된다. 락트산은 L-락트산, D-락트산, 또는 D,L-락트산일 수 있다. PLGA의 분해 속도는 락트산:글리콜산 비를 변경시킴으로써 조정할 수 있다. 일부 구현예에서, 본 발명에 따라 사용되는 PLGA는 약 85:15, 약 75:25, 약 60:40, 약 50:50, 약 40:60, 약 25:75, 또는 약 15:85의 락트산:글리콜산 비를 특징으로 한다.

[0167] 일부 구현예에서, 중합체는 하나 이상의 아크릴계 중합체일 수 있다. 특정 구현예에서, 아크릴계 중합체에는, 예를 들어 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산 무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 폴리시아노아크릴레이트, 및 전술한 중합체 중 하나 이상을 포함하는 조합이 포함된다. 아크릴계 중합체는 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르와 저 함량의 4차 암모늄기와의 완전히 중합된 공중합체를 포함할 수 있다.

[0168] 일부 구현예에서, 중합체는 양이온성 중합체일 수 있다. 일반적으로, 양이온성 중합체는 핵산(예를 들어, DNA, 또는 이의 유도체)의 음 전하를 띤 가닥을 축합 및/또는 보호할 수 있다. 아민 함유 중합체, 예를 들어 폴리(라이신)(문헌[Zauner et al., 1998, Adv. Drug Del. Rev., 30:97]; 및 문헌[Kabanov et al., 1995, Bioconjugate Chem., 6:7]), 폴리(에틸렌 이민)(PEI; 문헌[Boussif et al., 1995, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1995, 92:7297]), 및 폴리(아미도아민) 덴드리머(문헌[Kukowska-Latallo et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 93:4897]; 문헌[Tang et al., 1996, Bioconjugate Chem., 7:703]; 및 문헌[Haensler et al., 1993, Bioconjugate Chem., 4:372])는 생리적 pH에서 양으로 하전되며, 핵산과 이온쌍을 형성하며, 다양한 세포주에서 트랜스펙션을 매개한다. 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 양이온성 중합체를 포함하지 않을 수 있다(또는 배제할 수 있다).

[0169] 일부 구현예들에서, 중합체는 양이온성 측쇄를 갖는 분해가능한 폴리에스테르일 수 있다(문헌[Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658]; 문헌[Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010]; 문헌[Kwon et al., 1989, Macromolecules, 22:3250]; 문헌[Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633]; 및 문헌[Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399]). 이들 폴리에스테르의 예에는 폴리(L-락티드-코-L-라이신)(문헌[Barrera et al., 1993, J. Am. Chem. Soc., 115:11010]), 폴리(세린 에스테르)(문헌[Zhou et al., 1990, Macromolecules, 23:3399]), 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스테르)(문헌[Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658]; 및 문헌[Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633]) 및 폴리(4-하이드록시-L-프롤린 에스테르)(문헌[Putnam et al., 1999, Macromolecules, 32:3658]; 및 문헌[Lim et al., 1999, J. Am. Chem. Soc., 121:5633])가 포함된다.

[0170] 이들 중합체 및 기타 중합체의 특성 및 이들의 제조 방법은 당업계에 널리 공지되어 있다(예를 들어, 미국 특허 제6,123,727호; 제5,804,178호; 제5,770,417호; 제5,736,372호; 제5,716,404호; 제6,095,148호; 제5,837,752호; 제5,902,599호; 제5,696,175호; 제5,514,378호; 제5,512,600호; 제5,399,665호; 제5,019,379호; 제5,010,167호; 제4,806,621호; 제4,638,045호; 및 제4,946,929호; 문헌[Wang et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:9480]; 문헌[Lim et al., 2001, J. Am. Chem. Soc., 123:2460]; 문헌[Langer, 2000, Acc. Chem. Res., 33:94]; 문헌[Langer, 1999, J. Control. Release, 62:7]; 및 문헌[Uhrich et al., 1999, Chem. Rev., 99:3181] 참조). 더욱 일반적으로, 소정의 적절한 중합체를 합성하는 다양한 방법은 문헌[Concise Encyclopedia of Polymer Science and Polymeric Amines and Ammonium Salts, Ed. by Goethals, Pergamon Press, 1980]; 문헌[Principles of Polymerization by Odian, John Wiley & Sons, Fourth Edition, 2004]; 문헌[Contemporary Polymer Chemistry by Allcock et al., Prentice-Hall, 1981]; 문헌[Deming et al., 1997, Nature, 390:386]; 및 미국 특허 제6,506,577호, 제6,632,922호, 제6,686,446호 및 제6,818,732호에 기재되어 있다.

[0171] 일부 구현예들에서, 중합체는 선형 또는 분지형 중합체일 수 있다. 일부 구현예들에서, 중합체는 덴드리머일 수 있다. 일부 구현예들에서, 중합체는 실질적으로 서로 교차결합될 수 있다. 일부 구현예들에서, 중합체는 교차결합이 실질적으로 없을 수 있다. 일부 구현예들에서, 중합체는 교차 결합 단계를 겪지 않고, 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 본 발명의 합성 나노운반체가 블록 공중합체, 그라프트 공중합체, 이들 및 기타 중합체 중 임의의 것의 배합물, 혼합물 및/또는 부가물을 포함할 수 있는 것이 더 이해될 것이다. 당업자는 본 명세서에 열거된 중합체가 본 발명에 따라 사용될 수 있는 중합체의 예시적이나 포괄적이지 않은 목록을 나타내는 것을 인식할 것이다.

[0172] 다른 구현예들에서, 합성 나노운반체는 금속 입자, 양자점, 세라믹 입자 등을 포함할 수 있다. 일부 구현예들에서, 비-중합체 합성 나노운반체는 비-중합체 구성성분의 응집물, 예를 들어, 금속 원자(예를 들어, 금 원자)의 응집물이다.

[0173] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들어, 보존제, 완충제, 염수 또는 인산염 완충 염수와 조합된 합성 나노운반체를 포함한다. 조성물은 통상의 약제학적 제조 및 배합 기술을 사용하여 제조하여, 유용한 투여형에 이를 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 보존제와 함께 주사용 멸균 염수 용액 중에 현탁화한다.

[0174] 구현예들에서, 운반체로서 합성 나노운반체를 제조하는 경우, 구성성분을 합성 나노운반체에 결합시키는 방법이 유용할 수 있다. 구성성분이 소분자이면, 합성 나노운반체의 어셈블리(assembly) 전에 구성성분을 중합체에 부착시키는 것이 유리할 수 있다. 구현예들에서, 또한, 구성성분을 중합체에 부착시킨 다음, 이러한 중합체 컨쥬게이트를 합성 나노운반체의 구축에 사용하는 것보다는 표면기를 갖는 합성 나노운반체를 제조하여, 구성성분을

표면기의 사용을 통하여 합성 나노운반체에 결합시키는데 사용하는 것이 유리할 수 있다.

[0175] 특정 구현예들에서, 결합은 공유 링커일 수 있다. 구현예들에서, 본 발명에 따른 펩티드는 나노운반체의 표면상의 아지도기와 알킬렌기를 함유하는 항원 또는 면역억제제의 1,3-쌍극성 고리부가 반응에 의해, 또는 나노운반체의 표면상의 알킨과 아지도기를 함유하는 항원 또는 면역억제제의 1,3-쌍극성 고리부가 반응에 의해 형성되는 1,2,3-트라이아졸 링커를 통하여 외표면에 공유 결합될 수 있다. 이러한 고리부가 반응은 바람직하게는 적절한 Cu(I)-리간드 및 Cu(II) 화합물을 촉매적 활성 Cu(I) 화합물로 환원시키기 위한 환원제와 함께 Cu(I) 촉매의 존재 하에 수행한다. 이러한 Cu(I)-촉매작용된 아지드-알킨 고리부가(CuAAC)는 또한 클릭(click) 반응으로도 지칭될 수 있다.

[0176] 추가로, 공유 결합은 아미드 링커, 다이설피드 링커, 티오에테르 링커, 하이드라존 링커, 하이드라지드 링커, 이민 또는 옥심 링커 또는 우레아 또는 티오우레아 링커, 아미딘 링커, 아민 링커 및 설폰아미드 링커를 포함하는 공유 링커를 포함할 수 있다.

[0177] 아미드 링커는 하나의 구성성분상의 아민과 제2 구성성분, 예를 들어, 나노운반체의 카르복실산기 사이의 아미드 결합을 통해 형성된다. 링커 내의 아미드 결합은 적절하게 보호된 아미노산 및 활성화된 카르복실산, 예를 들어, N-하이드록시석신이미드-활성화 에스테르와의 통상의 아미드 결합 형성 반응 중 임의의 것을 사용하여 이루어질 수 있다.

[0178] 다이설피드 링커는 예를 들어, R1-S-S-R2의 형태의 2개의 황 원자 간의 다이설피드(S-S) 결합의 형성을 통해 이루어진다. 다이설피드 결합은 티올/머캅탄기(-SH)를 함유하는 구성성분과 중합체 또는 나노운반체상의 다른 활성화된 티올기, 또는 티올/머캅탄기를 함유하는 나노운반체와 활성화된 티올기를 함유하는 구성성분의 티올 교환에 의해 형성될 수 있다.

[0179] 트라이아졸 링커, 구체적으로 형태  의 1,2,3-트라이아졸(여기서, R1 및 R2는 임의의 화학적 엔티티일 수 있다)은 제1 구성성분, 예를 들어, 나노운반체에 부착된 아지드와, 제2 구성성분, 예를 들어, 에피토프를 포함하는 항원 또는 면역억제제에 부착된 말단 알킨의 1,3-쌍극성 고리부가 반응에 의해 제조된다. 1,3-쌍극성 고리부가 반응은 촉매와 함께 또는 이것 없이, 바람직하게는 Cu(I)-촉매와 함께 수행되며, 이는 1,2,3-트라이아졸 작용기를 통해 2개의 구성성분은 연결한다. 이러한 화학물질은 문헌[Sharpless et al., Angew. Chem. Int. Ed. 41(14), 2596, (2002)] 및 문헌[Meldal, et al, Chem. Rev., 2008, 108(8), 2952-3015]에 상세하게 기재되어 있으며, 종종 "클릭" 반응 또는 CuAAC로 지칭된다.

[0180] 구현예들에서, 중합체 사슬에 대하여 말단인 아지드 또는 알킨기를 함유하는 중합체를 제조한다. 이어서, 이러한 중합체를 사용하여, 복수의 알킨 또는 아지드기가 나노운반체의 표면 상에 배치되는 방식으로 합성 나노운반체를 제조한다. 대안적으로, 합성 나노운반체는 다른 경로에 의해 제조되고, 이후에, 알킨 또는 아지드기로 관능화될 수 있다. 구성성분은 알킨(중합체가 아지드를 함유한다면) 또는 아지드(중합체가 알킨을 함유한다면)기 중 어느 하나의 존재 하에 제조한다. 이어서, 구성성분이 1,4-이치환된 1,2,3-트리아졸 링커를 통해 구성성분을 입자에 공유적으로 결합시키는 촉매와 함께 또는 이것 없이 1,3-쌍극성 고리부가 반응을 통해 나노운반체와 반응되게 한다.

[0181] 티오에테르 링커는 예를 들어, R1-S-R2의 형태의 황-탄소(티오에테르) 결합의 형성에 의해 생성된다. 티오에테르는 하나의 구성성분상의 티오/머캅탄(-SH)기의 제2 구성성분상의 알킬화기, 예를 들어, 할라이드 또는 에폭시드와의 알킬화에 의해 생성될 수 있다. 티오에테르 링커는 또한 하나의 구성성분상의 티오/머캅탄기의 마이클 수용체로서 말레이미드기 또는 비닐 설폰기를 함유하는 제2 구성성분상의 결전자 알켄기로의 마이클 부가에 의해 형성될 수 있다. 다른 방식으로, 티오에테르 링커는 하나의 구성성분상의 티올/머캅탄기의 제2 구성성분상의 알켄기와의 라디칼 티올-렌 반응에 의해 생성될 수 있다.

[0182] 하이드라존 링커는 하나의 구성성분상의 하이드라지드기와 제2 구성성분상의 알데히드/케톤기의 반응에 의해 생성된다.

[0183] 하이드라지드 링커는 하나의 구성성분상의 하이드라진기와 제2 구성성분상의 카르복실산기의 반응에 의해 형성된다. 이러한 반응은 일반적으로 아미드 결합의 형성과 유사한 화학물질을 사용하여 수행되며, 여기서, 카르복

실산은 활성화 시약으로 활성화된다.

[0184] 이민 또는 옥심 링커는 하나의 구성성분상의 아민 또는 N-알콕시아민(또는 아미노옥시)기와 제2 구성성분상의 알데히드 또는 케톤기의 반응에 의해 형성된다.

[0185] 우레아 또는 티오우레아 링커는 하나의 구성성분상의 아민기와 제2 구성성분상의 아이소시아네이트 또는 티오아이소시아네이트기의 반응에 의해 생성된다.

[0186] 아미딘 링커는 하나의 구성성분상의 아민기와 제2 구성성분상의 이미도에스테르기의 반응에 의해 생성된다.

[0187] 아민 링커는 하나의 구성성분상의 아민기와 제2 구성성분상의 알킬화기, 예를 들어, 할라이드, 에폭시드 또는 설포네이트 에스테르기의 알킬화 반응에 의해 생성된다. 대안적으로, 아민 링커는 또한 적절한 환원 시약, 예를 들어, 나트륨 시아노보로하이드라이드 또는 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드를 사용한, 하나의 구성성분상의 아민기와 제2 구성성분상의 알데히드 또는 케톤기의 환원성 아미노화에 의해 생성될 수 있다.

[0188] 설폰아미드 링커는 하나의 구성성분상의 아민기와 제2 구성성분상의 설포닐 할라이드(예를 들어, 염화설포닐)기의 반응에 의해 생성된다.

[0189] 설폰 링커는 친핵체의 비닐 설폰으로의 마이클 부가에 의해 생성된다. 비닐 설폰 또는 친핵체 중 어느 하나는 나노운반체의 표면 상에 존재하거나 구성성분에 부착될 수 있다.

[0190] 또한, 구성성분은 비-공유 컨쥬게이션 방법을 통하여 나노운반체에 컨쥬게이션될 수 있다. 예를 들어, 음으로 하전된 항원 또는 면역억제제는 정전 흡착을 통해 양으로 하전된 나노운반체에 컨쥬게이션될 수 있다. 또한, 금속 리간드를 함유하는 구성성분은 금속-리간드 복합체를 통하여 금속 복합체를 함유하는 나노운반체에 컨쥬게이션될 수 있다.

[0191] 구현예들에서, 구성성분은 합성 나노운반체의 어셈블리 전에 중합체, 예를 들어, 폴리락트산-블록-폴리에틸렌 글리콜에 부착될 수 있거나, 합성 나노운반체는 이의 표면 상의 반응성 또는 활성화가능한 기와 함께 형성될 수 있다. 후자의 경우, 구성성분은 합성 나노운반체의 표면에 의해 제시되는 부착 화학물질과 양립가능한 기와 함께 제조될 수 있다. 다른 구현예들에서, 펩티드 구성성분은 적절한 링커를 사용하여 VLP 또는 리포솜에 부착될 수 있다. 링커는 2개의 분자를 함께 결합시킬 수 있는 화합물 또는 시약이다. 일 구현예에서, 링커는 문헌[Hermanson 2008]에 기재된 바와 같은 동종이작용성(homobifuntional) 또는 이종이작용성(heterobifunctional) 시약일 수 있다. 예를 들어, 표면상에 카르복실산기를 함유하는 VLP 또는 리포솜 합성 나노운반체는 EDC의 존재하에 동종이작용성 링커, 아디픽 다이하이드라지드(ADH)로 처리하여, ADH 링커가 있는 상응하는 합성 나노운반체를 형성할 수 있다. 이어서, 생성된 ADH 연결된 합성 나노운반체는 NC 상의 ADH 링커의 다른 말단을 통하여 산성기를 함유하는 펩티드 구성성분과 컨쥬게이션되어, 상응하는 VLP 또는 리포솜 펩티드 컨쥬게이트를 생성한다.

[0192] 이용가능한 컨쥬게이션 방법의 상세한 설명에 대해서는, 문헌[Hermanson G T "Bioconjugate Techniques", 2nd Edition Published by Academic Press, Inc., 2008]을 참조한다. 공유적 부착에 더하여, 구성성분은 사전-형성된 합성 나노운반체에 대한 흡착에 의해 결합될 수 있거나, 이는 합성 나노운반체의 형성 동안 캡슐화에 의해 결합될 수 있다.

[0193] 본 명세서에 제공된 바와 같은 임의의 면역억제제는 합성 나노운반체에 결합될 수 있다. 면역억제제에는 스타틴; mTOR 저해제, 예를 들어, 라파마이신 또는 라파마이신 유사체; TGF-β 신호전달제; TGF-β 수용체 효능제; 히스톤 데아세틸라제(HDAC); 코르티코스테로이드; 미토콘드리아 기능의 저해제, 예를 들어, 로테논; P38 저해제; NF-κβ 저해제; 아데노신 수용체 효능제; 프로스타글란딘 E2 효능제; 포스포다이에스테라제 저해제, 예를 들어, 포스포다이에스테라제 4 저해제; 프로테아좀 저해제; 키나제 저해제; G-단백질 결합 수용체 효능제; G-단백질 결합 수용체 길항제; 글루코코르티코이드; 레티노이드; 사이토카인 저해제; 사이토카인 수용체 저해제; 사이토카인 수용체 활성화제; 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 길항제; 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 효능제; 히스톤 데아세틸라제 저해제; 칼시뉴린 저해제; 포스파타제 저해제 및 산화된 ATP가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 또한, 면역억제제에는 IDO, 비타민 D3, 사이클로스포린 A, 아릴 탄화수소 수용체 저해제, 레스베라트롤, 아자티오퓨린, 6-머캅토퓨린, 아스피린, 니플룸산, 에스트리올, 트리폴리드, 인터류킨(예를 들어, IL-1, IL-10), 사이클로스포린 A, siRNA 표적화 사이토카인 또는 사이토카인 수용체 등이 포함된다.

[0194] 스타틴의 예에는 아토르바스타틴(atorvastatin)(리피토르(LIPITOR)(등록 상표), 토르바스트(TORVAST)(등록 상표)), 세리바스타틴(cerivastatin), 플루바스타틴(fluvastatin)(레스콜(LESCOL)(등록 상표), 레스콜(등록 상

표) XL), 로바스타틴(lovastatin)(메바코르(MEVACOR)(등록 상표), 알토코르(ALTOCOR)(등록 상표), 알토프레브(ALTOPREV)(등록 상표)), 메바스타틴(mevastatin)(컴팍틴(COMPACTIN)(등록 상표)), 피타바스타틴(pitavastatin)(리발로(LIVALO)(등록 상표), 피아바(PIAVA)(등록 상표)), 로수바스타틴(rosuvastatin)(프라바콜(PRAVACHOL)(등록 상표), 세렉티네(SELEKTINE)(등록 상표), 리포스타트(LIPOSTAT)(등록 상표)), 로수바스타틴(rosuvastatin)(크레스토르(CRESTOR)(등록 상표)) 및 심바스타틴(simvastatin)(조코르(ZOCOR)(등록 상표), 리펙스(LIPEX)(등록 상표))이 포함된다.

[0195] mTOR 저해제의 예에는 라파마이신 및 이의 유사체(예를 들어, CCL-779, RAD001, AP23573, C20-메탈릴라파마이신(C20-Marap), C16-(S)-부틸설폰아미도라파마이신(C16-BSrap), C16-(S)-3-메틸인돌라파마이신(C16-iRap)(문헌[Bayle et al. Chemistry & Biology 2006, 13:99-107])), AZD8055, BEZ235(NVP-BEZ235), 크리소판산(chrysophanic acid)(크리소파놀(chrysophanol)), 데포롤리무스(deforolimus)(MK-8669), 에베롤리무스(everolimus)(RAD0001), KU-0063794, PI-103, PP242, 템시롤리무스(temsirolimus) 및 WYE-354(미국 텍사스주 휴스턴 소재의 셀렉(Selleck)으로부터 입수할 수 있음)가 포함된다.

[0196] TGF-β 신호전달제의 예에는 TGF-β 리간드(예를 들어, 액티빈(activin) A, GDF1, GDF11, 골형성단백질, 노달(nodal), TGF-β) 및 이들의 수용체(예를 들어, ACVR1B, ACVR1C, ACVR2A, ACVR2B, BMPR2, BMPR1A, BMPR1B, TGFβRI, TGFβRII), R-SMADS/co-SMADS(예를 들어, SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD4, SMAD5, SMAD8) 및 리간드 저해제(예를 들어, 폴리스타틴(follistatin), 노긴, 코딘(chordin), DAN, 레프티(lefty), LTBP1, THBS1, 데코린(Decorin))가 포함된다.

[0197] 미토콘드리아 기능의 저해제의 예에는 아트락틸로시드(2칼륨 염), 봉크레크산(bongkrekic acid)(트라이암모늄 염), 카르보닐 시아나이드 m-클로로페닐하이드라존, 카르복시아트락틸로시드(예를 들어, 아트락틸리스 굼미페라(Atractylis gummifera) 유래), CGP-37157, (-)-데구엘린(예를 들어, 문둘레아 세리세아(Mundulea sericea) 유래), F16, 헥소키나제 II VDAC 결합 도메인 펩티드, 올리고마이신, 로테논, Ru360, SFK1 및 발리노마이신(valinomycin)(예를 들어, 스트렙토마이세스 풀비시무스(Streptomyces fulvissimus) 유래)(미국 소재의 EMD4Biosciences)이 포함된다.

[0198] P38 저해제의 예에는 SB-203580(4-(4-플루오로페닐)-2-(4-메틸설피닐페닐)-5-(4-피리딜)1H-이미다졸), SB-239063(트랜스-1-(4하이드록시사이클로헥실)-4-(플루오로페닐)-5-(2-메톡시-피리미딘-4-일)이미다졸), SB-220025(5-(2아미노-4-피리미디닐)-4-(4-플루오로페닐)-1-(4-피페리디닐)이미다졸)) 및 ARRY-797이 포함된다.

[0199] NF(예를 들어, NK-κβ) 저해제의 예에는 IFRD1, 2-(1,8-나프티리딘-2-일)-페놀, 5-아미노살리실산, BAY 11-7082, BAY 11-7085, CAPE(카페인산 펜에틸에스테르), 다이에틸말레에이트, IKK-2 저해제 IV, IMD 0354, 락타시스틴(lactacystin), MG-132 [Z-Leu-Leu-Leu-CHO], NFκB 활성화 저해제 III, NF-κB 활성화 저해제 II, JSH-23, 파테놀리드(parthenolide), 페닐아르신 옥시드(Phenylarsine Oxide, PAO), PPM-18, 피롤리딘다이티오카르밤산 암모늄 염, QNZ, RO 106-9920, 로카글라미드(rocaglamide), 로카글라미드 AL, 로카글라미드 C, 로카글라미드 I, 로카글라미드 J, 로카글라올(rocaglaol), (R)-MG-132, 살리실산나트륨, 트리프톨리드(triptolide)(PG490), 웨델로락톤(wedelolactone)이 포함된다.

[0200] 아데노신 수용체 효능제의 예에는 CGS-21680 및 ATL-146e가 포함된다.

[0201] 프로스타글란딘 E2 효능제의 예에는 E-프로스타노이드(Prostanoid) 2 및 E-프로스타노이드 4가 포함된다.

[0202] 포스포다이에스테라제 저해제(비선택적 및 선택적 저해제)의 예에는 카페인, 아미노필린, IBMX(3-아이소부틸-1-메틸잔틴), 파라잔틴, 펜톡시필린, 테오브로민, 테오필린, 메틸화 잔틴, 빈포세틴, EHNA(에리트로-9-(2-하이드록시-3-노닐)아데닌), 아나그렐리드(anagrelide), 에녹시몬(enoximone)(페르판(PERFAN)(상표명)), 밀리논(milrinone), 레보시멘돈(levosimendon), 메셈브린(mesembrine), 아이부딜라스트(ibudilast), 피클라밀라스트(piclamilast), 루테올린(luteolin), 드로타베린(drotaverine), 로플루밀라스트(roflumilast)(닥사스(DAXAS)(상표명), 달리레스프(상표명)), 실데나필(sildenafil)(레바티온(REVATION)(등록 상표), 비아그라(VIAGRA)(등록 상표), 타달라필(tadalafil)(아드시르카(ADCIRCA)(등록 상표), 시알리스(CIALIS)(등록 상표)), 바르데나필(vardenafil)(레비트라(LEVITRA)(등록 상표), 스탁신(STAXYN)(등록 상표)), 우데나필(udenafil), 아바나필(avanafil), 이카리인(icariin), 4-메틸피페라진 및 피라졸로 피리미딘-7-1이 포함된다.

[0203] 프로테아좀 저해제의 예에는 보르테조밉(bortezomib), 디설피람(disulfiram), 에피갈로카테킨-3-갈레이트 및 살리노스포르아미드 A가 포함된다.

[0204] 키나제 저해제의 예에는 베바시주맙(bevacizumab), BIBW 2992, 세툭시맙(cetuximab)(에르비툭스(ERBITUX)(등록

상표)), 이마티닙(imatinib)(글리벡(GLEEVEC)(등록 상표)), 트라스투주맙(trastuzumab)(헤르셉틴(HERCEPTIN)(등록 상표)), 제피티닙(gefitinib)(이레사(IRESSA)(등록 상표)), 라니비주맙(ranibizumab)(루센티스(LUCENTIS)(등록 상표)), 페갑타닙(pegaptanib), 소라페닙(sorafenib), 다사티닙(dasatinib), 수니티닙(sunitinib), 에를로티닙(erlotinib), 닐로티닙(nilotinib), 라파티닙(lapatinib), 파니투무맙(panitumumab), 반데타닙(vandetanib), E7080, 파조파닙(pazopanib), 무브리티닙(mubritinib)이 포함된다.

[0205] 글루코코르티코이드의 예에는 하이드로코르티손(코르티솔), 코르티손 아세테이트, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 덱사메타손, 베타메타손, 트라이암시놀론, 베클로메타손, 플루드로코르티손 아세테이트, 데옥시코르티코스테론 아세테이트(DOCA) 및 알도스테론이 포함된다.

[0206] 레티노이드의 예에는 레티놀, 레티날, 트레티노인(tretinoin)(레티노산, 레틴(RETIN)-A(등록 상표)), 아이소트레티노인(isotretinoin)(아큐탄(ACCUTANE)(등록 상표), 암네스팀(AMNESTEEM)(등록 상표), 클라라비스(CLARAVIS)(등록 상표), 소트레트(SOTRET)(등록 상표)), 알리트레티노인(alitretinoin)(판레틴(PANRETIN)(등록 상표)), 에트레티네이트(etretinate)(테지손(TEGISON)(상표명)) 및 이의 대사물질 아시트레틴(acitretin)(소리아탄(SORIATANE)(등록 상표)), 타자로텐(tazarotene)(타조락(TAZORAC)(등록 상표), 아바제(AVAGE)(등록 상표), 조락(ZORAC)(등록 상표)), 벡사로텐(bexarotene)(타르그레틴(등록 상표)) 및 아다팔렌(adapalene)(디페린(DIFFERIN)(등록 상표))이 포함된다.

[0207] 사이토카인 저해제의 예에는 IL1ra, IL1 수용체 길항제, IGFBP, TNF-BF, 유로모둘린(uromodulin), 알파-2-마크로글로불린, 사이클로스포린 A, 펜타미딘(Pentamidine) 및 펜톡시필린(Pentoxifylline)(펜토파크(PENTOPAK)(등록 상표), 펜톡실(PENTOXIL)(등록 상표), 트렌탈(TRENTAL)(등록 상표))이 포함된다.

[0208] 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 길항제의 예에는 GW9662, PPARγ 길항제 III, G335, T0070907(미국 소재의 EMD4Biosciences)이 포함된다.

[0209] 퍼옥시좀 증식제-활성화 수용체 효능제의 예에는 피오글리타존(pioglitazone), 시글리타존(ciglitazone), 클로피브레이트(clofibrate), GW1929, GW7647, L-165,041, LY 171883, PPARγ 활성화제, Fmoc-Leu, 트로글리타존(troglitazone) 및 WY-14643(미국 소재의 EMD4Biosciences)이 포함된다.

[0210] 히스톤 데아세틸라제 저해제의 예에는 하이드록삼산(또는 하이드록사메이트), 예를 들어, 트리코스타틴 A, 사이클릭 테트라펩티드(예를 들어, 트라폭신(trapoxin) B) 및 뎁시펩티드(depsipeptide), 벤즈아미드, 친전자성 케톤, 지방족 화합물, 예를 들어, 페닐부티레이트 및 발프로산, 하이드록삼산, 예를 들어, 보리노스타트(vorinostat)(SAHA), 벨리노스타트(belinostat)(PXD101), LAQ824 및 파노비노스타트(panobinostat)(LBH589), 벤즈아미드, 예를 들어, 엔티노스타트(entinostat)(MS-275), CI994 및 모세티노스타트(mocetinostat)(MGCD0103), 니코틴아미드, NAD의 유도체, 다이하이드로쿠마린, 나프토피라논 및 2-하이드록시나프알데히드가 포함된다.

[0211] 칼시뉴린 저해제의 예에는 사이클로스포린, 피메크롤리무스(pimecrolimus), 보클로스포린(voclosporin) 및 타크롤리무스(tacrolimus)가 포함된다.

[0212] 포스파타제 저해제의 예에는 BN82002 하이드로클로라이드, CP-91149, 칼리쿨린(calyculin) A, 칸다리드산(cantharidic acid), 칸타리딘(cantharidin), 사이퍼메트린(cypermethrin), 에틸-3,4-데포스타틴, 포스트리에신 나트륨 염, MAZ51, 메틸-3,4-데포스타틴, NSC 95397, 노르칸타리딘(norcantharidin), 프로로센트룸 콘카붐(prorocentrum concavum) 유래의 오카다산 암모늄 염, 오카다산, 오카다산 칼륨 염, 오카다산 나트륨 염, 페닐아르신 옥사이드, 다양한 포스파타제 저해제 칵테일, 단백질 포스파타제 1C, 단백질 포스파타제 2A 저해제 단백질, 단백질 포스파타제 2A1, 단백질 포스파타제 2A2, 나트륨 오르토바나데이트가 포함된다.

[0213] 일부 구현예에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 항원은 또한 합성 나노운반체에 결합된다. 일부 구현예에서, 항원은 면역억제제가 결합되는 것과 동일하거나 상이한 합성 나노운반체에 결합된다. 다른 구현예에서, 항원은 임의의 합성 나노운반체에 결합되지 않는다. 항원은 본 명세서에 제공된 항원 중 임의의 항원, 또는 이의 단편 또는 유도체를 포함하며, 이러한 항원은 염증, 자가면역 질환, 알러지, 기관 또는 조직 거부, 이식편대숙주병, 이식 항원 및 치료 단백질 항원과 관련된다. 에피토프, 또는 에피토프를 포함하는 단백질, 폴리펩티드 또는 펩티드는 제공되거나 당 분야에 달리 공지된 항원 중 임의의 항원으로부터 수득되거나 유래될 수 있다.

[0214] 치료 단백질에는 불용융성(infusible) 치료 단백질, 효소, 효소 보조인자, 호르몬, 혈액 응고 인자, 사이토카인 및 인터페론, 성장 인자, 단일클론 항체 및 다중클론 항체(예를 들어, 대체 요법으로 대상체에게 투여되는 것) 및 폼페병과 관련된 단백질(예를 들어, 알글루코시다제 알파(alglucosidase alfa), rhGAA(예를 들어, 마이오자

임(Myozyme) 및 루미자임(Lumizyme)(젠자임(Genzyme)))가 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 치료 단백질에는 또한 혈액 응고 캐스케이드에 수반되는 단백질이 포함된다. 치료 단백질에는 인자 VIII, 인자 VII, 인자 IX, 인자 V, 폰 빌레브란트(von Willebrand) 인자, 폰 힐데브란트(von Heldebrant) 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제, 인슐린, 성장 호르몬, 에리트로포이에틴 알파, VEGF, 트롬보포이에틴, 라이소자임, 항트롬빈 등이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 또한, 치료 단백질에는 아디포카인(adipokine), 예를 들어, 렙틴(leptin) 및 아디포넥틴(adiponectin)이 포함된다. 치료 단백질의 다른 예는 하기와 본 명세서의 다른 곳에 기재된 바와 같다. 또한, 항원으로 제공되는 치료 단백질 중 임의의 것의 단편 또는 유도체가 포함된다.

[0215] 리소솜 축적 장애(lysosomal storage disorder)를 갖는 대상체의 효소 대체 요법에 사용되는 치료 단백질의 예에는 고셔병의 치료를 위한 이미글루세라제(imiglucerase)(예를 들어, 세레자임(CEREZYME)(상표명)), 페브리병의 치료를 위한 α-갈락토시다제 A(α-gal A)(예를 들어, α 갈락토시다제 베타, 파브라이자임(FABRYZYME)(상표명)), 폼페병의 치료를 위한 산 α-글루코시다제(GAA)(예를 들어, 알글루코시다제 알파, 루미자임(LUMIZYME)(상표명), 마이오자임(MYOZYME)(상표명)), 점액성 다당류증의 치료를 위한 아릴설파타제 B(예를 들어, 라로니다제(laronidase), 알두라자임(ALDURAZYME)(상표명), 이두르설파제(idursulfase), 엘라프라제(ELAPRASE)(상표명), 아릴설파타제 B, 나글라자임(NAGLAZYME)(상표명))가 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0216] 효소의 예에는 산화환원효소, 트랜스퍼라제, 하이드롤라제, 리아제(lyase), 아이소머라제(isomerase) 및 리가제(ligase)가 포함된다.

[0217] 호르몬의 예에는 멜라토닌(N-아세틸-5-메톡시트립타민), 세로토닌, 티록신(또는 테트라아이오도티로닌)(갑상선 호르몬), 트라이아이오도티로닌(갑상선 호르몬), 에피네프린(또는 아드레날린), 노르에피네프린(또는 노르아드레날린), 도파민(또는 프로락틴 저해성 호르몬), 항뮬러관 호르몬(또는 뮬러관 저해 인자 또는 호르몬), 아디포넥틴, 부실피질 자극 호르몬(또는 코르티코트로핀), 안지오텐시노겐 및 안지오텐신, 항이뇨 호르몬(또는 바소프레신, 아르기닌 바소프레신), 심방성 나트륨 이뇨 펩티드(Atrial-natriuretic peptide)(또는 아트리오펩틴(atriopeptin)), 칼시토닌(Calcitonin), 콜레시스토키닌(Cholecystokinin), 코르티코트로핀-방출 호르몬, 에리트로포이에틴, 여포 자극 호르몬, 가스트린(Gastrin), 그렐린(Ghrelin), 글루카곤, 글루카곤-유사 펩티드(GLP-1), GIP, 성선자극호르몬-방출 호르몬, 성장 호르몬-방출 호르몬, 인간 융모성 생식선 자극호르몬, 인간 태반성 락토겐, 성장 호르몬, 인히빈, 인슐린, 인슐린-유사 성장 인자(또는 소마토메딘(somatomedin)), 렙틴, 황체형성 호르몬, 멜라닌 세포 자극 호르몬, 오렉신, 옥시토신, 부갑상선 호르몬, 프로락틴, 렐락신, 세크레틴, 소마토스타틴, 트롬보포이에틴, 갑상선-자극 호르몬(또는 티로트로핀(thyrotropin)), 티로트로핀-방출 호르몬, 코르티솔, 알도스테론, 테스토스테론, 데하이드로에피안드로스테론, 안드로스텐다이온, 다이하이드로테스토스테론, 에스트라디올, 에스트론, 에스트리올, 프로게스테론, 칼시트리올(1,25-다이하이드록시비타민 D3), 칼시디올(25-하이드록시비타민 D3), 프로스타글란딘, 류코트리엔, 프로스타사이클린, 트롬복산, 프로락틴 방출 호르몬, 리포트로핀, 뇌성 나트륨 이뇨 펩티드, 뉴로펩티드 Y, 히스타민, 엔도텔린, 췌장 폴리펩티드, 레닌 및 엔케팔린이 포함된다.

[0218] 혈액 및 혈액 응고 인자의 예에는 인자 I(피브리노겐), 인자 II(프로트롬빈), 조직 인자, 인자 V(프로악셀레린(proaccelerin), 불안정 인자), 인자 VII(안정 인자, 프로콘버틴(proconvertin)), 인자 VIII(항혈우병 글로불린), 인자 IX(크리스마스 인자 또는 혈장 트롬보플라스틴 구성성분), 인자 X(스튜어트-프로워 인자(Stuart-Prower factor)), 인자 Xa, 인자 XI, 인자 XII(하게만(Hageman) 인자), 인자 XIII(피브린-안정화 인자), 폰 필레브란트 인자, 프레칼리크레인(prekallikrein)(플레처(Fletcher) 인자), 고분자량 키니노겐(HMWK)(피츠제럴드(Fitzgerald) 인자), 피브로넥틴, 피브린, 트롬빈, 항트롬빈 III, 헤파린 보조인자 II, 단백질 C, 단백질 S, 단백질 Z, 단백질 Z-관련 프로테아제 저해제(ZPI), 플라스미노겐, 알파 2-항플라스민, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 우로키나제(urokinase), 플라스미노겐 활성화제 저해제-1(PAI1), 플라스미노겐 활성화제 저해제-2(PAI2), 암 전구응고제(procoagulant) 및 에포에틴 알파(epoetin alfa)(에포젠(Epogen), 프로크리트(Procrit)).

[0219] 사이토카인의 예에는 림포카인, 인터류킨 및 케모카인, 1형 사이토카인, 예를 들어, IFN-γ, TGF-β 및 2형 사이토카인, 예를 들어, IL-4, IL-10 및 IL-13이 포함된다.

[0220] 성장 인자의 예에는 아드레노메둘린(AM), 안지오포이에틴(Ang), 자가분비 운동성 인자, 뼈 형성 단백질(BMP), 뇌유래 향신경성 인자(BDNF), 표피 성장 인자(EGF), 에리트로포이에틴(EPO), 섬유아세포 성장 인자(FGF), 신경교 세포-유래 향신경성 인자(GDNF), 과립구 콜로니-자극 인자(G-CSF), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자(GM-CSF), 성장 분화 인자-9(GDF9), 간세포 성장 인자(HGF), 간암-유래 성장 인자(HDGF), 인슐린-유사 성장 인자

(IGF), 이동-자극 인자, 마이오스타틴(Myostatin)(GDF-8), 신경 성장 인자(NGF) 및 다른 뉴로트로핀, 혈소판-유래 성장 인자(PDGF), 트롬보포이에틴(TPO), 형질전환 성장 인자 알파(TGF-α), 형질전환 성장 인자 베타(TGF-β), 종양_괴사_인자-알파(TNF-α), 혈관 내피 성장 인자(VEGF), Wnt 신호전달 경로, 태반 성장 인자(PlGF), [(우태아 소마토트로핀(Somatotrophin))](FBS), IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6 및 IL-7이 포함된다.

[0221] 단일클론 항체의 예에는 아바고보맙(Abagovomab), 아브식시맙(Abciximab), 아달리무맙(Adalimumab), 아데카투무맙(Adecatumumab), 아펠리모맙(Afelimomab), 아푸투주맙(Afutuzumab), 알라시주맙 페골(Alacizumab pegol), ALD, 알렘투주맙, 알투모맙 펜테테이트(Altumomab pentetate), 아나투모맙 마페나톡스(Anatumomab mafenatox), 안루킨주맙(Anrukinzumab), 항-흉선세포 글로빈(Anti-thymocyte globin), 아폴리주맙(Apolizumab), 아르시투모맙(Arcitumomab), 아셀리주맙(Aselizumab), 아틀리주맙(Atlizumab)(토실리주맙(tocilizumab)), 아토롤리무맙(Atorolimumab), 바피뉴주맙(Bapineuzumab), 바실릭시맙(Basiliximab), 바비툭시맙(Bavituximab), 베크투모맙(Bectumomab), 벨리무맙(Belimumab), 벤랄리주맙(Benralizumab), 베르틸리무맙(Bertilimumab), 베실레소맙(Besilesomab), 베바시주맙, 비시로맙(Biciromab), 비바투주맙 메르탄신(Bivatuzumab mertansine), 블리나투모맙(Blinatumomab), 브렌툭시맙 베도틴(Brentuximab vedotin), 브리아키누맙(Briakinumab), 카나키누맙(Canakinumab), 칸투주맙 메르탄신(Cantuzumab mertansine), 카프로맙 펜데티드(Capromab pendetide), 카투막소맙(Catumaxomab), 세델리주맙(Cedelizumab), 세르톨리주맙 페골(Certolizumab pegol), 세툭시맙, 시타투주맙 보가톡스(Citatuzumab bogatox), 식수투무맙(Cixutumumab), 클레놀릭시맙(Clenoliximab), 클리바투주맙 테트락세탄(Clivatuzumab tetraxetan), 코나투무맙(Conatumumab), 다세투주맙(Dacetuzumab), 다클리주맙(Daclizumab), 다라투무맙(Daratumumab), 데노수맙(Denosumab), 데투모맙(Detumomab), 도리모맙 아리톡스(Dorlimomab aritox), 도릭시주맙(Dorlixizumab), 에크로멕시맙(Ecromeximab), 에쿨리주맙(Eculizumab), 에도바코맙(Edobacomab), 에드레콜로맙(Edrecolomab), 에팔리주맙(Efalizumab), 에푼구맙(Efungumab), 엘로투주맙(Elotuzumab), 엘실리모맙(Elsilimomab), 엔리모맙 페골(Enlimomab pegol), 에피투모맙 시툭세탄(Epitumomab cituxetan), 에프라투주맙(Epratuzumab), 에리주맙(Erlizumab), 에르투막소맙(Ertumaxomab), 에타라시주맙(Etaracizumab), 엑시비비루맙(Exbivirumab), 파놀레소맙(Fanolesomab), 파랄리모맙(Faralimomab), 파레투주맙(Farletuzumab), 펠비주맙(Felvizumab), 페자키누맙(Fezakinumab), 피지투무맙(Figitumumab), 폰톨리주맙(Fontolizumab), 포라비루맙(Foravirumab), 프레솔리무맙(Fresolimumab), 갈릭시맙(Galiximab), 잔테네루맙(Gantenerumab), 자빌리모맙(Gavilimomab), 젬투주맙 오조가미신(Gemtuzumab ozogamicin), GC1008, 지렌툭시맙(Girentuximab), 글렘바투무맙 베도틴(Glembatumumab vedotin), 골리무맙(Golimumab), 고밀릭시맙(Gomiliximab), 이발리주맙(Ibalizumab), 이브리투모맙 티욱세탄(Ibritumomab tiuxetan), 아이고보맙(Igovomab), 임시로맙(Imciromab), 인플릭시맙(Infliximab), 인테투무맙(Intetumumab), 이놀리모맙(Inolimomab), 이노투주맙 오조가미신(Inotuzumab ozogamicin), 이필리무맙(Ipilimumab), 이라투무맙(Iratumumab), 켈릭시맙(Keliximab), 라베투주맙(Labetuzumab), 레브리키주맙(Lebrikizumab), 레말레소맙(Lemalesomab), 레르델리무맙(Lerdelimumab), 렉사투무맙(Lexatumumab), 리비비루맙(Libivirumab), 린투주맙(Lintuzumab), 로보투주맙 메르탄신(Lorvotuzumab mertansine), 루카투무맙(Lucatumumab), 루밀릭시맙(Lumiliximab), 마파투무맙(Mapatumumab), 마슬리모맙(Maslimomab), 마투주맙(Matuzumab), 메폴리주맙(Mepolizumab), 메텔리무맙(Metelimumab), 밀라투주맙(Milatuzumab), 민레투모맙(Minretumomab), 미투모맙(Mitumomab), 모롤리무맙(Morolimumab), 모타비주맙(Motavizumab), 무로모납(Muromonab)-CD3, 나콜로맙 타페나톡스(Nacolomab tafenatox), 나프투모맙 에스타페나톡스(Naptumomab estafenatox), 나탈리주맙, 네바쿠맙(Nebacumab), 네시투무맙(Necitumumab), 네렐리모맙(Nerelimomab), 니모투주맙(Nimotuzumab), 노페투모맙 메르펜탄(Nofetumomab merpentan), 오크렐리주맙(Ocrelizumab), 오둘리모맙(Odulimomab), 오파투무맙(Ofatumumab), 올라라투맙(Olaratumab), 오말리주맙(Omalizumab), 오포르투주맙 모나톡스(Oportuzumab monatox), 오레고보맙(Oregovomab), 오텔릭시주맙(Otelixizumab), 파기박시맙(Pagibaximab), 팔리비주맙(Palivizumab), 파니투무맙, 파노바쿠맙(Panobacumab), 파스콜리주맙(Pascolizumab), 펨투모맙(Pemtumomab), 페르투주맙(Pertuzumab), 펙셀리주맙(Pexelizumab), 핀투모맙(Pintumomab), 프릴릭시맙(Priliximab), 프리투무맙(Pritumumab), 라피비루맙(Rafivirumab), 라무시루맙(Ramucirumab), 라니비주맙, 락시바쿠맙(Raxibacumab), 레가비루맙(Regavirumab) 레슬리주맙(Reslizumab), 릴로투무맙(Rilotumumab), 리툭시맙(Rituximab), 로바투무맙(Robatumumab), 론탈리주맙(Rontalizumab), 로벨리주맙(Rovelizumab), 루플리주맙(Ruplizumab), 사투모맙 펜데티드(Satumomab pendetide), 세비루맙(Sevirumab), 시브로투주맙(Sibrotuzumab), 시팔리무맙(Sifalimumab), 실툭시맙(Siltuximab), 시플리주맙(Siplizumab), 솔라네주맙(Solanezumab), 소네프시주맙(Sonepcizumab), 손투주맙(Sontuzumab), 스타물루맙(Stamulumab), 술레소맙(Sulesomab), 타카투주맙 테트락세탄(Tacatuzumab

tetraxetan), 타도시주맙(Tadocizumab), 탈리주맙(Talizumab), 타네주맙(Tanezumab), 타플리투모맙 팝톡스(Taplitumomab paptox), 테피바주맙(Tefibazumab), 텔리모맙 아리톡스(Telimomab aritox), 테나투모맙(Tenatumomab), 테넬릭시맙(Teneliximab), 테플리주맙(Teplizumab), 티실리무맙(Ticilimumab)(트레멜리무맙(tremelimumab)), 티가투주맙(Tigatuzumab), 토실리주맙(아틀리주맙(atlizumab)), 토랄리주맙(Toralizumab), 토시투모맙(Tositumomab), 트라스투주맙, 트레멜리무맙(Tremelimumab), 투코투주맙 셀모류킨(Tucotuzumab celmoleukin), 투비루맙(Tuvirumab), 우르톡사주맙(Urtoxazumab), 유스테키누맙(Ustekinumab), 바팔릭시맙(Vapaliximab), 베돌리주맙(Vedolizumab), 벨투주맙(Veltuzumab), 베팔리모맙(Vepalimomab), 비실리주맙(Visilizumab), 볼로식시맙(Volociximab), 보투무맙(Votumumab), 잘루투무맙(Zalutumumab), 자놀리무맙(Zanolimumab), 지랄리무맙(Ziralimumab) 및 졸리모맙 아리톡스(Zolimomab aritox)가 포함된다.

[0222] 주입 요법 또는 주사가능한 치료 단백질의 예에는 예를 들어, 토실리주맙(로슈(Roche)/아크템라(Actemra)(등록상표)), 알파-1 항트립신(카마다(Kamada)/AAT), 헤마티드(Hematide)(등록 상표)(아피맥스(Affymax) 및 타케다(Takeda), 합성 펩티드), 알빈테르페론(albinterferon) 알파-2b(노바티스(Novartis)/잘빈(Zalbin)(등록 상표), 류신(Rhucin)(등록 상표)(파밍 그룹(Pharming Group), C1 저해제 대체 요법), 테사모렐린(tesamorelin)(테라테크놀로지즈(Theratechnologies)/에그리프타(Egrifta), 합성 성장 호르몬-방출 인자), 오크렐리주맙(제네테크(Genentech), 로슈 및 바이오젠(Biogen)), 벨리무맙(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)/벤리스타(Benlysta)(등록 상표), 페글로티카제(pegloticase)(사비엔트 파마슈티칼즈(Savient Pharmaceuticals)/크리스텍사(Krystexxa)(상표명), 탈리글루세라제(taliglucerase) 알파(프로탈릭스(Protalix)/유플리소(Uplyso)), 아갈시다제(agalsidase) 알파(시르(Shire)/레플라갈(Replagal)(등록 상표)), 벨라글루세라제(velaglucerase) 알파(시르)가 포함된다.

[0223] 본 발명의 양태에 따라 유용한 추가의 치료 단백질은 당업자에게 명백할 것이며, 본 발명은 이러한 양태에 제한되지 않는다.

[0224] 일부 구현예들에서, 구성성분, 예를 들어, 항원 또는 면역억제제는 단리될 수 있다. 단리된이란 이의 고유 환경으로부터 분리되고 이의 확인 또는 사용을 가능하게 하기에 충분한 양으로 존재하는 요소를 지칭한다. 이는 예를 들어, 요소가 (i) 발현 클로닝에 의해 선택적으로 생성되거나 (ii) 크로마토그래피 또는 전기영동에 의해서와 같이 정제될 수 있음을 의미한다. 단리된 요소는 실질적으로 순수할 수 있지만, 그럴 필요는 없다. 단리된 요소가 약제학적 제제에서 약제학적으로 허용가능한 부형제와 혼합될 수 있기 때문에, 요소는 제제의 중량 기준으로 오직 적은 비로 포함될 수 있다. 그렇지만, 요소는 이것이 생명계에서 회합될 수 있는 물질로부터 분리된다는 점에서 단리되며, 다시 말하면, 다른 지질 또는 단백질로부터 단리된다. 본 명세서에 제공된 임의의 요소는 단리된 형태로 조성물에 포함될 수 있다.

[0225] D. 본 발명의 조성물의 제조 및 사용 방법, 및 관련 방법

[0226] 합성 나노운반체는 당업계에 공지되어 있는 매우 다양한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 합성 나노운반체는 나노침전법(nanoprecipitation), 유체 채널을 사용한 유동 포커싱(flow focusing), 분무 건조, 단일 및 이중 에멀전 용매 증발, 용매 추출, 상 분리, 밀링(milling), 마이크로에멀전 절차, 마이크로제작(microfabrication), 나노제작(nanofabrication), 희생층(sacrificial layer), 단순 및 복합 코아세르베이션(coacervation) 및 당업자에게 널리 공지되어 있는 기타 방법과 같은 방법에 의해 형성될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 단분산 반도체, 전도성, 자성, 유기 및 기타 나노물질을 위한 수성 및 유기 용매 합성이 기재되어 있다(문헌[Pellegrino et al., 2005, Small, 1:48]; 문헌[Murray et al., 2000, Ann. Rev. Mat. Sci., 30:545]; 및 문헌[Trindade et al., 2001, Chem. Mat., 13:3843]). 추가의 방법이 문헌에 기재되어 있다(예를 들어, 문헌[Doubrow, Ed., "Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy,"CRC Press, Boca Raton, 1992]; 문헌[Mathiowitz et al., 1987, J. Control. Release, 5:13]; 문헌[Mathiowitz et al., 1987, Reactive Polymers, 6:275]; 및 문헌[Mathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 35:755]; 미국 특허 제5578325호 및 제6007845호; 문헌[P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)]).

[0227] 다양한 물질이 문헌[C. Astete et al., "Synthesis and characterization of PLGA nanoparticles" J. Biomater. Sci. Polymer Edn, Vol. 17, No. 3, pp. 247-89 (2006)]; 문헌[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)]; 문헌[C. Reis et al., "Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles" Nanomedicine

2:8-21 (2006)]; 문헌[P. Paolicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" Nanomedicine. 5(6):843-853 (2010)]을 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 방법을 사용하여 바람직한 합성 나노운반체로 캡슐화될 수 있다. 미국 특허 제 6,632,671호(Unger, 2003년 10월 14일)에 개시된 방법을 포함하나 이에 한정되지 않는 물질을 합성 나노운반체에 캡슐화하는데 적절한 다른 방법이 사용될 수 있다.

[0228] 특정 구현예들에서, 합성 나노운반체는 나노침전 과정 또는 분무 건조에 의해 제조된다. 합성 나노운반체의 제조에 사용되는 조건을 변경시켜, 원하는 크기 또는 특성(예를 들어, 소수성, 친수성, 외부 형태, "점착성", 형상 등)의 입자를 제공할 수 있다. 사용되는 합성 나노운반체의 제조 방법 및 조건(예를 들어, 용매, 온도, 농도, 공기 흐름 속도 등)은 합성 나노운반체 및/또는 중합체 매트릭스의 조성물에 결합될 물질에 따라 달라질 수 있다.

[0229] 상기 방법 중 임의의 것에 의해 제조되는 입자가 원하는 범위 밖의 크기 범위를 갖는다면, 입자는 예를 들어, 체(sieve)를 사용하여 사이징(sized)될 수 있다.

[0230] 본 발명의 합성 나노운반체의 요소(다시 말하면, 구성성분)(예를 들어, 면역특징(immunofeature) 표면이 포함되는 모이어티, 표적화 모이어티, 중합체 매트릭스, 항원, 면역억제제 등)는 예를 들어, 하나 이상의 공유 결합에 의해, 전체 합성 나노운반체에 결합될 수 있거나, 하나 이상의 링커의 수단에 의해 결합될 수 있다. 합성 나노운반체를 작용화시키는 추가의 방법은 미국 특허 출원 공개 제2006/0002852호(Saltzman et al.), 미국 특허 출원 공개 제2009/0028910호(DeSimone et al.) 또는 국제 특허 출원 공개 제WO/2008/127532 A1호(Murthy et al.)로부터 조정될 수 있다.

[0231] 대안적으로 또는 추가로, 합성 나노운반체는 비-공유 상호작용을 통하여 직접적으로 또는 간접적으로 구성성분에 결합될 수 있다. 비공유 구현예들에서, 비-공유 결합은 전하 상호작용, 친화성 상호작용, 금속 배위, 물리적 흡착, 호스트-게스트 상호작용, 소수성 상호작용, TT 스태킹 상호작용, 수소 결합 상호작용, 반데르발스 상호작용, 자기적 상호작용, 정전기적 상호작용, 쌍극자-쌍극자 상호작용 및/또는 이들의 조합을 포함하나 이들에 한정되지 않는 비-공유 상호작용에 의해 매개된다. 이러한 결합은 본 발명의 합성 나노운반체의 외표면 또는 내표면 상에 존재하도록 배열될 수 있다. 구현예들에서, 캡슐화 및/또는 흡착은 결합의 한 형태이다. 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 동일한 비히클 또는 전달 시스템에서 혼합함으로써 항원과 조합될 수 있다.

[0232] 합성 나노운반체의 집단을 조합하여, 통상의 약제학적 혼합 방법을 사용하여 본 발명에 따른 약제학적 투여형을 형성할 수 있다. 이들에는 각각이 하나 이상의 서브셋의 나노운반체를 함유하는 둘 이상의 현탁액을 직접 조합하거나, 희석제를 함유하는 하나 이상의 용기를 통해 섞는 액체-액체 혼합이 포함된다. 또한, 합성 나노운반체가 분말 형태로 생성되거나 저장될 수 있기 때문에, 통상의 매질 중의 둘 이상의 분말의 재현탁액과 같이 건조 분말-분말 혼합을 수행할 수 있다. 나노운반체의 특성 및 이들의 상호작용 가능성에 따라, 하나의 또는 다른 경로의 혼합으로 부여되는 이점이 존재할 수 있다.

[0233] 합성 나노운반체를 포함하는 전형적인 본 발명의 조성물은 무기 또는 유기 완충제(예를 들어, 인산염, 탄산염, 아세트산염 또는 시트르산염의 나트륨 또는 칼륨 염) 및 pH 조절제(예를 들어, 염산, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 시트르산염 또는 아세트산염, 아미노산 및 이들의 염), 산화방지제(예를 들어, 아스코르브산, 알파-토코페롤), 계면활성제(예를 들어, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌9-10 노닐 페놀, 소듐 데속시콜레이트), 용액 및/또는 동결/분산 안정화제(예를 들어, 수크로스, 락토스, 만니톨, 트레할로스), 삼투압 조절제(예를 들어, 염 또는 당), 항박테리아제(예를 들어, 벤조산, 페놀, 젠타미신), 소포제(예를 들어, 폴리다이메틸실로존), 보존제(예를 들어, 티메로살, 2-페녹시에탄올, EDTA), 중합체 안정화제 및 점도-조절제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 폴록사머 488, 카르복시메틸셀룰로스) 및 공-용매(예를 들어, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올)를 포함할 수 있다.

[0234] 본 발명에 따른 조성물은 약제학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 본 발명의 합성 나노운반체를 포함한다. 조성물은 통상의 약제학적 제조 및 배합 기술을 사용하여 제조되어, 유용한 투여형에 이를 수 있다. 본 발명을 실시하는데 사용하기에 적절한 기술은 문헌[Handbook of Industrial Mixing: Science and Practice, Edited by Edward L. Paul, Victor A. Atiemo-Obeng, and Suzanne M. Kresta, 2004 John Wiley & Sons, Inc.]; 및 문헌[Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, 2nd Ed. Edited by M. E. Auten, 2001, Churchill Livingstone]에서 찾을 수 있다. 일 구현예에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 보존제와 함께 주사용 멸균 염수 용액 중에 현탁화시킨다.

[0235] 본 발명의 조성물이 임의의 적절한 방식으로 제조될 수 있으며, 본 발명이 결코 본 명세서에 기재된 방법을 사용하여 생성될 수 있는 조성물에 제한되지 않음이 이해될 것이다. 적절한 방법의 선택은 회합되는 특정 모이어티의 특성에 주의할 필요가 있을 수 있다.

[0236] 일부 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 멸균 조건 하에서 제조되거나 최종적으로 멸균된다. 이는 생성된 조성물이 멸균이며, 비-감염성이어서, 비-멸균 조성물에 비하여 안전성이 향상되는 것을 보장할 수 있다. 이는 특히 합성 나노운반체를 제공하는 대상체가 면역 결함을 갖고/거나, 감염을 앓고 있고/거나 감염되기 쉬운 경우에, 가치있는 안전성 정도를 제공한다. 일부 구현예들에서, 본 발명의 합성 나노운반체는 동결건조될 수 있으며, 활성의 소실 없이 연장된 기간 동안 제형 전략에 따라 현탁액 중에 또는 동결건조 분말로서 저장될 수 있다.

[0237] 본 발명의 조성물은 피하, 비강내, 경구, 정맥내, 복강내, 근내, 경점막, 경점막, 설하, 직장, 눈, 폐, 피내, 경피(transdermal), 피부관통(transcutaneous) 또는 피내를 포함하나 이들에 한정되지 않는 다양한 경로에 의해 또는 이들 경로의 조합에 의해 투여될 수 있다. 또한, 투여 경로는 흡입 또는 폐 에어로졸에 의한 투여를 포함한다. 에어로졸 전달 시스템의 제조 기술은 당업자에게 널리 공지되어 있다(예를 들어, 참고로 포함되는 문헌 [Sciarra and Cutie, "Aerosols," in Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, pp. 1694-1712] 참조).

[0238] 본 발명의 세포-기반의 치료법으로 제공되는 이식가능한 이식편 또는 치료 단백질은 비경구, 동맥내, 비강내 또는 정맥내 투여에 의해, 또는 림프절 또는 전안방으로의 주사에 의해, 또는 대상 기관 또는 조직으로의 국소 투여에 의해 투여될 수 있다. 투여는 피하, 척추강내, 심실내, 근내, 복강내, 관상동맥내, 췌장내, 간내 또는 기관지 주사에 의해 이루어질 수 있다.

[0239] 본 발명의 조성물은 유효량, 예를 들어, 본 명세서에서 다른 곳에 기재된 유효량으로 투여될 수 있다. 투여형의 용량은 본 발명에 따른 다양한 양의 합성 나노운반체의 집단 및/또는 다양한 양의 항원 및/또는 면역억제제를 함유한다. 본 발명의 투여형에 존재하는 합성 나노운반체 및/또는 항원 및/또는 면역억제제의 양은 항원 및/또는 면역억제제의 특성, 달성되어야 하는 치료적 이익 및 이러한 기타 파라미터에 따라 달라질 수 있다. 구현예들에서, 투여형에 존재해야 하는 합성 나노운반체의 집단 및 항원 및/또는 면역억제제의 최적의 치료량을 확립하기 위한 용량 범위 연구가 행해질 수 있다. 구현예들에서, 합성 나노운반체 및/또는 항원 및/또는 면역억제제는 대상체로의 투여시에 항원에 대한 관용원성 면역 반응을 생성하기 위한 유효량으로 투여형에 존재한다. 대상체에서 통상의 용량 범위 연구 및 기술을 사용하여 관용원성 면역 반응을 생성하기 위한 항원 및/또는 면역억제제의 유효량을 결정하는 것이 가능할 수 있다. 본 발명의 투여형은 다양한 빈도로 투여될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 투여형의 적어도 1회의 투여가 약리학적으로 관련 있는 반응을 생성하기에 충분하다. 더욱 바람직한 구현예들에서, 투여형의 적어도 2회의 투여, 적어도 3회의 투여 또는 적어도 4회의 투여를 사용하여 약리학적으로 관련 있는 반응을 보장한다.

[0240] 본 발명의 조성물의 예방적 투여는 질환, 장애 또는 증상의 발병 전에 개시될 수 있거나, 치료적 투여는 장애, 장애 또는 증상이 확립되기 전에 개시될 수 있다.

[0241] 일부 구현예들에서, 합성 나노운반체의 투여는 예를 들어, 치료 단백질, 이식가능한 이식편의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전에 행해진다. 예시적인 구현예들에서, 합성 나노운반체는 치료 단백질, 이식가능한 이식편의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 전 30, 25, 20, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 또는 0일을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 때에 1회 이상 투여한다. 추가로 또는 대안적으로, 합성 나노운반체는 치료 단백질, 이식가능한 이식편의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 후에 대상체에게 투여될 수 있다. 예시적인 구현예들에서, 합성 나노운반체는 치료 단백질, 이식가능한 이식편의 투여 또는 알레르겐에 대한 노출 후 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30일 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는 때에 1회 이상 투여한다.

[0242] 일부 구현예들에서, (예를 들어, 본 명세서에 제공되는 합성 나노운반체 조성물의) 유지 용량은 초기 투여가 대상체에서 관용원성 반응을 야기한 후에 예를 들어, 초기 용량 후 달성되는 관용원성 효과를 유지하기 위하여, 대상체에서 원치 않는 면역 반응을 방지하기 위하여, 또는 대상체가 원치 않는 면역 반응 또는 원치 않는 수준의 면역 반응을 경험할 위험이 있는 대상체가 되는 것을 방지하기 위하여, 대상체에게 투여한다. 일부 구현예들에서, 유지 용량은 대상체에게 제공한 초기 용량과 동일한 용량이다. 일부 구현예들에서, 유지 용량은 초기 용량보다 낮은 용량이다. 예를 들어, 일부 구현예들에서, 유지 용량은 초기 용량의 약 3/4, 약 2/3, 약 1/2, 약 1/3, 약 1/4, 약 1/8, 약 1/10, 약 1/20, 약 1/25, 약 1/50, 약 1/100, 약 1/1,000, 약 1/10,000, 약

1/100,000 또는 약 1/1,000,000(중량/중량)이다.

[0243] 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법을 사용하여 관용원성 면역 반응을 유도하거나 증강시키고/거나 면역 억제의 목적을 위해 원치 않는 면역 반응을 억제하거나, 조절하거나, 지시하거나 또는 재지시할 수 있다. 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 면역 억제(예를 들어, 관용원성 면역 반응)가 치료 이익을 부여할 질환, 장애 또는 증상의 진단, 예방 및/또는 치료에서 사용될 수 있다. 이러한 질환, 장애 또는 증상에는 염증 질환, 자가면역 질환, 알러지, 기관 또는 조직 거부 및 이식편대숙주병이 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 이식을 겪은 적이 있거나, 이식을 겪을 대상체에서 사용될 수 있다. 또한, 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법은 원치 않는 면역 반응을 생성한 적이 있거나, 생성할 것으로 예상되는 치료 단백질을 제공한 적이 있거나, 이를 제공하고 있거나, 이를 제공할 대상체에서 사용될 수 있다.

[0244] 자가면역 질환에는 류마티스 관절염, 다발성 경화증, 면역-매개 또는 I형 당뇨병, 염증성 장질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염), 전신 홍반성 낭창, 건선, 경피증, 자가면역 갑상선 질환, 원형 탈모증, 그레이브스병(Grave's disease), 길랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 셀리악병, 쇼그렌 증후군, 류마티스성 열, 위염, 자가면역 위축성 위염, 자가면역 간염, 인슐린염, 난소염, 고환염, 포도막염, 수정체성 포도막염, 중증 근무력증, 일차성 점액수종, 악성 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈, 애디슨병, 경피증, 굿패스처 증후군, 신장염, 예를 들어, 사구체신염, 건선, 심상성 천포창, 유천포창, 교감성 안염, 특발성 혈소판 감소 자반병, 특발성 백혈구 감소증, 베게너 육아종증 및 다발성/피부근염이 포함되나 이들에 한정되지 않는다.

[0245] 본 발명에 사용하기 위한 것으로 고려되는 몇몇 추가의 예시적인 자가면역 질환, 관련 자가항원 및 자가항체가 하기 표 1에 기재되어 있다:

자가항체 유형	자가항체	자가항원	자가면역 질환 또는 장애
항핵 항체	항-SSA/Ro 자가항체	리보핵단백질	전신 홍반성 낭창, 신생아 심장 블록(neonatal heart block), 원발성 쇼그렌 증후군
	항-La/SS-B 자가항체	리보핵단백질	원발성 쇼그렌 증후군
	항-동원체 항체	동원체	CREST 증후군
	항-뉴런 핵 항체-2	Ri[명확화 요구형(disambiguation needed)]	눈간대경련(Opsoclonus)
	항-dsDNA	이중-가닥 DNA	SLE
	항-Jo1	히스티딘-tRNA 리가제	염증성 근병증
	항-Smith	snRNP 코어 단백질	SLE
	항-토포아이소머라제 항체	I 형 토포아이소머라제	전신 경화증(항-Scl-70 항체)
	항-히스톤 항체	히스톤	SLE 및 약물-유도 LE[2]
	항-p62 항체[3]	뉴클레오포린 62	원발성 담즙성 간경변[3][4][5]
	항-sp100 항체[4]	Sp100 핵 항원	
	항-당단백질-210 항체[5]	뉴클레오포린 210kDa	
항-트랜스글루타미나제 항체	항-tTG		셀리악병
	항-eTG		포진성 피부염
항-강글리오시드 항체		강글리오시드 GQ1B	밀러-피셔 증후군
		강글리오시드 GD3	급성 운동 축색 돌기 신경병증(AMAN)
		강글리오시드 GM1	전도차단을 동반한

[0246]

			다초점운동신경병증(MMN)
항-액틴 항체		액틴	장손상 수준과 상관되는 셀리악병 항-액틴 항체[6][7]
간 신장 마이크로솜 1 형 항체			자가면역 간염[8]
혼란성 항응고제	항-트롬빈 항체	트롬빈	전신 혼란성 남광
항-호중구 세포질 항체		인지질	항인지질 증후군
	c-ANCA	호중구 세포질 내의 단백질	베게너 육아종증
	p-ANCA	핵주위 호중구	현미경적 다발성혈관염, 처-스트라우스 증후군, 전신 괴사염(비특이적)
류마티스 인자		IgG	류마티스 관절염
항-횡활근 항체		횡활근	만성 자가면역 간염
항-미토콘드리아 항체		미토콘드리아	원발성 담즙성 간경변[9]
항-SRP		신호 인식 입자	다발성근염[10]
		액소좀 복합체	피부경화근육염
		니코틴성 아세틸콜린 수용체	중증 근무력증
		근육-특이적 키나제(MUSK)	중증 근무력증
항-VGCC		전압-게이트 칼슘 채널(P/Q-유형)	람베르트-이튼 근무력 증후군
		갑상선 과산화효소(마이크로솜)	하시모토 갑상선염
		TSH 수용체	그레이브스병
		Hu	부신생물 소뇌 증후군
		Yo(소뇌 푸르키네 세포)	부신생물 소뇌 증후군

[0247]

		암피파이신(amphiphysin)	전신근강직 증후군, 부신생물 소뇌 증후군
항-VGKC		전압-게이트 칼륨 채널(VGKC)	변연계 뇌염, 아이작 증후군(Isaac's Syndrome)(자가면역 신경근육긴장증)
		기저핵 뉴런	시델함무도병, 스트렙토코쿠스 관련 소아 자가면역 신경정신병(PANDAS)
		N-메틸-D-아스파르테이트 수용체(NMDA)	뇌염
		글루탐산 탈탄산효소(GAD)	1 형 당뇨병, 전신근강직 증후군
		아쿠아포린(aquaporin)-4	시속신경수염(데비 증후군)

[0248]

[0249] 염증 질환에는 알츠하이머 질환, 관절염, 천식, 죽상동맥경화증, 크론병, 대장염, 낭성 섬유증, 피부염,

게실염, 간염, 과민성 장 증후군(IBS), 홍반성 낭창, 근이영양증, 신장염, 파킨슨병, 대상포진 및 궤양성 대장염이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 염증 질환에는 또한 예를 들어, 심혈관 질환, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 기관지폐쇄증, 만성 담낭염, 결핵, 하시모토 갑상선염, 패혈증, 유육종증, 규폐증 및 기타 진폐증 및 상처에 이식된 외래 물질이 포함되나 이들에 한정되지 않는다. 본 명세서에 사용되는 용어 "패혈증"은 미생물 침입에 대한 숙주의 전신 염증 반응과 관련된 널리 인식되어 있는 임상 징후를 말한다. 본 명세서에 사용되는 용어 "패혈증"은 전형적으로 열 또는 저체온증, 빈맥 및 빈호흡에 의해 표시되며, 중증의 경우에, 저혈압, 기관 기능장애 및 심지어 사망으로 진행될 수 있는 증상을 말한다.

[0250] 일부 구현예들에서, 염증 질환은 비-자가면역 염증성 장질환, 수술후 유착, 관상동맥 질환, 간 섬유증, 급성 호흡곤란 증후군, 급성 염증성 췌장염, 내시경적 역행성 췌담관 조영술후 췌장염, 화상, 관상 동맥의 죽종형성, 뇌 및 말초 동맥, 충수염, 담낭염, 게실염, 내장 섬유성 장애(visceral fibrotic disorder), 상처 치유, 피부 흉터형성 장애(켈로이드, 화농성 한선염), 육아종 장애(유육종증, 원발성 담즙성 간경변), 천식, 괴저화농피부증, 스위트 증후군, 베체트병, 원발성 경화성 담관염 또는 농양이다. 일부 바람직한 구현예에서, 염증 질환은 염증성 장질환(예를 들어, 크론병 또는 궤양성 대장염)이다.

[0251] 다른 구현예들에서, 염증 질환은 자가면역 질환이다. 일부 구현예들에서, 자가면역 질환은 류마티스 관절염, 류마티스성 열, 궤양성 대장염, 크론병, 자가면역 염증성 장질환, 인슐린-의존성 당뇨병, 당뇨병, 연소성 당뇨병, 자발적 자가면역 당뇨병, 위염, 자가면역 위축성 위염, 자가면역 간염, 갑상선염, 하시모토 갑상선염, 난소염, 고환염, 포도막염, 수정체성 포도막염, 다발성 경화증, 중증 근무력증, 일차성 점액수종, 갑상선중독증, 악성 빈혈, 자가면역 용혈성 빈혈, 애디슨병, 강직성 척추염, 유육종증, 경피증, 굿패스처 증후군, 길랑-바레 증후군, 그레이브스병, 사구체신염, 건선, 심상성 천포창, 유천포창, 엑세마(excema), 수포성 유천포창, 교감성 안염, 특발성 혈소판 감소 자반병, 특발성 백혈구 감소증, 쇼그렌 증후군, 전신 경피증, 베게너 육아종증, 다발성/피부근염, 원발성 담즙성 간경변, 원발성 경화성 담관염, 낭창 또는 전신 홍반성 낭창이다.

[0252] 이식편대숙주병(GVHD)은 만능 세포(예를 들어, 줄기 세포) 또는 골수 이식 후에 발생할 수 있는 합병증이며, 여기서, 새로 이식된 물질은 이식 수여체의 몸에서 공격을 야기한다. 일부 예에서, GVHD는 수혈 후에 일어난다. 이식편대숙주병은 급성 및 만성 형태로 나뉠 수 있다. 급성 또는 전격성 형태의 질환(aGVHD)은 보통 이식 후 처음 100일 내에 관찰되며, 관련 이환율 및 사망률에 기인하여, 이식에 대한 주요 과제이다. 만성 형태의 이식편대숙주병(cGVHD)은 보통 100일 후에 관찰된다. cGVHD의 중등 내지 중증의 경우의 출현은 장기간 생존에 악영향을 미친다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0253] **실시예**

[0254] **<u>실시예 1: 난알부민 펩티드 (323 내지 339)의 존재 및 부재하에 결합된 라파마이신을 사용한 합성 나노운반체의 면역 반응</u>**

[0255] **재료**

[0256] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프로 공지된 17개 아미노산으로 이루어진 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc.(3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 라파마이신은 TSZ CHEM(185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017)으로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)은 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0257] 용액 1: 희석 염산 수용액 중 20mg/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 실온에서 0.13M 염산 용액 중에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0258] 용액 2: 메틸렌 클로라이드 중 50mg/㎖의 라파마이신. 순수한 메틸렌 클로라이드 중에 라파마이신을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0259] 용액 3: 메틸렌 클로라이드 중 100mg/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드 중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0260] 용액 4: 100mM 인산염 완충액(pH 8) 중 50mg/mℓ의 폴리비닐 알콜.

[0261] **라파마이신 및 난알부민(323 내지 339)을 함유하는 합성 나노운반체를 제조하는 방법**

[0262] 우선 일차 유중수 에멀전을 제조하였다. 작은 압력 튜브내에서 용액 1(0.2mℓ), 용액 2(0.2mℓ), 및 용액 3(1.0mℓ)을 조합하고 Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 40초동안 50% 진폭에서 음파 처리하여 W1/O1을 제조하였다. 그런 다음 일차 W1/O1 에멀전과 용액 4(3.0mℓ)를 조합하고, 10초동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 60초동안 30% 진폭에서 음파 처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다.

[0263] 70mM 인산염 완충 용액(30mℓ, pH 8)이 함유되어 있는 비커에 W1/O1/W2 에멀전을 첨가하고 실온에서 2시간동안 교반하여 메틸렌 클로라이드가 증발되도록 하고 합성 나노운반체가 형성되도록 하였다. 합성 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 1시간동안 21,000×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 펠렛을 인산염 완충 염수에 재현탁시킴으로써 합성 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고, 약 10mg/mℓ의 최종 합성 나노운반체 분산액으로 펠렛을 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0264] 합성 나노운반체내의 펩티드 및 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 mℓ당 전체 건조-합성 나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0265] **라파마이신을 함유하는 합성 나노운반체를 위한 방법**

[0266] 우선 일차 유중수 에멀전을 제조하였다. 작은 압력 튜브내에서 0.13M 염산 용액(0.2mℓ), 용액 2(0.2mℓ) 및 용액 3(1.0mℓ)을 조합하고 Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 40초동안 50% 진폭에서 음파 처리하여 W1/O1을 제조하였다. 그런 다음 일차 W1/O1 에멀전을 용액 4(3.0mℓ)와 조합하고, 10초동안 볼텍싱시키고, Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 60초동안 30% 진폭에서 음파 처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다.

[0267] 70mM 인산염 완충 용액(30mℓ, pH 8)이 함유되어 있는 비커에 W1/O1/W2 에멀전을 첨가하고 2시간동안 실온에서 교반하여 메틸렌 클로라이드가 증발되도록 하고 합성 나노운반체가 형성되도록 하였다. 합성 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 1시간동안 21,000×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 합성 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고, 약 10mg/mℓ의 최종 합성 나노운반체 분산액으로 펠렛을 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0268] 합성 나노운반체내의 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 mℓ당 전체 건조-합성 나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0269] **라파마이신 로드(load)를 측정하는 방법**

[0270] 합성 나노운반체 펠렛으로부터 상청액을 분리하기 위해 약 3mg의 합성 나노운반체를 수집하고 원심분리시켰다. 펠렛에 아세토니트릴을 첨가하고, 샘플을 음파 처리 및 원심분리시켜 임의의 불용성 물질을 제거하였다. 상청액 및 펠렛을 RP-HPLC상에 주입하였고 흡수치를 278nm에서 판독하였다. 펠렛에서 발견된 ㎍을 사용하여 포착된(로드) %를 계산하였고 상청액 및 펠렛내의 ㎍을 사용하여 회수된 총 ㎍을 계산하였다.

[0271] **난알부민(323 내지 339) 로드를 측정하는 방법**

[0272] 합성 나노운반체 펠렛으로부터 상청액을 분리하기 위해 약 3mg의 합성 나노운반체를 수집하고 원심분리시켰다. 펠렛에 트리플루오로에탄올을 첨가하고 샘플을 음파 처리하여 중합체를 용해시키고, 0.2% 트리플루오로아세트산을 첨가하고 샘플을 음파 처리한 다음 원심분리시켜 임의의 불용성 물질을 제거하였다. 상청액과 펠렛을 RP-HPLC상에 주입하였고 흡수치를 215nm에서 판독하였다. 펠렛에서 발견된 ㎍을 사용하여 포착된(로드) %를 계산하고, 상청액 및 펠렛내의 ㎍를 사용하여 회수된 총 ㎍를 계산하였다.

[0273] **Treg 세포 발달에 대한 항원-특이적 관용원성 수지상 세포(Tdc) 활성**

[0274] 본 검정은 면역-우성 난알부민(323 내지 339)에 대해 특이적인 트랜스제닉 T-세포 수용체를 가진 OTII 마우스를 사용한다. 항원-특이적 tDC를 생성하기 위해, CD11c+ 비장세포를 분리하고, 난알부민(323 내지 339) 펩티드를 시험관내에서 1㎍/mℓ 항원 또는 무항원에서 첨가하였다. 그런 다음 가용성 또는 나노운반체-캡슐화된 라파마이신을 2시간 동안 DC에 첨가한 후에 광범하게 세척함으로써 배양물로부터 유리 라파마이신을 제거하였다. 정제된 반응물 CD+CD25- 세포를 OTII 마우스로부터 분리하고 10:1의 T 대 DC 비로 tDC에 첨가하였다. 그런 다음 tDC 및 OTII T-세포의 혼합물을 4 내지 5일동안 배양하고, Treg 세포(CD4+CD5highFoxP3+)의 빈도를 **도 1**에 도시된 바와 같이 유세포분석기에 의해 분석하였다. 영역들은 아이소타입 대조군에 기초하여 선택되었다.

[0275] **실시예 2: 결합된 이부프로펜을 갖는 메조포러스 실리카 나노입자(예언적 실시예)**

[0276] 메조포러스 SiO2 나노입자 코어는 졸-겔 방법을 통해 생성된다. 헥사데실트리메틸-암모늄 브로마이드(CTAB)(0.5 g)는 탈이온수(500 ㎖)에 용해된 후, 2M NaOH 수용액(3.5 ㎖)이 CTAB 용액에 첨가된다. 용액이 30분 동안 교반된 후, 테트라에톡시실란(TEOS)(2.5 ㎖)이 용액에 첨가된다. 생성된 겔은 80℃의 온도에서 3시간 동안 교반된다. 형성된 백색 침전물이 여과에 의해 획득된 후, 탈이온수로 세척되고, 실온에서 건조된다. 이후, 잔존 계면활성제는 HCl의 에탄올성 용액 중에서의 밤새 현탁에 의해 입자로부터 추출된다. 입자는 에탄올로 세척되고, 원심분리되고, 초음파처리 하에서 재분산된다. 이러한 세척 절차는 추가 2회 반복된다.

[0277] 이후, SiO2 나노입자는 (3-아미노프로필)-트리에톡시실란(APTMS)을 이용하여 아미노기로 작용기화된다. 이를 수행하기 위해, 입자는 에탄올(30 ㎖)에 현탁되고, APTMS(50 ㎕)가 현탁액에 첨가된다. 현탁액은 2시간 동안 실온에서 방치된 후, 주기적으로 에탄올을 첨가하여 부피를 일정하게 유지시키면서 4시간 동안 비등된다. 잔존 반응물은 원심분리에 의한 세척 및 순수한 에탄올 중 재분산의 5회 주기에 의해 제거된다.

[0278] 독립된 반응에서, 1 내지 4 nm 직경의 금 시드(seed)가 생성된다. 본 반응에서 사용된 모든 물은 먼저 탈이온화된 후, 유리로부터 증류된다. 물(45.5 ㎖)이 100 ㎖ 둥근-바닥 플라스크에 첨가된다. 교반하면서, 0.2 M 수성 NaOH(1.5 ㎖)가 첨가된 후, 테트라키스(하이드록시메틸)포스포늄 클로라이드(THPC)의 1% 수용액(1.0 ㎖)이 첨가된다. THPC 용액의 첨가 2분 후, 최소한 15분 숙성된 클로로금산(2 ㎖)의 10 mg/㎖ 수용액이 첨가된다. 금 시드가 물에 대한 투석을 통해 정제된다.

[0279] 코어-껍질 나노운반체를 형성시키기 위해, 상기에서 형성된 아미노-작용기화된 SiO2 나노입자가 먼저 실온에서 2시간 동안 금 시드와 혼합된다. 금-장식된 SiO2 입자가 원심분리를 통해 수거되고, 클로로금산 및 중탄산칼륨의 수용액과 혼합되어 금 껍질을 형성한다. 이후, 입자가 원심분리에 의해 세척되고, 물 내에 재분산된다. 이부프로펜은 72시간 동안 소듐 이부프로펜(1 mg/L)의 용액에 입자를 현탁시킴으로써 로딩된다. 이후, 유리 이부프로펜이 원심분리 및 물 내의 재분산에 의해 입자로부터 세척된다.

[0280] **실시예 3: 사이클로스포린 A를 함유하는 리포솜(예언적 실시예)**

[0281] 리포솜은 얇은 필름 수화를 이용하여 형성된다. 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC)(32 μmol), 콜레스테롤(32 μmol), 및 사이클로스포린 A(6.4 μmol)이 순수한 클로로포름(3 ㎖)에 용해된다. 이러한 지질 용액이 50 ㎖ 둥근-바닥 플라스크에 첨가되고, 용매가 60℃의 온도에서 회전 증발기 상에서 증발된다. 이후, 플라스크가 질소 가스로 플러싱(flushing)되어 잔존 용매를 제거한다. 인산염 완충 염수(2 ㎖) 및 5개의 유리 비드가 플라스크에 첨가되고, 지질 필름이 1시간 동안 60℃에서의 진탕에 의해 수화되어 현탁액을 형성한다. 현탁액이 작은 압력 튜브로 옮겨지고, 각각의 펄스 사이의 30초 지연과 함께 30초 펄스의 4회 주기 동안 60℃에서 음파처리된다. 이후, 완전한 수화를 가능케 하기 위해 현탁액이 2시간 동안 실온에서 평온하게 방치된다. 리포솜이 원심분리 후, 신선한 인산염 완충 염수 내의 재현탁에 의해 세척된다.

[0282] **실시예 4: 중합체-라파마이신 컨쥬게이트를 함유하는 중합체 나노운반체(예언적 실시예)**

[0283] PLGA-라파마이신 컨쥬게이트의 제조:

[0284] 산 말단 기를 갖는 PLGA 중합체(7525 DLG1A, 산가 0.46 mmol/g, Lakeshore Biomaterials; 5 g, 2.3 mmol, 1.0 eq)가 30 ㎖의 디클로로메탄(DCM)에 용해된다. N,N-디사이클로헥실카르보디이미드(1.2 eq, 2.8 mmol, 0.57 g)가 첨가된 후, 라파마이신(1.0 eq, 2.3 mmol, 2.1 g) 및 4-디메틸아미노피리딘(DMAP)(2.0 eq, 4.6 mmol, 0.56 g)이 첨가된다. 혼합물이 2일 동안 실온에서 교반된다. 이후, 혼합물이 여과되어 불용성 디사이클로헥실우레아가 제거된다. 여과액이 약 10 ㎖ 부피로 농축되고, 100 ㎖의 이소프로필 알콜(IPA)에 첨가되어, PLGA-라파마이신 컨쥬게이트가 침전된다. IPA 층이 제거된 후, 중합체가 50 ㎖의 IPA 및 50 ㎖의 메틸 t-부틸 에테르(MTBE)로 세척된다. 이후, 중합체가 2일 동안 35C에서 진공하에서 건조되어, 백색 고체(약, 6.5 g)로서 PLGA-라파마이신이 제공된다.

[0285] PLGA-라파마이신 컨쥬게이트 및 난알부민 펩티드(323 내지 339)를 함유하는 나노운반체의 제조:

[0286] PLGA-라파마이신을 함유하는 나노운반체는 하기와 같이 실시예 1에 기재된 절차에 따라 제조된다:

[0287] 나노운반체 형성을 위한 용액은 하기와 같이 제조된다:

[0288] 용액 1: 희석된 염산 수용액 중 20 mg/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 실온에서 0.13 M 염산 용액에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 용액이 제조된다. 용액 2: 메틸렌 클로라이드 중 100 mg/㎖의 PLGA-라파마이신.

순수한 메틸렌 클로라이드에 PLGA-라파마이신을 용해시킴으로써 용액이 제조된다. 용액 3: 메틸렌 클로라이드 중 100 mg/mℓ의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액이 제조된다. 용액 4: 100 mM pH 8 인산염 완충액 중 50 mg/mℓ의 폴리비닐 알콜.

[0289] 일차 유중수 에멀전이 먼저 제조된다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 mℓ), 용액 2(0.75 mℓ), 및 용액 3(0.25 mℓ)을 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1이 제조된다. 이후, 용액 4(3.0 mℓ)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱(vortexing)하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)이 제조된다. W1/O1/W2 에멀전이 70 mM pH 8 인산염 완충액(30 mℓ)을 함유하는 비커에 첨가되고, 2시간 동안 실온에서 교반되어, 메틸렌 클로라이드가 증발되고, 나노운반체가 형성된다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 35분 동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체의 일부가 세척된다. 세척 절차가 반복되고, 펠렛이 약 10 mg/mℓ의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁된다.

[0290] **실시예 5: 라파마이신을 함유하는 금 나노운반체(AuNC)의 제조(예언적 실시예)**

[0291] HS-PEG-라파마이신의 제조:

[0292] 건성 DMF 중 PEG 산 이황화물(1.0 eq), 라파마이신(2.0 내지 2.5 eq), DCC(2.5 eq) 및 DMAP(3.0 eq)의 용액이 밤새 실온에서 교반된다. 불용성 디사이클로헥실우레아가 여과에 의해 제거되고, 여과액이 이소프로필 알콜(IPA)에 첨가되어, PEG-이황화물-디-라파마이신 에스테르가 침전되고, IPA로 세척되고, 건조된다. 이후, 중합체가 DMF 중 트리스(2-카르복시에틸)포스핀 하이드로클로라이드로 처리되어, PEG 이황화물이 티올 PEG 라파마이신 에스테르(HS-PEG-라파마이신)로 환원된다. 생성된 중합체는 IPA로부터의 침전에 의해 회수되고, 이전에 기재된 바와 같이 건조되고, H NMR 및 GPC에 의해 분석된다.

[0293] 금 NC(AuNC)의 형성:

[0294] 500 mℓ의 1 mM HAuCl4의 수용액이 응축기가 장비된 1 L 둥근-바닥 플라스크에서 강한 교반과 함께 10분 동안 가열 환류된다. 이후, 50 mℓ의 40 mM 트리소듐 시트레이트의 용액이 교반 용액에 신속히 첨가된다. 생성된 짙은 포도주빛 용액이 25 내지 30분 동안 환류에서 유지되고, 열이 철회되고, 용액이 실온으로 냉각된다. 이후, 용액이 0.8 ㎛ 막 필터를 통해 여과되어, AuNC 용액이 제공된다. AuNC는 가시광선 분광법 및 투과 전자 현미경검사법을 이용하여 특성규명된다. AuNC는 520 nm에서 피크 흡수를 갖는 시트레이트에 의해 캡핑된 약 20 nm의 직경이다.

[0295] HS-PEG-라파마이신과의 AuNC 컨쥬게이트:

[0296] 150 ㎕의 HS-PEG-라파마이신(10 mM pH 9.0 카보네이트 완충액 중 10 μM)의 용액이 1 mℓ의 20 nm 직경의 시트레이트-캡핑된 금 나노운반체(1.16 nM)에 첨가되어, 2500:1의 티올 대 금의 몰비가 생성된다. 혼합물이 1시간 동안 아르곤 하에서 실온에서 교반되어, 금 나노운반체 상에서 시트레이트에 의한 티올의 완전한 교환이 가능해진다. 이후, 표면 상에 PEG-라파마이신을 갖는 AuNC가 30분 동안 12,000g에서의 원심분리에 의해 정제된다. 상청액이 따라내어진 후, AuNC-S-PEG-라파마이신을 함유하는 펠렛이 펠렛화되고, 1× PBS 완충액으로 세척된다. 이후, 정제된 금-PEG-라파마이신 나노운반체가 추가 분석 및 생물학적 검정을 위해 적합한 완충액에 재현탁된다.

[0297] **실시예 6: 난알부민을 함유하는 메조포러스 실리카-금 코어-껍질 나노운반체(예언적 실시예)**

[0298] 메조포러스 SiO2 나노입자 코어가 졸-겔 방법을 통해 생성된다. 헥사데실트리메틸-암모늄 브로마이드(CTAB)(0.5 g)가 탈이온수(500 mℓ)에 용해된 후, 2M NaOH 수용액(3.5 mℓ)이 CTAB 용액에 첨가된다. 용액이 30분 동안 교반된 후, 테트라에톡시실란(TEOS)(2.5 mℓ)이 용액에 첨가된다. 생성된 겔이 80℃의 온도에서 3시간 동안 교반된다. 형성된 백색 침전물이 여과에 의해 획득된 후, 탈이온수로 세척되고, 실온에서 건조된다. 이후, 잔존 계면활성제는 HCl의 에탄올성 용액 중에서의 밤새 현탁에 의해 입자로부터 추출된다. 입자는 에탄올로 세척되고, 원심분리되고, 초음파처리 하에서 재분산된다. 이러한 세척 절차는 추가 2회 반복된다.

[0299] 이후, SiO2 나노입자는 (3-아미노프로필)-트리에톡시실란(APTMS)을 이용하여 아미노기로 작용기화된다. 이를 수행하기 위해, 입자는 에탄올(30 mℓ)에 현탁되고, APTMS(50 ㎕)가 현탁액에 첨가된다. 현탁액은 2시간 동안 실온에서 방치된 후, 주기적으로 에탄올을 첨가하여 부피를 일정하게 유지시키면서 4시간 동안 비등된다. 잔존 반응물은 원심분리에 의한 세척 및 순수한 에탄올 중 재분산의 5회 주기에 의해 제거된다.

[0300] 독립된 반응에서, 1 내지 4 nm 직경의 금 시드가 생성된다. 본 반응에서 사용된 모든 물은 먼저 탈이온화된 후, 유리로부터 증류된다. 물(45.5 ㎖)이 100 ㎖ 둥근-바닥 플라스크에 첨가된다. 교반하면서, 0.2 M 수성 NaOH(1.5 ㎖)가 첨가된 후, 테트라키스(하이드록시메틸)포스포늄 클로라이드(THPC)의 1% 수용액(1.0 ㎖)이 첨가된다. THPC 용액의 첨가 2분 후, 최소한 15분 숙성된 클로로금산(2 ㎖)의 10 ㎎/㎖ 수용액이 첨가된다. 금 시드가 물에 대한 투석을 통해 정제된다.

[0301] 코어-껍질 나노운반체를 형성시키기 위해, 상기에서 형성된 아미노-작용기화된 SiO2 나노입자가 먼저 실온에서 2시간 동안 금 시드와 혼합된다. 금-장식된 SiO2 입자가 원심분리를 통해 수거되고, 클로로금산 및 중탄산칼륨의 수용액과 혼합되어 금 껍질을 형성한다. 이후, 입자가 원심분리에 의해 세척되고, 물 내에 재분산된다. 티올화된 난알부민(난알부민에 2-이미노티올란 하이드로클로라이드를 처리함으로써 제조됨)은 72시간 동안 티올화된 난알부민(1 ㎎/L)의 용액에 입자를 현탁시킴으로써 로딩된다. 이후, 입자는 1× PBS(pH 7.4)로 펠렛 세척되어, 유리 단백질이 제거된다. 이후, 난알부민을 함유하는 생성된 실리카-금 코어-껍질 나노운반체는 추가 분석 및 검정을 위해 1× PBS에 재현탁된다.

[0302] **실시예 7: 라파마이신 및 난알부민을 함유하는 리포솜(예언적 실시예)**

[0303] 리포솜은 얇은 필름 수화에 의해 형성된다. 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DPPC)(32 ㎛ol), 콜레스테롤(32 ㎛ol), 및 라파마이신(6.4 ㎛ol)이 순수한 클로로포름(3 ㎖)에 용해된다. 이러한 지질 용액은 10 ㎖ 유리 튜브에 첨가되고, 용매는 질소 가스 스트림 하에서 제거되고, 진공하에서 6시간 동안 건조된다. 다층 소포가 과량의 난알부민을 함유하는 2.0 ㎖의 25 mM MOPS 완충액 pH 8.5을 이용한 필름의 수화에 의해 수득된다. 지질 필름이 튜브 표면으로부터 벗겨질때까지 볼텍싱된다. 다층 소포를 단층으로 분해시키기 위해, 10회 주기의 동결(액체 질소) 및 해동(30℃ 워터 배쓰)이 적용된다. 이후, 시료가 25 mM MOPS 완충액 pH 8.5 중 1 ㎖로 희석된다. 생성된 리포솜의 크기는 200 nm 포어 폴리카보네이트 필터를 통해 시료를 10회 통과시킴으로써 압출에 의해 균일화된다. 이후, 생성된 리포솜은 추가 분석 및 생물학적 검정에 사용된다.

[0304] **실시예 8: 표면 컨쥬게이션된 난알부민을 갖는 변형된 폴리아미노산으로 구성된 중합체 나노운반체(예언적 실시예)**

[0305] 단계-1. L-페닐알라닌 에틸 에스테르(L-PAE)로 변형된 폴리(γ-글루탐산)(γ-PGA)의 제조: 4.7 unit mmol의 γ-PGA(Mn= 300 kD)가 0.3 N-NaHCO3 수용액(50 ㎖)에 용해된다. L-PAE(4.7 mmol) 및 EDC.HCl(4.7 mmol)이 용액에 첨가되고, 4C에서 30분 동안 교반된다. 이후, 용액이 24시간 동안 교반과 함께 실온에서 유지된다. MWCO 50 kD을 갖는 투석 막을 이용한 투석에 의해 저분자량 화학물질이 제거된다. 생성된 γ-PGA-이식편-L-PAE가 동결-건조에 의해 수득된다.

[0306] 단계-2. γ-PGA-이식편-L-PAE 중합체로부터의 나노입자의 제조: γ-PGA-이식편-L-PAE로 구성된 나노입자는 침전 및 투석 방법에 의해 제조된다. γ-PGA-이식편-L-PAE(20 ㎎)는 2 ㎖의 DMSO에 용해된 후, 2 ㎖의 물이 첨가되어, 투명한 용액이 형성되었다. 이후, 용액은 셀룰로스 막 관류(50,000 MWCO)를 이용하여 증류수에 대해 투석되어, 나노입자가 형성되고, 실온에서 72시간 동안 유기 용매가 제거된다. 증류수는 12시간의 간격으로 교환된다. 이후, 생성된 나노입자 용액(물 중 10 ㎎/㎖)이 항원 컨쥬게이션에 사용된다.

[0307] 단계-3. γ-PGA 나노입자로의 난알부민 컨쥬게이션: γ-PGA 나노입자(10 ㎎/㎖)의 표면 카르복실산기가 먼저 주위 온도에서 2시간 동안 EDC 및 NHS(각각 인산염 완충액 중 10 ㎎/㎖, pH 5.8)에 의해 활성화된다. 과량의 EDC/NHS를 제거하기 위한 펠렛 세척 후, 활성화된 나노입자가 인산염-완충 염수(PBS, pH 7.4) 중에서 1 ㎖의 난알부민(10 ㎎/㎖)과 혼합되고, 혼합물이 24시간 동안 4 내지 8C에서 인큐베이션된다. 생성된 난알부민 컨쥬게이션된 γ-PGA 나노입자는 PBS로 2회 세척되고, 추가 분석 및 생물학적 검정을 위해 PBS 중에 5 ㎎/㎖로 재현탁된다.

[0308] **실시예 9: 에리트로포이어틴(EPO)-피막화된 γ-PGA 나노입자(예언적 실시예)**

[0309] EPO-피막화된 γ-PGA 나노입자를 제조하기 위해, 0.25 내지 4 ㎎의 EPO가 1 ㎖의 PBS(pH 7.4)에 용해되고, 1 ㎖의 γ-PGA-이식편-L-PAE(DMSO 중 10 ㎎/㎖)가 EPO 용액에 첨가된다. 생성된 용액은 15분 동안 14,000× g에서 원심분리되고, PBS로 반복적으로 헹구어진다. 이후, 생성된 EPO-피막화된 γ-PGA 나노입자는 추가 분석 및 생물학적 검정을 위해 PBS(5 ㎎/㎖)에 재현탁된다.

[0310] **실시예 10: 난알부민을 함유하는 금 나노운반체(AuNC)의 제조(예언적 실시예)**

[0311] 단계-1. 금 NC(AuNC)의 형성: 500 ㎖의 1 mM HAuCl4의 수용액이 응축기가 장비된 1L 둥근-바닥 플라스크에서 강

한 교반과 함께 10분 동안 가열 환류된다. 이후, 50 ㎖의 40 mM 트리소듐 시트레이트의 용액이 교반하는 용액에 신속히 첨가된다. 생성된 진한 포도주빛 용액이 25 내지 30분 동안 환류하에 유지되고, 열이 철회되고, 용액이 실온으로 냉각된다. 이후, 용액이 0.8 ㎛ 막 필터를 통해 여과되어, AuNC 용액이 제공된다. AuNC는 가시광선 분광법 및 투과 전자 현미경검사법을 이용하여 특성규명된다. AuNC는 520 nm에서 피크 흡수를 갖는 시트레이트에 의해 캡핑된 약 20 nm의 직경이다.

[0312] 단계-2. AuNC로의 난알부민의 컨쥬게이션: 150 ㎕의 티올화된 난알부민(10 mM pH 9.0 카보네이트 완충액 중 10 μM)의 용액이 1 ㎖의 20 nm 직경의 시트레이트-캡핑된 금 나노운반체(1.16 nM)에 첨가되어, 2500:1의 티올 대 금의 몰 비가 생성된다. 혼합물이 1시간 동안 아르곤 하에서 실온에서 교반되어, 금 나노운반체 상에서 시트레이트에 의한 티올의 완전한 교환이 가능해진다. 이후, 표면 상에 난알부민을 갖는 AuNC가 30분 동안 12,000g에서의 원심분리에 의해 정제된다. 상청액이 따라내어진 후, AuNC-난알부민을 함유하는 펠렛이 펠렛화되고, 1× PBS 완충액으로 세척된다. 이후, 정제된 금-난알부민 나노운반체가 추가 분석 및 생물학적 검정을 위해 적합한 완충액에 재현탁된다.

[0313] **실시예 11: 생체내에서 에포이에틴 알파에 대한 관용원성 면역 반응 평가(예언적 실시예)**

[0314] Balb/c 마우스는 CD4+ T-세포 증식을 유도하기 위해 불완전 프로인트 애쥬번트내의 에포이에틴 알파를 사용하여 면역화되며, 이의 수준이 평가된다. 후속적으로, 에포이에틴 알파의 MHC 클래스 II-제한 에피토프 및 면역억제제를 포함하는 본 발명의 조성물은 용량-의존적 방식으로 피하적으로 투여된다. 그런 다음 동일한 마우스는 에포이에틴 알파에 다시 노출되고, CD4+ T 세포 증식의 수준이 다시 평가된다. 그런 다음 CD4+ T 세포 집단에서의 변화는 관용원성 면역 반응을 나타내는 에포이에틴 알파를 사용하여 후속적인 시험감염시 CD4+ T 세포 증식에서의 감소로 모니터링된다.

[0315] **실시예 12: *생체내에서* 면역억제제 및 APC 제시가능한 항원을 포함하는 합성 나노운반체를 사용한 관용원성 면역 반응 평가**

[0316] **합성 나노운반체 생성의 재료 및 방법**

[0317] **나노운반체 1**

[0318] 라파마이신을 TSZ CHEM(185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017)으로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75 dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(Product Number 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0319] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0320] 용액 1: 메틸렌 클로라이드중 50mg/㎖의 라파마이신. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 라파마이신을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0321] 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0322] 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0323] 용액 4: 100mM 인산염 완충액(pH 8)중 0mg/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0324] 나노운반체를 제조하기 위해 수중유 에멀전을 사용하였다. 작은 압력 튜브내에서 용액 1(0.2㎖), 용액 2(0.75㎖), 용액 3(0.25㎖), 및 용액 4(3㎖)를 조합하고 Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 60초동안 30% 진폭에서 음파 처리하여 O/W 에멀전을 제조하였다. 70mM 인산염 완충 용액(30㎖, pH 8)이 함유되어 있는 비커에 O/W 에멀전을 첨가하고 2시간동안 실온에서 교반하여 메틸렌 클로라이드가 증발되게 하고 나노운반체가 형성되도록 하였다. 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 45분동안 21,000×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고, 약 10mg/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시켰다.

[0325] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정

하였다. 현탁액의 ㎖당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0326]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	라파마이신 함량 (% w/w)
나노운반체 1	215	9.5

[0327] **나노운반체 2**

[0328] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프로 공지된 17개 아미노산으로 이루어진 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc. (3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA는 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)은 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0329] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0330] 용액 1: 희석 염산 수용액 중 20 mg/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 실온에서 0.13M 염산 용액에 난알부민 펩티드를 용해시켜 용액을 제조하였다.

[0331] 용액 2: 메틸렌 클로라이드 중 100 mg/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드 중에 PLGA를 용해시켜 용액을 제조하였다.

[0332] 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0333] 용액 4: 100 mM pH 8 인산염 완충액 중 50 mg/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0334] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 ㎖), 용액 2(0.75 ㎖), 및 용액 3(0.25 ㎖)을 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 4(3.0 ㎖)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다.

[0335] W1/O1/W2 에멀전을 70 mM pH 8 인산염 완충 용액(30 ㎖)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 35분동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체의 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하고, 펠렛을 약 10 mg/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0336] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 펩티드의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 ㎖당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0337]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	펩티드 함량 (% w/w)
나노운반체 2	234	2.1

[0338] **나노운반체 3**

[0339] 심바스타틴을 LKT Laboratories, Inc.(2233 University Avenue West, St. Paul, MN 55114; Product Catalogue # S3449)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA는 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)은 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0340] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0341] 용액 1: 메틸렌 클로라이드중 50mg/㎖의 심바스타틴. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 심바스타틴을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0342] 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0343] 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0344] 용액 4: 100mM 인산염 완충액(pH 8)중 50mg/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0345] 나노운반체를 제조하기 위해 수중유 에멀전을 사용하였다. 작은 압력 튜브내에서 용액 1(0.15㎖), 용액 2(0.75㎖), 용액 3(0.25㎖), 및 용액 4(3㎖)를 조합하고 Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 60초동안 30% 진폭에서 음파 처리하여 O/W 에멀전을 제조하였다. 70mM 인산염 완충 용액(30㎖, pH 8)이 함유되어 있는 비커에 O/W 에멀전을 첨가하고 2시간동안 실온에서 교반하여 메틸렌 클로라이드가 증발되게 하고 나노운반체가 형성되도록 하였다. 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 35분동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고, 약 10mg/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시켰다.

[0346] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 심바스타틴의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 ㎖당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0347]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	심바스타틴 함량 (% w/w)
나노운반체 3	196	8.0

[0348] **나노운반체 4**

[0349] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프로 공지된 17개 아미노산으로 이루어진 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc.(3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 라파마이신은 TSZ CHEM(185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0350] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0351] 용액 1: 희석 염산 수용액중 20mg/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 실온에서 0.13M 염산 용액중에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0352] 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 50mg/㎖의 라파마이신. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 라파마이신을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0353] 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0354] 용액 4: 메틸렌 클로라이드중 100mg/㎖의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0355] 용액 5: 100mM 인산염 완충액(pH 8)중 50mg/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0356] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 ㎖), 용액 2(0.2 ㎖), 용액 3(0.75㎖), 및 용액 4(0.25㎖)를 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 5(3.0 ㎖)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다.

[0357] W1/O1/W2 에멀전을 70 mM pH 8 인산염 완충 용액(30 ㎖)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 45분동안 21,000×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시

킴으로써 나노운반체의 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하고, 펠렛을 약 10 ㎎/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0358] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 펩티드 및 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 ㎖당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0359]

나노운반체 ID	유효 직경 (㎚)	라파마이신 함량 (% w/w)	펩티드 함량 (% w/w)
4	227	9.0	2.5

[0360] **나노운반체 5**

[0361] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프로 공지된 17개 아미노산으로 이루어진 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc.(3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 심바스타틴은 LKT Laboratories, Inc.(2233 University Avenue West, St. Paul, MN 55114; Product Catalogue # S3449)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0362] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0363] 용액 1: 희석 염산 수용액중 20㎎/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 실온에서 0.13M 염산 용액중에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0364] 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 50㎎/㎖의 심바스타틴. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 심바스타틴을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0365] 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100㎎/㎖의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0366] 용액 4: 메틸렌 클로라이드중 100㎎/㎖의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다.

[0367] 용액 5: 100mM 인산염 완충액(pH 8)중 50㎎/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0368] 우선 일차 유중수 에멀전을 제조하였다. 작은 압력 튜브내에서 용액 1(0.2㎖), 용액 2(0.15㎖), 용액 3(0.75㎖), 및 용액 4(0.25㎖)를 조합하고 Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 40초동안 50% 진폭에서 음파 처리하여 W1/O1을 제조하였다. 그런 다음 용액 5(3.0㎖)를 일차 W1/O1 에멀전과 조합하고, 10초동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 사용하여 60초동안 30% 진폭에서 음파 처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)를 제조하였다.

[0369] 70mM 인산염 완충 용액(30㎖, pH 8)이 함유되어 있는 비커에 W1/O1/W2 에멀전을 첨가하고 2시간동안 실온에서 교반하여 메틸렌 클로라이드가 증발되도록 하고 나노운반체가 형성되도록 하였다. 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 35분동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고, 약 10㎎/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시켰다.

[0370] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 펩티드 및 심바스타틴의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액의 ㎖당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0371]

나노운반체 ID	유효 직경 (㎚)	심바스타틴 함량 (% w/w)	펩티드 함량 (% w/w)
나노운반체 5	226	2.7	1.9

[0372] ***생체내* 투여 1**

[0373] B6.Cg-Tg(TcraTcrb)425Cbn/J (OTII) 및 C57BL/6 (B6) 마우스로부터의 비장을 수확하여, 기계적으로 해리시키고 70㎛ 체(sieve)를 통해 개별적으로 여과함으로써 단일-세포 현탁액을 수득하였다. 그런 다음 정제된 $CD4^{+}CD25^{-}$

세포를 2-단계 처리에서 추출하였다. Miltenyi Biotec AutoMACS 자성 세포 분류기를 사용하여 비장 세포를 우선 $CD4^+$ T-세포 분리 키트 II를 사용하여 표지하였고 표지되지 않은 분획에서 CD25 고갈 키트를 사용하여 $CD25^+$ 세포를 격감시켰다. 정제된 OTII 세포와 동일한 농도로 혼합시키기 전에, 정제된 B6 세포를 세포내 염료인 카복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르(CFSE)를 사용하여 염색하였다. 그런 다음 이들을 B6.SJL-*Ptprc*^{a}/BoyAi (CD45.1) 수여자 마우스에 정맥내로(i.v.) 주사하였다.

[0374] 다음 날 수여자 CD45.1 마우스를 표적화된 관용원성 합성 백신 입자 (t^2SVP)로 치료하였다. 이들을 난알부민 펩티드(323 내지 339) (OVA $^{323-339}$), 라파마이신(Rapa) 및/또는 심바스타틴 (Simva)과 조합하여 로딩하였고 피하(s.c.) 투여하였다.

[0375] 주사는 관용원성 치료로 이루어지며 각각 2주 간격으로 4회의 추가적인 주사를 후속하였다. 치료 일정이 완료된 후에 수여자 CD45.1 동물을 희생시키고 이들의 비장 및 오금림프절을 수확하여, 기계적으로 해리시키고 70㎛ 체를 통해 개별적으로 여과시킴으로써 단일-세포 현탁액을 수득하였다. 적혈구(RBC) 용해 완충액(Stem Cell Technologies)과 함께 인큐베이션시킴으로써 비장 세포에서 적혈구(RBC)를 급감시키고 비장 및 림프절 둘 모두에 대해 세포 계수를 수행하였다.

[0376] 비장 또는 림프절 세포를 10U/㎖ IL-2가 보충된 CM(완전 배지)에서 배양시키고, 96-웰 둥근 바닥(RB) 플레이트에서 $0.3x10^6$세포/웰로 OPII를 사용하여 재자극시키고 5% CO_2하에 37℃에서 인큐베이션시켰다. 제2일에 세포를 나누고 제5일에 수확하였다. 상청액을 수집하여 동결시키는 한편 유세포분석법에 의한 표현형 분석을 위해 세포를 염색하였다. 세포를 Becton Dickinson FacsCanto 유세포분석기상에서 분석하였다.

[0377] ***생체내* 투여 2**

[0378] B6.Cg-Tg(TcraTcrb)425Cbn/J (OTII) 및 C57BL/6 (B6) 마우스로부터의 비장을 수확하여, 기계적으로 해리시키고 70㎛ 체를 통해 개별적으로 여과시킴으로써 단일-세포 현탁액을 수득하였다. 그런 다음 정제된 $CD4^+CD25^-$ 세포를 Miltenyi Biotec AutoMACS 자성 세포 분류기를 사용하는 2-단계 처리에서 추출하였다. 비장 세포를 Miltenyi사의 $CD4^+$ T-세포 분리 키트 II를 사용하여 표지시켰다. 그런 다음 표지되지 않은 CD4+ T-세포 분획에서 CD25 고갈 키트를 사용하여 $CD25^+$ 세포를 급감시켰다. 그런 다음 정제된 OTII 세포와 동일한 농도로 혼합시키기 전에, B6 마우스로부터의 정제된 CD4 세포를 세포내 염료인 카복시플루오레신 숙신이미딜 에스테르(CFSE)를 사용하여 염색시켰다. 그런 다음 이들을 B6.SJL-*Ptprc*^{a}/BoyAi (CD45.1) 수여자 마우스에 정맥내(i.v.) 주사하였다.

[0379] 다음 날 수여자 CD45.1 마우스를 표적화된 관용원성 합성 백신 입자로 치료하였다. 이들은 난알부민 펩티드(323 내지 339)(OVA $^{323-339}$), 라파마이신(Rapa) 및 심바스타틴(Simva)의 조합을 포함하였고 피하(s.c.) 또는 정맥내(i.v.) 투여되었다.

[0380] 치료 일정이 완료된 후에 수여자 CD45.1 동물을 희생시키고 이들의 비장 및 오금림프절을 수확하여, 기계적으로 해리시키고 70㎛ 체를 통해 개별적으로 여과시킴으로써 단일-세포 현탁액을 수득하였다. 적혈구(RBC) 용해 완충액(Stem Cell Technologies)과 함께 혼입시킴으로써 비장 세포에서 적혈구(RBC)를 급감시키고 비장 및 림프절 둘 모두에 대해 세포 계수를 수행하였다.

[0381] 10U/㎖ IL-2가 보충된 CM에서 비장 또는 림프절 세포를 배양하고, 96-웰 둥근 바닥(RB) 플레이트에서 $0.3x10^6$세포/웰로 1㎛ OPII를 사용하여 재자극시키고 5% CO_2하에 37℃에서 인큐베이션시켰다. 세포를 제2일에 분리시키고 제5일에 수확하였다. 상청액을 수집하여 동결시키는 한편 유세포분석법에 의한 표현형 분석을 위해 세포를 염색하였다. Becton Dickinson FacsCanto 유세포분석기상에서 세포를 분석하였다.

[0382] **결과**

[0383] 결과는 **도 2** 및 **도 3**에 도시된다(면역조절제 1: 라파마이신; 면역조절제 2: 심바스타틴). 도면들은 생체내 효과를 보여주며 이펙터 면역 세포의 항원-특이적 확장이 항원 단독과 비교되는 바와 같이 항원 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노운반체 또는 면역자극 분자를 가진 항원 및 면역자극 분자가 부재하는 항원을 포함하는 합성 나노운반체에 의해 감소됨을 증명한다.

[0384] **실시예 13: 합성 나노운반체를 사용한 관용원성 면역 반응**

[0385] **재료 및 방법**

[0386] **나노운반체 1**

[0387] 난알부민 단백질을 Worthington Biochemical Corporation(730 Vassar Avenue, Lakewood, NJ 08701; Product Code 3048)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals (제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 소듐 콜레이트 하이드레이트를 Sigma-Aldrich Corp.(3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103; Product Code C6445)로부터 구입하였다.

[0388] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0389] 용액 1: 인산염 완충 염수 용액중 50mg/mℓ의 난알부민. 실온에서 인산염 완충 염수용액중에 난알부민을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 100mg/mℓ의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/mℓ의 PLA-PEG. 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 4: 100mM 인산염 완충액(pH 8)중 50mg/mℓ의 폴리비닐 알콜 및 10mg/mℓ의 소듐 콜레이트 하이드레이트.

[0390] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 mℓ), 용액 2(0.75 mℓ), 및 용액 3(0.25 mℓ)을 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 4(3.0 mℓ)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다. W1/O1/W2 에멀전을 70 mM pH 8 인산염 완충 용액(30 mℓ)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 35분 동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체의 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하고, 펠렛을 약 10 mg/mℓ의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0391] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 단백질의 양을 o-프탈알데하이드 형광검정법에 의해 결정하였다. 현탁액의 mℓ당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0392]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	단백질 함량 (% w/w)
1	191	10.1

[0393] **나노운반체 2**

[0394] 난알부민 단백질을 Worthington Biochemical Corporation(730 Vassar Avenue, Lakewood, NJ 08701; Product Code 3048)으로부터 구입하였다. 라파마이신을 TSZ CHEM(185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017)으로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(제품 번호 1.41350.1001)로부터 구입하였다. 소듐 콜레이트 하이드레이트를 Sigma-Aldrich Corp.(3050 Spruce Street, St. Louis, MO 63103; Product Code C6445)로부터 구입하였다.

[0395] 용액들을 다음과 같이 제조하였다:

[0396] 용액 1: 인산염 완충 염수 용액중 50mg/mℓ의 난알부민. 실온에서 인산염 완충 염수용액중에 난알부민을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 2: 메틸렌 클로라이드중 50mg/mℓ의 라파마이신. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 라파마이신을 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 3: 메틸렌 클로라이드중 100mg/mℓ의 PLGA. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLGA를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 4: 메틸렌 클로라이드중 100mg/mℓ의 PLA-PEG. 순수한 메틸렌 클로라이드중에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 용액을 제조하였다. 용액 5: 100mM 인산염 완충

액(pH 8)중 50mg/mℓ의 폴리비닐 알콜 및 10mg/mℓ의 소듐 콜레이트 하이드레이트.

[0397] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 mℓ), 용액 2(0.2 mℓ), 용액 3(0.75 mℓ), 및 용액 4(0.25mℓ)를 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 5(3.0 mℓ)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다. W1/O1/W2 에멀전을 70 mM pH 8 인산염 완충 용액(30 mℓ)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 나노운반체 현탁액을 원심분리 튜브로 옮기고 35분동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리시키고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하였고 약 10mg/mℓ의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수중에 펠렛을 재현탁시켰다.

[0398] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 나노운반체내의 단백질의 양을 o-프탈알데하이드 형광검정법에 의해 결정하였다. 현탁액의 mℓ당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0399]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	라파마이신 함량 (% w/w)	단백질 함량 (% w/w)
2	172	7.4	7.6

[0400] **면역화**

[0401] 본 실험의 목적은 항원-특이적 면역글로불린을 측정함으로써 진행중인 항체 반응에 대한 캡슐화된(t^2SVP) 면역억제제의 효과를 평가하는 것이다. 동물들중 하나의 군은 대조군으로서 면역화시키지 않은 채로 두었다. 동물들중 2개의 군은 난알부민의 "수동적 투여" 또는 OVA의 능동적 면역화 및 3회 주사(d0, d14 및 d28)한 CpG를 사용하여 면역화시키고 후속하여 항체 역가를 평가하고 1주 또는 2주 휴식시켰다. 또 다른 2개 군은 동일하게 면역화시키되 이들이 치료를 받은 동일 시간에 매 2주마다 추가접종하였다. 유도된 Ig 역가를 변경시키기 위한 다양한 치료들의 능력을 시험하기 위해 이들 군 각각을 3개의 아군으로 나누었다. 대조 아군에는 관용원성 치료를 하지 않았다. 면역억제제와 조합하여 또는 단지 OVA 단백질을 운반하는 NP를 포함하는 다른 두 가지 치료를 다른 아군들에게 적용하였다.

[0402] 면역화를 위해, 20㎕/다리(limb)의 OVA+CpG(12.5㎍ OVA+10㎍ CpG)를 양 뒷다리에 s.c.로, 또는 100㎕중의 25㎍의 OVA를 i.v.로 동물에 투여하였다. 관용원성 치료는 10㎍의 OVA를 사용한 200㎕ t^2SVP의 i.v. 투여를 포함하였다. 나노입자는 500㎍/mℓ의 OVA 함량으로 제공되었다. 동일한 양의 OVA를 모든 군에 주사하는 방식으로 t^2SVP를 희석시켰다.

[0403] **IgG의 측정**

[0404] IgG 항체의 수준을 측정하였다. 이 수준은 일반적으로, IgE를 포함하여, 알러지에 있어서 특정한 관련이 있는 면역글로불린을 나타낸다. PBS중의 차단제 카제인(Blocker Casein)(Thermo Fisher, Catalog #37528)을 희석제로서 사용하였다. PBS중의 0.05% Tween-20을 세척 완충액으로 사용하였는데, 이는 2리터의 10x PBS 스톡(PBS: OmniPur(등록상표) 10X PBS 농축액, 4L, EMD Chemicals, Catalog #6505) 및 18리터의 탈이온수에 10mℓ의 Tween-20 ((Sigma, Catalog #P9416-100mℓ)을 첨가함으로써 제조하였다.

[0405] 5mg/mℓ의 스톡 농도에서 OVA 단백질을 코팅 재료로서 사용하였다. 5㎍/mℓ로의 1:1000 희석을 작업 농도로서 사용하였다. 검정 플레이트의 각 웰을 웰당 100㎕ 희석된 OVA를 사용하여 코팅하고, 플레이트를 밀봉 필름(VWR catalog #60941-120)을 사용하여 밀봉하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션시켰다. Costar9017 96-웰 편평 바닥 플레이트를 검정 플레이트로서 사용하였다(Costar9017).

[0406] 낮은-결합 폴리프로필렌 96-웰 플레이트 또는 튜브를 셋-업 플레이트로서 사용하였고, 여기에서 샘플은 검정 플레이트로 이동되기 전에 제조되었다. 셋업 플레이트는 임의의 항원을 함유하지 않았으며, 그러므로 혈청 항체는 샘플의 셋업동안에 플레이트에 결합하지 않았다. 샘플을 제조하기 위해 항원-코팅된 플레이트를 사용하는 경우 샘플의 제조 또는 피펫팅동안에 일어날 수도 있는 결합을 최소화하기 위해 셋업 플레이트를 샘플 제조를 위해 사용하였다. 셋업 플레이트내에서 샘플을 제조하기 전에, 웰을 희석제를 사용하여 피복시킴으로써 임의의 비-특이적 결합을 차단시키고 플레이트를 밀봉하고 밤새 4℃에서 인큐베이션시켰다.

[0407] 검정 플레이트를 세척 완충액을 사용하여 3회 세척하고, 마지막 세척 후에 세척 완충액을 웰로부터 완전히 흡인시켰다. 세척 후에, 검정 플레이트(들)의 각 웰에 300㎕ 희석제를 첨가함으로써 비-특이적 결합을 차단하고 플레이트를 실온에서 적어도 2시간동안 인큐베이션시켰다. 혈청 샘플을 적당한 출발 희석액으로 셋업 플레이트에서 제조하였다. 출발 희석액은 또한 종종 희석제를 사용하여 1.5㎖ 튜브에서 제조되었다. 적당한 출발 희석은 이용가능한 경우 이전 데이터에 기초하여 결정하였다. 이전 데이터가 이용불가능한 경우, 최저 출발 희석액은 1:40이었다. 일단 희석된, 혈청 샘플의 200㎕의 출발 희석액을 셋업 플레이트의 적당한 웰에서 웰로 이동시켰다.

[0408] 모범적 셋업 플레이트 레이아웃은 다음과 같이 설명된다: 컬럼 2 및 11은 항-난알부민 모노클로날 IgG2b 아이소타입(AbCam, ab17291) 표준을 함유하고 있고, 1㎍/㎖로 희석된다(1:4000 희석). 컬럼 3 내지 10은 (적절한 희석으로) 혈청 샘플을 함유하고 있다. 컬럼 1 및 12는 엣지 효과(edge effect)에 기인하는 측정의 임의 편향을 회피하기 위해 샘플 또는 표준에 대해 사용되지 않았다. 대신, 컬럼 1 및 12는 200㎕ 희석제를 함유하였다. 1:40으로 희석된 정상 마우스 혈청을 음성 대조군으로서 사용하였다. 0.5mg/㎖ 스톡(BD Bioscience)으로부터 1:500 희석된 항-마우스 IgG2a를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다.

[0409] 일단 모든 샘플을 셋업 플레이트에서 제조하면, 플레이트를 밀봉하고 검정 플레이트의 차단이 완료될 때까지 4℃에 보관하였다. 검정 플레이트를 세척 완충액을 사용하여 3회 세척하였고, 세척 완충액을 마지막 세척 후에 완전히 흡인시켰다. 세척 후에, 100㎕의 희석제를 검정 플레이트의 B 내지 H열에서 모든 웰에 첨가하였다. 12-채널 피펫을 사용하여 샘플을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트로 옮겼다. 150㎕의 희석된 혈청을 상하로 3회 피펫팅함으로써 이동시키기 전에 샘플을 혼합하였다. 혼합 후에, 150㎕의 각 샘플을 셋업 플레이트로부터 이동시키고 각각의 검정 플레이트의 A열에 첨가하였다.

[0410] 일단 각 샘플의 출발 희석액을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트의 A열로 이동시키고, 다음과 같이 연속 희석액을 검정 플레이트상에 피펫팅하였다: 50㎕의 각 혈청 샘플을 12-채널 피펫을 사용하여 A열로부터 회수하여 B열의 각 웰에 사전에 첨가된 100㎕의 희석제와 혼합하였다. 이러한 단계를 전체 플레이트에 대해 반복하였다. 마지막 열의 희석액을 피펫팅한 후에, 마지막 열에서 50㎕의 유체를 웰로부터 제거하고 폐기함으로써, 검정 플레이트의 모든 웰에서 최종 부피가 100㎕가 되도록 하였다. 일단 샘플 희석액을 검정 플레이트에서 제조하고, 플레이트를 적어도 2시간동안 실온에서 인큐베이션시켰다.

[0411] 인큐베이션 후에, 세척 완충액을 사용하여 플레이트를 3회 세척하였다. 검출 항체(염소 항-마우스 항-IgG, HRP 컨쥬게이션됨, AbCam ab98717)를 희석제중에 1:1500(0.33㎍/㎖)로 희석하고 100㎕의 희석된 항체를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간동안 인큐베이션시킨 다음 세척 완충액을 사용하여 3회 세척하였는데, 각 세척 단계는 적어도 30초의 함침 시간을 포함한다.

[0412] 세척 후에, 검출 기질을 웰에 첨가하였다. 등분의 기질 A 및 기질 B(BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catalog #555214)을 검정 플레이트에 첨가하기 직전에 조합하고, 혼합된 기질 용액 100㎕를 각 웰에 첨가하고 암소에서 10분동안 인큐베이션시켰다. 10분의 시간 후에 각 웰에 50㎕의 정지 용액(2N H2SO4)을 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 450nm(570nm에서의 판독을 제함)에서 플레이트 판독기상에 정지 용액을 첨가한 직후에 웰의 광학밀도(OD)를 평가하였다. Molecular Device사의 소프트웨어 SoftMax Pro v5.4를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다. 일부 경우에 있어서, x-축(로그 스케일)상의 희석 및 y-축(선형 스케일)상의 OD 값을 사용하여 4-변수 로지스틱 곡선-적합(curve-fit) 그래프를 작성하였고, 각 샘플에 대한 반수 최대값(EC50)을 결정하였다. 레이아웃의 최정상에서의 플레이트 템플릿을 각 샘플의 희석을 반영하도록 조정하였다(컬럼당 1).

[0413] **결과**

[0414] **도 4**는 펩티드를 단독으로 포함하는 나노운반체와 비교하여 펩티드 항원 및 면역억제제를 포함하는 나노운반체를 사용한 항원-특이적 항체 생성에서의 감소를 보여준다. **패널 3**은 강력한 면역 자극제인 CpG의 사용이 일부 예에서 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체의 관용원성 효과에 역행함을 보여준다.

[0415] **실시예 14: 합성 나노운반체를 사용한 관용원성 면역 반응**

[0416] **재료 및 방법**

[0417] 나노운반체를 상기 예(실시예 13)에서와 같이 제조하였다.

[0418] **면역화**

[0419] 본 실험의 목적은 면역원 및 NP-치료를 동시에 받은 동물에서 항원-특이적 면역글로불린을 측정함으로써 출현하

는 항체 반응에 대한 캡슐화된 (t^2SVP) 면역억제제의 효과를 평가하는 것이다. 동물들 중 하나의 군은 대조군으로서 면역화시키지 않은 채로 두었다(그러나 치료는 받음). 동물들 중 두번째 군은 난알부민의 "수동적 투여"를 사용하여 면역화시켰고, 세번째 군은 견갑골하 영역에 OVA 및 CpG를 사용하여 면역화시켰다. 이들 군 각각에 나노입자(NP)를 격주로 주사하고 추가접종하기 전날에 항-OVA Ig 수준을 모니터링하였다. 면역화를 위해, 동물들은 100㎕의 OVA+CpG를 s.c.(견갑골하) 또는 100㎕중의 25㎍의 OVA를 i.v. 투여받았다. 관용원성 치료는 100㎕ t^2SVP i.v. 투여를 포함하였다. 나노운반체는 5mg/㎖로 제공되었다. 동일한 양의 OVA가 모든 군에 주사되도록 하는 방식으로 t2SVP를 희석하였다. 주사는 d0, d14, d28, d42, d56에 수행되었다.

[0420] **IgG의 측정**

[0421] IgG 항체의 수준을 측정하였다. 이 수준은 일반적으로, IgE를 포함하여, 알러지에 있어서 특정한 관련이 있는 면역글로불린을 나타낸다. PBS중의 차단제 카제인(ocker Casein)(Thermo Fisher, Catalog #37528)을 희석제로서 사용하였다. PBS중의 0.05% Tween-20를 세척 완충액으로서 사용하였는데, 이는 2리터의 10x PBS 스톡(PBS: OmniPur(등록상표) 10X PBS 농축액, 4L, EMD Chemicals, Catalog #6505) 및 18리터의 탈이온수에 10㎖의 Tween-20((Sigma, Catalog #P9416-100㎖)를 첨가함으로써 제조되었다.

[0422] 5mg/㎖의 스톡 농도에서 OVA 단백질을 코팅 재료로서 사용하였다. 5㎍/㎖로의 1:1000 희석을 작업 농도로서 사용하였다. 검정 플레이트의 각 웰을 웰당 100㎕ 희석된 OVA를 사용하여 코팅하고, 플레이트를 밀봉 필름(VWR catalog #60941-120)을 사용하여 밀봉하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션시켰다. Costar9017 96-웰 편평 바닥 플레이트를 검정 플레이트로서 사용하였다(Costar9017).

[0423] 낮은-결합 폴리프로필렌 96-웰 플레이트 또는 튜브를 셋-업 플레이트로서 사용하였고, 여기에서 샘플은 검정 플레이트로 이동되기 전에 제조되었다. 셋업 플레이트는 임의의 항원을 함유하지 않았으며, 그러므로 혈청 항체는 샘플의 셋업동안에 플레이트에 결합하지 않았다. 샘플을 제조하기 위해 항원-코팅된 플레이트를 사용하는 경우 샘플의 제조 또는 피펫팅동안에 일어날 수도 있는 결합을 최소화하기 위해 셋업 플레이트를 샘플 제조를 위해 사용하였다. 셋업 플레이트내에서 샘플을 제조하기 전에, 웰을 희석제를 사용하여 피복시킴으로써 임의의 비-특이적인 결합을 차단시키고 플레이트를 밀봉하고 밤새 4℃에서 인큐베이션시켰다.

[0424] 검정 플레이트를 세척 완충액을 사용하여 3회 세척하고, 마지막 세척 후에 세척 완충액을 웰로부터 완전히 흡인시켰다. 세척 후에, 검정 플레이트(들)의 각 웰에 300㎕ 희석제를 첨가함으로써 비-특이적 결합을 차단하고 플레이트를 실온에서 적어도 2시간동안 인큐베이션시켰다. 혈청 샘플을 적당한 출발 희석액으로 셋업 플레이트에서 제조하였다. 출발 희석액은 또한 종종 희석제를 사용하여 1.5㎖ 튜브에서 제조되었다. 적당한 출발 희석액은 이용가능한 경우 이전 데이터에 기초하여 결정하였다. 이전 데이터가 이용불가능한 경우, 최저 출발 희석액은 1:40이었다. 일단 희석된, 혈청 샘플의 200㎕의 출발 희석액을 셋업 플레이트의 적절한 웰에서 웰로 이동시켰다.

[0425] 모범적 셋업 플레이트 레이아웃은 다음과 같이 설명된다: 컬럼 2 및 11은 항-난알부민 모노클로날 IgG2b 아이소타입(AbCam, ab17291) 표준을 함유하고 있고, 1㎍/㎖로 희석된다(1:4000 희석). 컬럼 3 내지 10은 (적절한 희석으로) 혈청 샘플을 함유하고 있다. 컬럼 1 및 12는 엣지 효과(edge effect)에 기인하는 측정의 임의 편향을 회피하기 위해 샘플 또는 표준에 대해 사용되지 않았다. 대신, 컬럼 1 및 12는 200㎕ 희석제를 함유하였다. 1:40으로 희석된 정상 마우스 혈청을 음성 대조군으로서 사용하였다. 0.5mg/㎖ 스톡(BD Bioscience)으로부터 1:500 희석된 항-마우스 IgG2a를 아이소타입 대조군으로서 사용하였다.

[0426] 일단 모든 샘플을 셋업 플레이트에서 제조하면, 플레이트를 밀봉하고 검정 플레이트의 차단이 완료될 때까지 4℃에 보관하였다. 검정 플레이트를 세척 완충액으로 사용하여 3회 세척하였고, 세척 완충액을 마지막 세척 후에 완전히 흡인시켰다. 세척 후에, 100㎕의 희석제를 검정 플레이트의 B 내지 H열에서 모든 웰에 첨가하였다. 12-채널 피펫을 사용하여 샘플을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트로 옮겼다. 150㎕의 희석된 혈청을 상하로 3회 피펫팅함으로써 이동시키기 전에 샘플을 혼합하였다. 혼합 후에, 150㎕의 각 샘플을 셋업 플레이트로부터 이동시키고 각각의 검정 플레이트의 A열에 첨가하였다.

[0427] 일단 각 샘플의 출발 희석액을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트의 A열로 이동시키고, 다음과 같이 연속 희석액을 검정 플레이트상에 피펫팅하였다: 50㎕의 각 혈청 샘플을 12-채널 피펫을 사용하여 A열로부터 회수하여 B열의 각 웰에 사전에 첨가된 100㎕의 희석제와 혼합하였다. 이러한 단계를 전체 플레이트에 대해 반복하였다. 마지막 열의 희석액을 피펫팅한 후에, 마지막 열에서 50㎕의 유체를 웰로부터 제거하고 폐기함으로써, 검정 플레이트의 모든 웰에서 최종 부피가 100㎕가 되도록 하였다. 일단 샘플 희석액을 검정 플레이트에서 제조하고,

플레이트를 적어도 2시간동안 실온에서 인큐베이션시켰다.

[0428] 인큐베이션 후에, 세척 완충액을 사용하여 플레이트를 3회 세척하였다. 검출 항체(염소 항-마우스 항-IgG, HRP 컨쥬게이션됨, AbCam ab98717)를 희석제중에 1:1500(0.33㎍/㎖)로 희석하고 100㎕의 희석된 항체를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간동안 인큐베이션시킨 다음 세척 완충액을 사용하여 3회 세척하였는데, 각 세척 단계는 적어도 30초의 함침 시간을 포함한다.

[0429] 세척 후에, 검출 기질을 웰에 첨가하였다. 등분의 기질 A 및 기질 B(BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catalog #555214)을 검정 플레이트에 첨가하기 직전에 조합하고, 혼합된 기질 용액 100㎕를 각 웰에 첨가하고 암소에서 10분동안 인큐베이션시켰다. 10분의 시간 후에 각 웰에 50㎕의 정지 용액(2N H2SO4)을 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. 450nm(570nm에서의 판독을 제함)에서 플레이트 판독기상에 정지 용액을 첨가한 직후에 웰의 광학밀도(OD)를 평가하였다. Molecular Device사의 소프트웨어 SoftMax Pro v5.4를 사용하여 데이터 분석을 수행하였다. 일부 경우에 있어서, x-축(로그 스케일)상의 희석 및 y-축(선형 스케일)상의 OD 값을 사용하여 4-변수 로지스틱 곡선-적합 그래프를 작성하였고, 각 샘플에 대한 반수 최대값(EC50)을 결정하였다. 레이아웃의 최정상에서의 플레이트 템플릿을 각 샘플의 희석을 반영하도록 보정하였다(컬럼당 1).

[0430] **결과**

[0431] **도 5**는 항원을 단독으로 포함하는 나노운반체와 비교하여 항원 및 면역억제제를 포함하는 나노운반체를 사용한 항원-특이적 항체 생성에서의 감소를 보여준다. 또한 데이터는 강력한 면역 자극제인 CpG의 사용이 일부 예에서 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체의 관용원성 효과에 역행함을 보여준다.

[0432] **실시예 15: 면역 반응에 대한 항원 및 면역억제제를 갖는 나노운반체의 효과 평가**

[0433] **재료 및 방법**

[0434] **나노운반체 1**

[0435] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프인 것으로 공지된 17개의 아미노산 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc.(3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75 dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(Product Number 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0436] 용액을 하기와 같이 제조하였다:

[0437] 용액 1: 희석 염산 수용액 중 20 ㎎/㎖의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 용액을 실온에서 0.13M 염산 용액에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 2: 메틸렌 클로라이드 중 100 ㎎/㎖의 PLGA. 용액을 순수한 메틸렌 클로라이드에 PLGA를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 3: 메틸렌 클로라이드 중 100 ㎎/㎖의 PLA-PEG. 용액을 순수한 메틸렌 클로라이드에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 4: 100 ㎜ pH 8 포스페이트 완충액 중 50 ㎎/㎖의 폴리비닐 알콜.

[0438] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 ㎖), 용액 2(0.75 ㎖), 및 용액 3(0.25 ㎖)을 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 4(3.0 ㎖)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다. W1/O1/W2 에멀전을 70 ㎜ pH 8 인산염 완충 용액(30 ㎖)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 35분 동안 75,600×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체의 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하고, 펠렛을 약 10 ㎎/㎖의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0439] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체 내의 펩티드의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액 ㎖ 당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0440]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	펩티드 함량 (% w/w)
1	234	2.1

[0441] **나노운반체 2**

[0442] 난알부민 단백질의 T 및 B 세포 에피토프인 것으로 공지된 17개의 아미노산 펩티드인 난알부민 펩티드 323 내지 339를 Bachem Americas Inc.(3132 Kashiwa Street, Torrance CA 90505; Part # 4065609)로부터 구입하였다. 라파마이신을 TSZ CHEM(185 Wilson Street, Framingham, MA 01702; Product Catalogue # R1017)로부터 구입하였다. 3:1의 락티드:글리콜리드 비 및 0.75 dL/g의 고유 점도를 갖는 PLGA를 SurModics Pharmaceuticals(756 Tom Martin Drive, Birmingham, AL 35211; Product Code 7525 DLG 7A)로부터 구입하였다. 약 5,000 Da의 PEG 블록 및 약 20,000 Da의 PLA 블록을 갖는 PLA-PEG 블록 공중합체를 합성하였다. 폴리비닐 알콜(85 내지 89% 가수분해됨)을 EMD Chemicals(Product Number 1.41350.1001)로부터 구입하였다.

[0443] 용액을 하기와 같이 제조하였다:

[0444] 용액 1: 희석 염산 수용액 중 20 mg/mℓ의 난알부민 펩티드 323 내지 339. 용액을 실온에서 0.13M 염산 용액에 난알부민 펩티드를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 2: 메틸렌 클로라이드 중 50 mg/mℓ의 라파마이신. 용액을 순수한 메틸렌 클로라이드에 라파마이신을 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 3: 메틸렌 클로라이드 중 100 mg/mℓ의 PLGA. 용액을 순수한 메틸렌 클로라이드에 PLGA를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 4: 메틸렌 클로라이드 중 100 mg/mℓ의 PLA-PEG. 용액을 순수한 메틸렌 클로라이드에 PLA-PEG를 용해시킴으로써 제조하였다. 용액 5: 100 mM pH 8 포스페이트 완충액 중 50 mg/mℓ의 폴리비닐 알콜.

[0445] 일차 유중수 에멀전을 먼저 제조하였다. 작은 압력 튜브에서 용액 1(0.2 mℓ), 용액 2(0.2 mℓ), 용액 3(0.75 mℓ), 및 용액 4(0.25 mℓ)를 조합하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 40초 동안 50% 진폭에서 음파처리하여 W1/O1을 제조하였다. 이후, 용액 5(3.0 mℓ)와 일차 W1/O1 에멀전을 조합하고, 10초 동안 볼텍싱하고, Branson Digital Sonifier 250을 이용하여 60초 동안 30% 진폭에서 음파처리하여 이차 에멀전(W1/O1/W2)을 제조하였다. W1/O1/W2 에멀전을 70 mM pH 8 인산염 완충 용액(30 mℓ)을 함유하는 비커에 첨가하고, 2시간 동안 실온에서 교반하여, 메틸렌 클로라이드를 증발시키고, 나노운반체를 형성시켰다. 원심분리 튜브로 나노운반체 현탁액을 옮기고, 45분 동안 21,000×g 및 4℃에서 원심분리하고, 상청액을 제거하고, 인산염 완충 염수에 펠렛을 재현탁시킴으로써 나노운반체의 일부를 세척하였다. 세척 절차를 반복하고, 펠렛을 약 10 mg/mℓ의 최종 나노운반체 분산액으로 인산염 완충 염수에 재현탁시켰다.

[0446] 나노운반체 크기를 동적 광산란에 의해 결정하였다. 나노운반체 내의 펩티드 및 라파마이신의 양을 HPLC 분석에 의해 결정하였다. 현탁액 mℓ 당 전체 건조-나노운반체 질량을 중량법에 의해 결정하였다.

[0447]

나노운반체 ID	유효 직경 (nm)	라파마이신 함량 (% w/w)	펩티드 함량 (% w/w)
2	227	9.0	2.5

[0448] **면역화**

[0449] 동물에게 이들이 치료를 받는 것과 동시에 2주 마다 면역화를 제공하였다. 상기 그룹 각각을 유도된 Ig 역가를 변화시키는 다양한 처리의 능력을 시험하기 위해 서브그룹으로 나누었다. 대조군 서브그룹에는 관용원성 처리를 제공하지 않았다. 2개의 서브그룹에 단지 $OVA_{323-339}$ 펩티드 또는 라파마이신과 조합된 $OVA_{323-339}$ 펩티드를 갖는 나노운반체를 제공하였다.

[0450] 하기 경로를 통해 면역화를 제공하였다(값은 동물마다의 값임): 둘 모두의 뒷다리에 피하로 20 ㎕/다리의 OVA+CpG(12.5㎍ OVA+10㎍ CpG). 관용원성 처리를 하기 경로를 통해 제공하였다(값은 동물마다의 값임): 200 ㎕ 나노운반체를 100㎍/mℓ의 $OVA_{323-339}$ 함량으로 제공하였다.

[0451] **IgG의 측정**

[0452] IgG 항체의 수준을 측정하였다. 상기 수준은 일반적으로 알러지와 특히 관련된 IgE를 포함하는 면역글로불린을 나타낸다. PBS(Thermo Fisher, Catalog #37528) 중 차단제 카세인을 희석제로 사용하였다. 2리터의 10× PBS 스톡(PBS: OmniPur® 10× PBS 액체 농축물, 4L, EMD Chemicals, Catalog #6505) 및 18리터의 탈이온수에 10

㎖의 Tween-20((Sigma, Catalog #P9416-100㎖)을 첨가하여 제조된 PBS 중 0.05% Tween-20을 세척 완충액으로 사용하였다. 5 ㎎/㎖의 스톡 농도의 OVA 단백질을 코팅 물질로 사용하였다. 5 ㎍/㎖로의 1:1000 희석을 작업 농도로 사용하였다. 검정 플레이트의 각각의 웰을 웰 당 100 ㎕ 희석된 OVA로 코팅하고, 플레이트를 밀봉 필름(VWR catalog #60941-120)으로 밀봉하고, 4℃에서 밤새 인큐베이션하였다. Costar9017 96-웰 편평 바닥 플레이트를 검정 플레이트로서 사용하였다, Costar9017.

[0453] 저-결합 폴리프로필렌 96-웰 플레이트 또는 튜브를 셋-업(set-up) 플레이트로 사용하였고, 여기서 검정 플레이트로 전달되기 전에 시료를 제조하였다. 셋업 플레이트는 어떠한 항원도 함유하지 않았고, 따라서 혈청 항체는 시료의 셋업 동안 플레이트에 결합하지 않았다. 항원-코팅된 플레이트가 시료를 제조하기 위해 사용된 경우 시료의 제조 또는 피페팅(pipetting) 동안 발생할 수 있는 결합을 최소화시키기 위해 셋업 플레이트를 시료 제조에 사용하였다. 셋업 플레이트에서 시료를 제조하기 전, 웰을 임의의 비특이적 결합을 차단하기 위해 희석제로 덮고, 플레이트를 밀봉하고, 밤새 4℃에서 인큐베이션하였다.

[0454] 검정 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 마지막 세척 후 세척 완충액을 웰로부터 완전히 흡인하였다. 세척 후, 300 ㎕ 희석액을 검정 플레이트(들)의 각각의 웰에 첨가하여 비특이적 결합을 차단하고, 플레이트를 실온에서 적어도 2시간 인큐베이션하였다. 혈청 시료를 적절한 시작 희석으로 셋업 플레이트에서 제조하였다. 때때로, 시작 희석을 또한 희석액을 이용하여 1.5 ㎖ 튜브에서 제조하였다. 이용가능한 경우 이전 데이터를 기초로 하여 적절한 시작 희석을 결정하였다. 이전 데이터가 이용가능하지 않은 경우, 가장 낮은 시작 희석은 1:40이었다. 희석된 후, 혈청 시료의 시작 희석액의 200 ㎕를 셋업 플레이트의 적절한 웰로 옮겼다.

[0455] 예시적 셋업 플레이트 설계는 다음과 같이 기재된다: 컬럼 2 및 11은 1 ㎍/㎖(1:4000 희석)으로 희석된 항-난알부민 단일클론 IgG2b 아이소형(AbCam, ab17291) 표준을 함유하였다. 컬럼 3 내지 10은 혈청 시료(적절한 희석액)를 함유하였다. 컬럼 1 및 12는 모서리 효과(edge effect)로 인한 측정의 임의의 편향을 피하기 위해 시료 또는 표준에 대해 사용하지 않았다. 대신, 컬럼 1 및 12는 200 ㎕ 희석액을 함유하였다. 1:40로 희석된 정상 마우스 혈청을 음성 대조군으로 사용하였다. 0.5㎎/㎖ 스톡(BD Bioscience)으로부터 1:500으로 희석된 항-마우스 IgG2a를 아이소형 대조군으로 사용하였다.

[0456] 모든 시료가 셋업 플레이트에서 제조된 후, 플레이트를 밀봉하고, 검정 플레이트의 차단이 완료될때까지 4℃에서 저장하였다. 검정 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하고, 세척 완충액을 마지막 세척 후에 완전히 흡인하였다. 세척 후, 100 ㎕의 희석액을 검정 플레이트의 B 내지 H 열에 모든 웰에 첨가하였다. 12-채널 피펫을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트로 시료를 전달하기 위해 사용하였다. 위아래로 3회 150 ㎕의 희석된 혈청을 피페팅함으로써 전달 전에 시료를 혼합하였다. 혼합 후, 150㎕의 각각의 시료를 셋업 플레이트로부터 전달하고, 각각의 검정 플레이트의 A열에 첨가하였다.

[0457] 각각의 시료의 시작 희석액을 셋업 플레이트로부터 검정 플레이트의 A열로 전달한 후, 연속 희석액을 다음과 같이 검정 플레이트에서 피페팅하였다: 50 ㎕의 각각의 혈청 시료를 12-채널 피펫을 이용하여 A열로부터 제거하고, B열의 각각의 웰에 이전에 첨가된 100 ㎕의 희석액과 혼합하였다. 이러한 단계를 전체 플레이트 아래에서 반복하였다. 최종 열의 희석액을 피페팅한 후, 50 ㎕의 유체를 최종 열 내의 웰로부터 제거하고, 폐기하여, 검정 플레이트의 각각의 웰에서 100 ㎕의 최종 부피를 생성시켰다. 시료 희석액을 검정 플레이트에서 제조한 후, 플레이트를 적어도 2시간 동안 실온에서 인큐베이션하였다.

[0458] 인큐베이션 후, 플레이트를 세척 완충액으로 3회 세척하였다. 검출 항체(염소 항-마우스 항-IgG, HRP 컨쥬게이션됨, AbCam ab98717)를 희석액에서 1:1500(0.33 ㎍/㎖)로 희석하고, 100 ㎕의 희석된 항체를 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 세척 완충액으로 3회 세척하였으며, 각각의 세척 단계는 적어도 30초의 적심 시간을 포함한다.

[0459] 세척 후, 검출 기질을 웰에 첨가하였다. 동등부의 기질 A 및 기질 B(BD Biosciences TMB Substrate Reagent Set, catalog #555214)를 검정 플레이트로의 첨가 직전에 조합하였고, 100 ㎕의 혼합된 기질 용액을 각각의 웰에 첨가하였고, 어두운 곳에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 10분의 기간 후 각각의 웰에 50 ㎕의 중지 용액(2N H2SO4)을 첨가함으로써 반응을 중지시켰다. 웰의 광학 밀도(OD)를 570 nm에서의 공제와 함께 450 nm에서 플레이트 판독기 상에 중지 용액을 첨가한 직후에 평가하였다. 데이터 분석을 Molecular Device의 소프트웨어 SoftMax Pro v5.4를 이용하여 수행하였다. 일부 경우에, 4-파라미터 산정 곡선-적합 그래프를 x-축(log 스케일) 상의 희석 및 y-축(선형 스케일) 상의 OD 값을 이용하여 제조하였고, 각각의 시료에 대한 최대 절반 값(EC50)을 결정하였다. 배치 상단의 플레이트 주형을 조정하여 각각의 시료의 희석을 반영시켰다(컬럼 당 1).

[0460] **OVA+ 분열하는 B 세포 %의 결정**

[0461] 난알부민 + B-세포 분열을 유세포측정법에 의해 평가하였다. 실험 동물로부터의 비장세포를 장기간 세포 표지에 적합한 티올-반응성 형광 프로브인 Cell Tracker Orange(CTO)로 염색하고, 3일 동안 난알부민 단백질 또는 펩티드와 함께 37C, 5% CO_2에서 완전 배지 중에서 배양하였다. 3일에, 세포를 세척하고, 항-CD16/32 항체로 차단한 후, B220 및 CD19에 특이적인 컨쥬게이션된 항체로 염색하였다. Alexa 647 컨쥬게이션된 난알부민 단백질을 또한 세포와 함께 인큐베이션하여, 난알부민 특이적 BCR을 표지하였다. CD19+ B220+ OVA-Alexa647+였던 상기 비장세포를 차별적 CTO 염색을 비교함으로써 증식에 대해 평가하였다. CTO 저(low)였던 것을 증식하는 난알부민+ B-세포로 표지하였고, CTO 고(high) 난알부민+ B-세포와 비교하여 백분율을 정량하였다.

[0462] **결과**

[0463] **도 6**은 ova 펩티드 및 면역억제제 라파마이신을 포함하는 합성 나노운반체의 투여를 이용한 항원-특이적 IgG 수준의 감소를 나타낸다. **도 7**은 또한 합성 나노운반체를 이용한 항원-특이적 B 세포의 수에서의 감소를 나타낸다. 이들 결과는 ova 펩티드(MHC 클래스 II-제한 에피토프를 포함함) 및 면역억제제에 결합된 합성 나노운반체를 이용한 알러지 및 알러지 반응과 관련된 원치 않는 면역 반응에서의 감소를 나타낸다.

[0464] **실시예 16: 알러지 천식에 대한 항원 및 면역억제제를 갖는 나노운반체의 효과 평가**

[0465] **나노운반체**

[0466] 나노운반체를 상기 제공된 방법(실시예 15)에 따라 제조하였다.

[0467] **면역화**

[0468] 나노운반체를 해동하고, 평형화시켰다. 최초 희석액을 10× 스톡 용액으로 구성하고, $OVA_{323-339}$ 중에 100㎍/㎖의 농도, 또는 1× 용액으로 추가로 희석시켰다. 이러한 1× 용액을 정맥내 주사 당 200㎕로 주사에 사용하였다. 동물을 OVA 단백질(OVA)로 면역화시키고, $OVA_{323-339}$ 펩티드로 처리하여, B 세포 항원의 부재하에서 알러지 반응을 조절하는 나노운반체의 능력을 평가하였다. 면역화 경로는 다음과 같았다: 각각의 Balb/C 면역학적 나이브 암컷 마우스 당 400㎕ 중 10㎍의 OVA+ 4㎎의 백반(Alum) 복강내. 실험군은 각각 5 마리의 동물로 구성되었다. 비장 세포를 CFSE 또는 CTO를 이용하여 항원으로 재자극하여, Ag-특이적 증식의 양을 결정하였다.

[0469] **특정 유형의 면역 세포의 수준**

[0470] FCS 파일을 FlowJo 소프트웨어를 이용하여 분석하였다. 7AAD 양성 세포(사멸된 세포를 표지하는 핵 염료) 양성 세포를 배제시켰고, CD4, CD8, Gr-1, F4/80, B220, TCRb 및 CD11b의 발현에 좌우되는 세포 형태를 정량하였다.

[0471] T-세포 서브셋에 대한 게이팅(gating) 전략 → 7AAD- F4/80- GR-1- TCRb+ CD4+/- CD8+/-

[0472] B-세포 서브셋에 대한 게이팅 전략 → 7AAD- B220+ TCRb-

[0473] 호산구에 대한 게이팅 전략 → 7AAD- F4/80- Gr-1+ TCRb- CD11b+ Gr-1+

[0474] **분열하는 CD4+ T 세포 %의 결정**

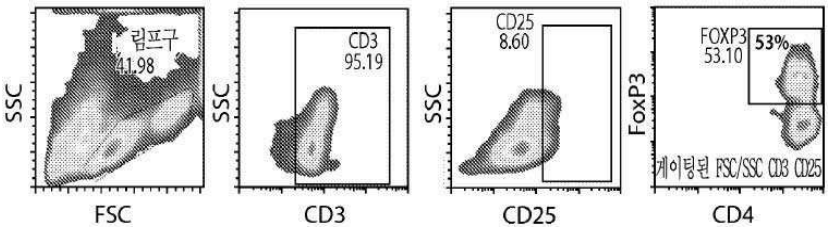
[0475] 난알부민 반응성 $CD4^+$ T 세포의 빈도를 유세포측정법에 의해 계산하였다. 실험 동물로부터의 비장세포를 장기간 세포 표지에 적합한 티올-반응성 형광 프로브인 CFSE로 염색하고, 3일 동안 난알부민 단백질과 함께 37C, 5% CO_2에서 완전 배지에서 배양하였다. 3일에, 세포를 세척하고, 항-CD16/32 항체로 차단한 후, TCR CD4 및 CD8a에 특이적인 컨쥬게이션된 항체로 염색하였다. TCR+CD4 또는 TCR+CD8a+였던 비장세포를 차별적 CFSE 염색을 비교함으로써 증식에 대해 평가하였다.

[0476] **결과**

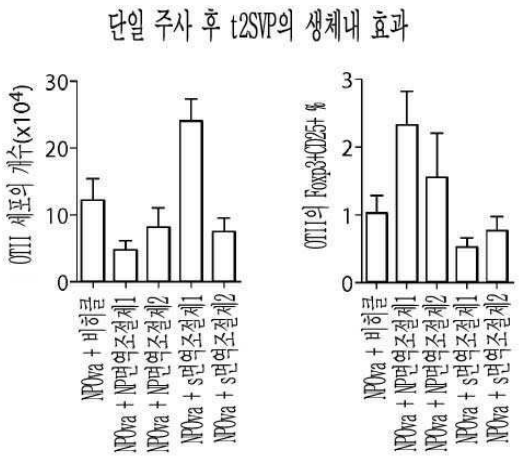
[0477] **도 8 및 9**는 동물 모델에서의 나노운반체의 효과를 나타낸다. 특히, **도 8**은 $OVA_{323-339}$(MHC 클래스 II-제한 에피토프) 및 면역억제제를 포함하는 합성 나노운반체로 처리된 동물 대상체로부터의 세척 시료 내의 CD4+ T 세포의 수에서의 감소를 나타낸다. **도 9**는 동일 처리의 결과로서 분열하는 CD4+ T 세포의 백분율에서의 감소를 나타낸다.

도면

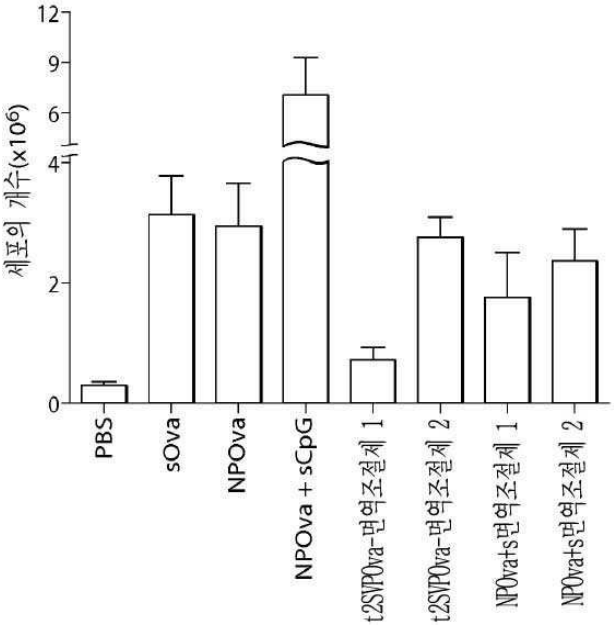
도면1



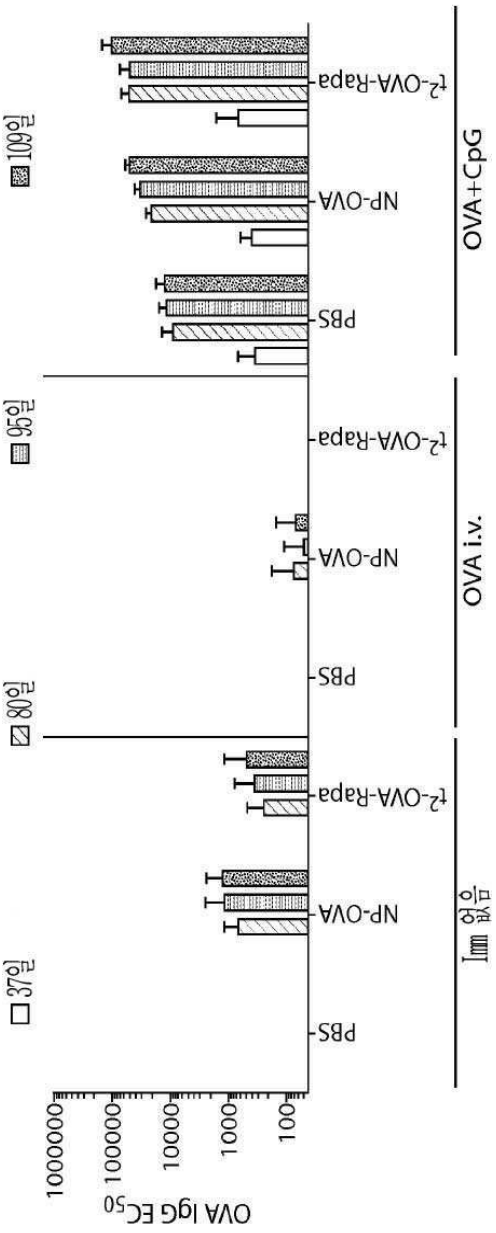
도면2



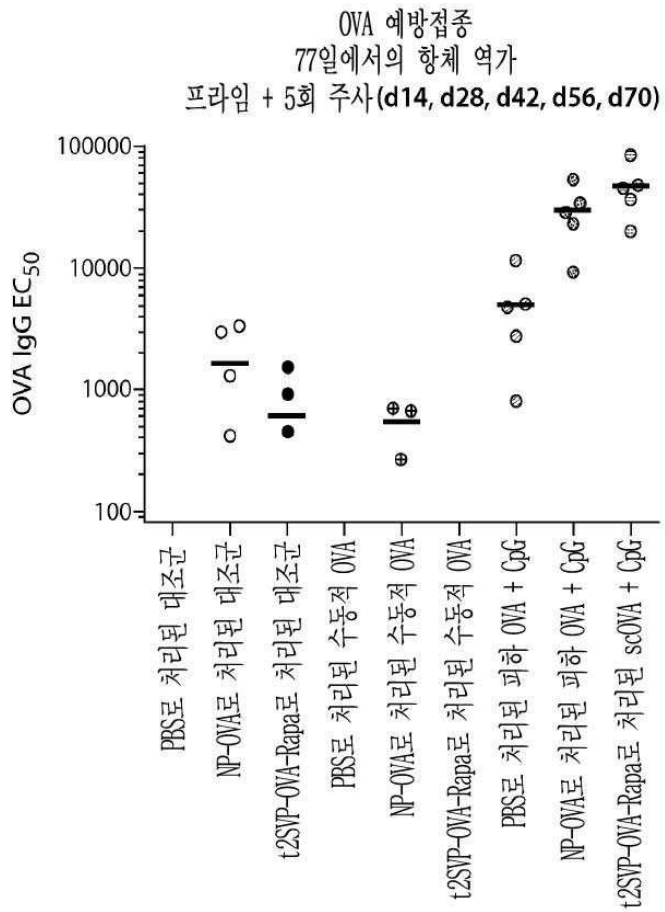
도면3



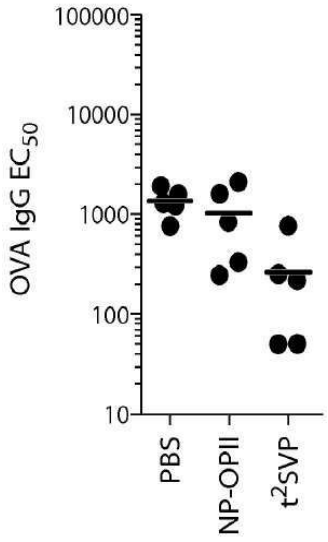
도면4


OVA IgG EC50
1000000
100000
10000
1000
100
37일
80일
95일
109일
PBS
NP-OVA
t2-OVA-Rapa
PBS
NP-OVA
t2-OVA-Rapa
PBS
NP-OVA
t2-OVA-Rapa
Imm 없음
OVA i.v.
OVA+CpG

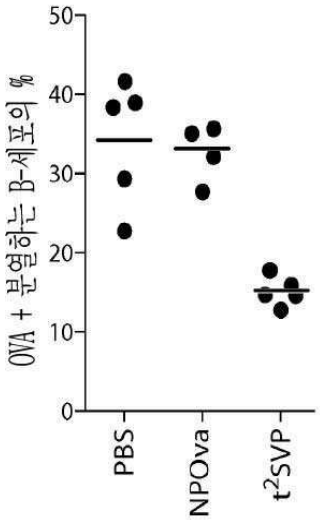
도면5


OVA 예방접종
77일에서의 항체 역가
프라임 + 5회 주사(d14, d28, d42, d56, d70)
OVA IgG EC50
100000
10000
1000
100
PBS로 처리된 대조군
NP-OVA로 처리된 대조군
t2SVP-OVA-Rapa로 처리된 대조군
PBS로 처리된 수동적 OVA
NP-OVA로 처리된 수동적 OVA
t2SVP-OVA-Rapa로 처리된 수동적 OVA
PBS로 처리된 피하 OVA + CpG
NP-OVA로 처리된 피하 OVA + CpG
t2SVP-OVA-Rapa로 처리된 scOVA + CpG

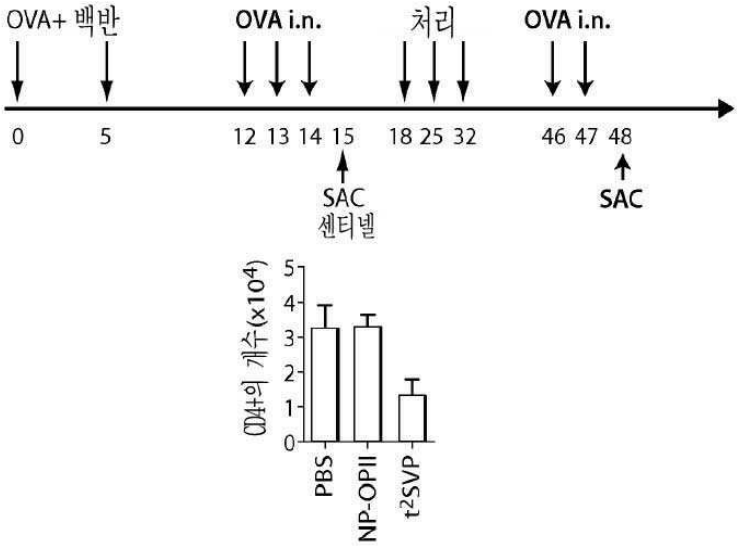
도면6


OVA IgG EC50
100000
10000
1000
100
10
PBS
NP-OPII
t2SVP

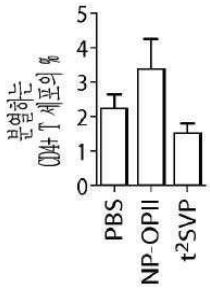
도면7



도면8



도면9



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> Selecta Biosciences, Inc.

Fraser, Christopher

Kishimoto, Takashi

Maldonado, Roberto

<120> TOLEROGENIC SYNTHETIC NANOCARRIERS TO REDUCE ANTIBODY RESPONSES

<130> S1681.70043WO00

<150> US 61/480,946

<151> 2011-04-29

<150> US 61/513,514

<151> 2011-07-29

<150> US 61/531,147

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,153

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,164

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,168

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,175

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,180

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,194

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,204

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,209

<151> 2011-09-06

<150> US 61/531,215

<151> 2011-09-06

<160> 943

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aggrecan core protein precursor epitope

<400> 1

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

1 5 10 15

Arg Tyr

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aggrecan core protein precursor epitope

<400> 2

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

1 5 10 15

His Tyr

<210> 3

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aggrecan core protein precursor epitope

<400> 3

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

1 5 10 15

Gly Arg

<210> 4

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aggrecan core protein precursor epitope

<400> 4

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

1 5 10 15

Tyr Gln

<210> 5

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aggrecan core protein precursor epitope

<400> 5

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

1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha 2 type VI collagen isoform 2C2 precursor epitope

<400> 6

Asp Arg Ala Ser Phe Ile Lys Asn Leu

1 5

<210> 7

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 7

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

1 5 10 15

Ile Leu Val Ser

20

<210> 8

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 8

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

1 5 10 15

Ser Asn Thr Tyr

20

<210> 9

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 9

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

1 5 10 15

Leu Thr Val Ser

20

<210> 10

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 10

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

1 5 10 15

Lys Arg Asp Lys

20

<210> 11

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 11

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

<210> 12

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 12

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

1 5 10 15

Lys Ile Pro Lys

20

<210> 13

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 13

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

1 5 10 15

Phe Arg Leu Met

20

<210> 14

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 14

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

1 5 10 15

Lys Glu Gly Ile

20

<210> 15

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 15

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

1 5 10 15

Gly Val Val Leu

20

<210> 16

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 16

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

1 5 10 15

Thr Leu Thr Lys

20

<210> 17

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 17

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

1 5 10 15

Leu Leu Ala Asn

20

<210> 18

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 18

Leu Leu Lys Lys Leu Gly Ser Asn Thr Tyr Pro Phe Leu Leu Thr Phe
1 5 10 15

Pro Asp Tyr Leu
20

<210> 19

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 19

Leu Thr Phe Arg Arg Asp Leu Tyr Phe Ser Arg Val Gln Val Tyr Pro
1 5 10 15

Pro Val Gly Ala
20

<210> 20

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 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

<210> 21

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 21

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

1 5 10 15

Asp Thr Asn Leu

20

<210> 22

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 22

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

<210> 23

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 23

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

1 5 10 15

Gln Pro Ala Pro

20

<210> 24

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 24

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

1 5 10 15

Ala Thr Asp Ser

20

<210> 25

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 25

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

1 5 10 15

Lys Gly Lys Lys

20

<210> 26

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 26

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

1 5 10 15

Leu Gln Glu Ser

20

<210> 27

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 27

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

1 5 10 15

Asp His Val Ser

20

<210> 28

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 28

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

1 5 10 15

Ile Ala Leu Asp

20

<210> 29

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 29

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

<210> 30

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 30

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

1 5 10 15

Cys Ala Phe Arg

20

<210> 31

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 31

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

<210> 32

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens arrestin epitope

<400> 32

Tyr Gln Ile Lys Val Lys Leu Thr Val Ser Gly Phe Leu Gly Glu Leu
1 5 10 15

Thr Ser Ser Glu
20

<210> 33

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Chain B, Structure Of Insulin epitope

<400> 33

Ala Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg
1 5

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Chain B, Structure Of Insulin epitope

<400> 34

Ser His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val
1 5 10

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens chaperonin (HSP60) epitope

<400> 35

Gln Met Arg Pro Val Ser Arg Val Leu

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Collagen alpha-3(IV) chain epitope

<400> 36

Gly Ser Pro Ala Thr Trp Thr Thr Arg

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen, type II, alpha 1 isoform 1 precursor epitope

<400> 37

Ala Arg Gly Gln Pro Gly Val Met Gly

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens DNA topoisomerase 1 epitope

<400> 38

Lys Met Leu Asp His Glu Tyr Thr Thr

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ezrin epitope

<400> 39

Glu Tyr Thr Ala Lys Ile Ala Leu Leu

1 5

<210> 40

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ezrin epitope

<400> 40

Leu Asn Ile Tyr Glu Lys Asp Asp Lys Leu

1 5 10

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glial fibrillary acidic protein isoform 2 epitope

<400> 41

Asn Leu Ala Gln Asp Leu Ala Thr Val

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glial fibrillary acidic protein isoform 2 epitope

<400> 42

Gln Leu Ala Arg Gln Gln Val His Val

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glucagon receptor epitope

<400> 43

Arg Arg Arg Trp His Arg Trp Arg Leu

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glucose-6-phosphatase, catalytic, related epitope

<400> 44

Phe Leu Trp Ser Val Phe Trp Leu Ile

1 5

<210> 45

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 1 epitope

<400> 45

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

1 5 10 15

<210> 46

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 46

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

1 5 10

<210> 47

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 47

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

1 5 10

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 48

Phe Leu Gln Asp Val Met Asn Ile Leu

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 49

Leu Leu Gln Glu Tyr Asn Trp Glu Leu

1 5

<210> 50

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 50

Arg Met Met Glu Tyr Gly Thr Thr Met Val

1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 51

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val Val

1 5 10

<210> 52

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 52

Ala Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

1 5 10

<210> 53

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 53

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

1 5 10

<210> 54

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 54

Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys Gly

1 5 10

<210> 55

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 55

Phe Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

1 5 10

<210> 56

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 56

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

1 5 10 15

<210> 57

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 57

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys

1 5

<210> 58

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 58

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu

1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 59

Arg Phe Lys Met Phe Pro Glu Val Lys Glu Lys

1 5 10

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 60

Thr Ser Glu His Ser His Phe Ser Leu

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 61

Val Met Asn Ile Leu Leu Gln Tyr Val

1 5

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 62

Glu Leu Ala Glu Tyr Leu Tyr Asn Ile

1 5

<210> 63

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 63

Ile Leu Met His Cys Gln Thr Thr Leu

1 5

<210> 64

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens heat shock 27kDa protein 1 epitope

<400> 64

Gln Leu Ser Ser Gly Val Ser Glu Ile Arg His

1 5 10

<210> 65

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA class I histocompatibility antigen, B-27 alpha chain precursor epitope

<400> 65

Leu Arg Arg Tyr Leu Glu Asn Gly Lys

1 5

<210> 66

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain precursor epitope

<400> 66

Val Met Ala Pro Arg Thr Val Leu Leu

1 5

<210> 67

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA class I histocompatibility antigen, B-7 alpha chain precursor epitope

<400> 67

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

1 5 10

<210> 68

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-B27 epitope

<400> 68

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

1 5 10

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-B27 epitope

<400> 69

Leu Leu Arg Gly Tyr His Gln Asp Ala Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-B27 epitope

<400> 70

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

1 5 10 15

<210> 71

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-B27 epitope

<400> 71

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

1 5 10

<210> 72

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens insulin epitope

<400> 72

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala Phe

1 5 10

<210> 73

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens insulin epitope

<400> 73

Leu Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala

1 5 10

<210> 74

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens insulin epitope

<400> 74

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu

1 5 10

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 75

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu

1 5

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 76

His Leu Val Glu Ala Leu Tyr Leu Val

1 5

<210> 77

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 77

Ser Leu Gln Lys Arg Gly Ile Val Glu Gln

1 5 10

<210> 78

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 78

Ser Leu Gln Pro Leu Ala Leu Glu Gly

1 5

<210> 79

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 79

Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys

1 5

<210> 80

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 80

Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr

1 5 10

<210> 81

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 81

Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala

1 5

<210> 82

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 82

Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg Glu

1 5

<210> 83

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 83

Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr

1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 84

Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys

1 5

<210> 85

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 85

Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu

1 5 10

<210> 86

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 86

Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr

1 5 10

<210> 87

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 87

Leu Tyr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe

1 5 10

<210> 88

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Islet amyloid polypeptide precursor epitope

<400> 88

Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala Leu

1 5

<210> 89

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Islet amyloid polypeptide precursor epitope

<400> 89

Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu

1 5

<210> 90

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein epitope

<400> 90

Phe Leu Trp Ser Val Phe Met Leu Ile

1 5

<210> 91

<211> 9

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein isoform 1 epitope

<400> 91

Phe Leu Phe Ala Val Gly Phe Tyr Leu

1 5

<210> 92

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein
isoform 1 epitope

<400> 92

Leu Asn Ile Asp Leu Leu Trp Ser Val
1 5

<210> 93

<211> 9

<212>
PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein
isoform 1 epitope

<400> 93

Val Leu Phe Gly Leu Gly Phe Ala Ile
1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein
isoform 1 epitope

<400> 94

Asn Leu Phe Leu Phe Leu Phe Ala Val
1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens islet-specific glucose-6-phosphatase-related protein
isoform 1 epitope

<400> 95

Tyr Leu Leu Leu Arg Val Leu Asn Ile
1 5

<210> 96

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 96

Ala Leu Gln Lys Ala Lys Gln Asp Leu

1 5

<210> 97

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 97

Asp Ala Lys Asn Lys Leu Glu Gly Leu

1 5

<210> 98

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 98

Gly Ala Ser Gly Val Gly Ser Gly Leu

1 5

<210> 99

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 99

Lys Ala Lys Gln Asp Leu Ala Arg Leu

1 5

<210> 100

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 100

Lys Leu Glu Gly Leu Glu Asp Ala Leu

1 5

<210> 101

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 101

Asn Met Gln Asp Leu Val Glu Asp Leu

1 5

<210> 102

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 102

Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Gln Glu Leu

1 5

<210> 103

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens keratin 6C epitope

<400> 103

Trp Tyr Gln Thr Lys Tyr Glu Glu Leu

1 5

<210> 104

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)
(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 104

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

1 5 10 15

Met Gln Ile Glu
20

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)
(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 105

Ala Leu Glu Glu Ala Asn Ala Asp Leu

1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 106

Ala Asn Ala Asp Leu Glu Val Lys Ile

1 5

<210> 107

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)
(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 107

Ala Arg Thr Asp Leu Glu Met Gln Ile

1 5

<210> 108

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 108

Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala

1 5

<210> 109

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 109

Asp Val Asn Gly Leu Arg Arg Val Leu

1 5

<210> 110

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 110

Gly Leu Arg Arg Val Leu Asp Glu Leu

1 5

<210> 111

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 111

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

1 5 10

<210> 112

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 112

Leu Asp Lys Val Arg Ala Leu Glu Glu

1 5

<210> 113

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 113

Gln Ile Glu Gly Leu Lys Glu Glu Leu

1 5

<210> 114

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 114

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

1 5 10

<210> 115

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)
(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 115

Arg Leu Ala Ser Tyr Leu Asp Lys Val

1 5

<210> 116

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)

(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 116

Ser Tyr Leu Asp Lys Val Arg Ala

1 5

<210> 117

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Keratin, type I cytoskeletal 17 (Cytokeratin 17)
(K17) (CK 17) (Version 2) epitope

<400> 117

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

1 5 10 15

Glu Val Lys Ile

20

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens maspin epitope

<400> 118

Gly Leu Glu Lys Ile Glu Lys Gln Leu

1 5

<210> 119

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens maspin epitope

<400> 119

Met Gly Asn Ile Asp Ser Ile Asn Cys Lys

1 5 10

<210> 120

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens maspin epitope

<400> 120

Tyr Ser Leu Lys Leu Ile Lys Arg Leu

1 5

<210> 121

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 121

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

1 5 10 15

Thr Ala Ser Thr

20

<210> 122

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 122

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

1 5 10 15

<210> 123

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 123

Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val

1 5

<210> 124

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 124

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

1 5 10 15

Thr Pro Pro

<210> 125

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 125

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

1 5 10 15

His Gly Arg Thr

20

<210> 126

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 126

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

1 5 10 15

Ser Gln Gly Lys

20

<210> 127

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 127

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

20

<210> 128

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 128

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

1 5 10 15

Gly Gly Arg Asp

20

<210> 129

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 129

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

1 5 10 15

His Lys Gly

<210> 130

<211> 38

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 130

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

Arg Asp Thr Gly Ile Leu

35

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 131

Lys Tyr Leu Ala Thr Ala Ser Thr Met

1 5

<210> 132

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 132

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

1 5 10 15

Gly Phe Gly Tyr

20

<210> 133

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 133

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

1 5 10 15

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

<210> 134

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 134

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Phe Lys Gly Val Asp Ala Gln

35 40

<210> 135

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MHC class I related protein A epitope

<400> 135

Ala Ala Ala Ala Ala Ile Phe Val Ile

1 5

<210> 136

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin basic protein epitope

<400> 136

Ser Leu Ser Arg Phe Ser Trp Gly Ala

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin basic protein epitope

<400> 137

Asp Tyr Lys Ser Ala His Lys Gly Phe

1 5

<210> 138

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin basic protein epitope

<400> 138

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

1 5 10 15

Met Ala Arg

<210> 139

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin basic protein epitope

<400> 139

Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Gln

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin proteolipid protein epitope

<400> 140

Phe Leu Tyr Gly Ala Leu Leu Leu Ala

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin proteolipid protein epitope

<400> 141

Lys Leu Ile Glu Thr Tyr Phe Ser Lys

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin-associated glycoprotein precursor epitope

<400> 142

Leu Met Trp Ala Lys Ile Gly Pro Val

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin-associated glycoprotein precursor epitope

<400> 143

Ser Leu Leu Leu Glu Leu Glu Glu Val

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin-associated glycoprotein precursor epitope

<400> 144

Val Leu Phe Ser Ser Asp Phe Arg Ile

1 5

<210> 145

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myosin heavy chain, skeletal muscle, adult 2 (Myosin heavy chain IIa) (MyHC-IIa) epitope

<400> 145

Glu Phe Gln Lys Met Arg Arg Asp Leu

1 5

<210> 146

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myosin heavy chain, skeletal muscle, adult 2 (Myosin heavy chain IIa) (MyHC-IIa) epitope

<400> 146

Lys Met Arg Arg Asp Leu Glu Glu Ala

1 5

<210> 147

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens peroxiredoxin-2 isoform a epitope

<400> 147

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

1 5 10

<210> 148

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 148

His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala

1 5 10

<210> 149

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 149

Ala Leu Trp Gly Pro Asp Pro Ala Ala Ala

1 5 10

<210> 150

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 150

Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu Leu

1 5

<210> 151

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 151

Ala Leu Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 152

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 152

Trp Met Arg Leu Leu Pro Leu Leu Ala Leu

1 5 10

<210> 153

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 153

Pro Leu Ala Leu Glu Gly Ser Leu Gln Lys

1 5 10

<210> 154

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proinsulin precursor epitope

<400> 154

Pro Leu Leu Ala Leu Leu Ala Leu Trp Gly

1 5 10

<210> 155

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N

precursor epitope

<400> 155

Leu Leu Pro Pro Leu Leu Glu His Leu

1 5

<210> 156

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 156

Ser Leu Ala Ala Gly Val Lys Leu Leu

1 5

<210> 157

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 157

Ser Leu Ser Pro Leu Gln Ala Glu Leu

1 5

<210> 158

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 158

Ala Leu Thr Ala Val Ala Glu Glu Val

1 5

<210> 159

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 159

Ser Leu Tyr His Val Tyr Glu Val Asn Leu

1 5 10

<210> 160

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 160

Thr Ile Ala Asp Phe Trp Gln Met Val

1 5

<210> 161

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 161

Val Ile Val Met Leu Thr Pro Leu Val

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N precursor epitope

<400> 162

Met Val Trp Glu Ser Gly Cys Thr Val

1 5

<210> 163

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 163

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

1 5 10

<210> 164

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 164

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

<210> 165

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 165

Gly Glu Ala Glu Glu Gly Lys Arg Asp Lys Asn Asp Val Asp Glu

1 5 10 15

<210> 166

<211> 20

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 166

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

1 5 10 15

Thr Val Lys Lys

20

<210> 167

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 167

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

1 5 10 15

Leu Val Phe Glu

20

<210> 168

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 168

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

<210> 169

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 169

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

<210> 170

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 170

Gln Pro Arg Ala Glu Ala Ala Trp Gln Phe Phe Met Ser Asp Lys Pro
1 5 10 15

Leu His Leu Ala
20

<210> 171

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 171

Ser Tyr Gln Asp Ala Asn Leu Val Phe Glu Glu Phe Ala Arg His Asn
1 5 10 15

Leu Lys Asp Ala
20

<210> 172

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 172

Thr Asp Ala Glu Glu Asp Lys Ile Pro Lys Lys Ser Ser Val Arg Leu
1 5 10 15

Leu Ile Arg Lys
20

<210> 173

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 173

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

1 5 10 15

Gln Val Ala Asn

20

<210> 174

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 174

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

1 5 10 15

Ala Trp Gln Phe

20

<210> 175

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 175

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

1 5 10 15

Thr Val Thr Val

20

<210> 176

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 176

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

1 5 10 15

Asp Val Ile Gly

20

<210> 177

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 177

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

<210> 178

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens SSA protein SS-56 epitope

<400> 178

Tyr Thr Cys Pro Leu Cys Arg Ala Pro Val

1 5 10

<210> 179

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Steroid 21-hydroxylase epitope

<400> 179

Glu Pro Leu Ala Arg Leu Glu Leu

1 5

<210> 180

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Steroid 21-hydroxylase epitope

<400> 180

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

1 5 10 15

Gln Ala Phe Thr
20

<210> 181

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Steroid 21-hydroxylase epitope

<400> 181

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

<210> 182

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Steroid 21-hydroxylase epitope

<400> 182

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

1 5 10 15

Cys Glu Arg Met
20

<210> 183

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T-cell receptor V beta chain 13.1 epitope

<400> 183

Leu Gly Arg Ala Gly Leu Thr Tyr
1 5

<210> 184

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens transaldolase 1 epitope

<400> 184

Leu Leu Phe Ser Phe Ala Gln Ala Val

1 5

<210> 185

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Vasoactive intestinal polypeptide receptor 1 precursor epitope

<400> 185

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu

1 5

<210> 186

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Vasoactive intestinal polypeptide receptor 1 precursor epitope

<400> 186

Arg Arg Lys Trp Arg Arg Trp His Leu

1 5

<210> 187

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea 2S protein 1 epitope

<400> 187

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

1 5 10 15

Cys Gln Ser Gln

20

<210> 188

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea 2S protein 1 epitope

<400> 188

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

1 5 10 15

His Ala Ser Ala

20

<210> 189

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea 2S protein 1 epitope

<400> 189

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

1 5 10 15

Gln Gln Glu

<210> 190

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea 2S protein 1 epitope

<400> 190

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

1 5 10 15

Asp Glu Asp Ser

20

<210> 191

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea 2S protein 1 epitope

<400> 191

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

<210> 192

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 5-hydroxytryptamine receptor 2C (5-HT-2C) (Serotonin

receptor 2C) (5-HT2C) (5-HTR2C) (5HT-1C) epitope

<400> 192

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

1 5 10 15

<210> 193

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 193

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

1 5 10

<210> 194

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 194

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

1 5 10

<210> 195

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 195

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

1 5 10

<210> 196

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 196

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

1 5 10

<210> 197

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 197

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys

1 5

<210> 198

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 198

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

1 5 10

<210> 199

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 199

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 200

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 200

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

1 5 10

<210> 201

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 201

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

1 5 10

<210> 202

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 202

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

1 5 10 15

<210> 203

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 203

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

1 5 10

<210> 204

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 204

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

1 5 10

<210> 205

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 205

Arg Ile Glu Cys Ile Asn Asp Cys

1 5

<210> 206

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 206

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

1 5 10

<210>

207

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Allergen Bos d 2 precursor epitope

<400> 207

Val Ser Glu Asn Met Leu Val Thr Tyr Val

1 5 10

<210> 208

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Allergen Cry j 2 epitope

<400> 208

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

1 5 10

<210> 209

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Allergen Cry j 2 epitope

<400> 209

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

1 5 10

<210> 210

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Allergen Cry j 2 epitope

<400> 210

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

1 5 10

<210> 211

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Allergen Cry j 2 epitope

<400> 211

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

1 5 10

<210> 212

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 212

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

1 5

<210> 213

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 213

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

1 5 10 15

<210> 214

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 214

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1 5 10

<210> 215

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 215

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

1 5

<210> 216

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 216

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

1 5 10 15

<210> 217

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 217

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1 5 10

<210> 218

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 218

Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys

1 5

<210> 219

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 219

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

1 5 10

<210> 220

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Allergen Mag epitope

<400> 220

Pro Arg Leu Ser Trp His Gln Tyr Thr Lys Arg Asp Ser Arg Glu

1 5 10 15

<210> 221

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Allergen Mag epitope

<400> 221

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

1 5 10 15

<210> 222

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 222

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

1 5 10 15

Phe Ser

<210> 223

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 223

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

1 5 10 15

Tyr Thr

<210> 224

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 224

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

1 5 10 15

Gln Met

<210> 225

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 225

Glu Asp Ile Lys Gln Met

1 5

<210> 226

<211> 12

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 226

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

1 5 10

<210> 227

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 227

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

1 5 10 15

Leu Phe

<210> 228

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Ara h 2.01 allergen epitope

<400> 228

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

1 5 10 15

Gln

<210> 229

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Ara h 2.01 allergen epitope

<400> 229

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

1 5 10 15

<210> 230

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Cry j 1 precursor epitope

<400> 230

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

1 5 10 15

<210> 231

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Cry j 1 precursor epitope

<400> 231

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

1 5 10 15

Ala Gly Tyr Lys

20

<210> 232

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Cry j 1 precursor epitope

<400> 232

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

<210> 233

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Cry j 1 precursor epitope

<400> 233

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

<210> 234

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Cry j 1 precursor epitope

<400> 234

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

Asn Val Glu

<210> 235

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 235

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys
1 5 10

<210> 236

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 236

Gly Leu Phe Gly Arg Lys Thr Gly Ser Val Ala
1 5 10

<210> 237

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 237

Lys Ile Gly Pro Glu Leu His Gly Leu
1 5

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 238

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

1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 239

Leu Lys Lys Pro Lys Asp Arg Asn Asp Leu Ile

1 5 10

<210> 240

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Der f 2 allergen epitope

<400> 240

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

1 5 10 15

Val Lys

<210> 241

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Der f 2 allergen epitope

<400> 241

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

<210> 242

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Der p 1 allergen epitope

<400> 242

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

1 5 10 15

Lys Ile Arg

<210> 243

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Der p 1 allergen epitope

<400> 243

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

1 5 10 15

<210> 244

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi globin Ctt 3-1 epitope

<400> 244

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

1 5 10 15

Thr His Ala Asn

20

<210> 245

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi globin Ctt 3-1 epitope

<400> 245

Gly Thr Ala Pro Phe Glu Thr His Ala Asn Arg

1 5 10

<210> 246

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi globin Ctt 3-1 epitope

<400> 246

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

1 5 10 15

Phe Ser Lys Ile Ile

20

<210> 247

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III epitope

<400> 247

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

1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly

20

<210> 248

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III epitope

<400> 248

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

1 5 10 15

Ile His Ala Asn

20

<210> 249

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III epitope

<400> 249

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

1 5 10 15

Gln Leu Asn Asn Phe

20

<210> 250

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 250

Ala Asp Pro Ser Ile Met Ala Lys

1 5

<210> 251

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 251

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

1 5 10 15

Leu Glu Ser Ile Lys

20

<210> 252

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 252

Ala Glu Ala Ala Trp

1 5

<210> 253

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 253

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

<210> 254

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 254

Ala Gly Phe Val Ser Tyr Met Lys

1 5

<210> 255

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phaseolus vulgaris Glycine-rich cell wall structural protein 1.8

precursor epitope

<400> 255

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

1 5 10 15

<210> 256

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Group V allergen Phl p 5 epitope

<400> 256

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

1 5 10 15

<210> 257

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Group V allergen Phl p 5 epitope

<400> 257

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

1 5 10 15

<210> 258

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Group V allergen Phl p 5 epitope

<400> 258

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

1 5 10 15

<210> 259

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Group V allergen Phl p 5 epitope

<400> 259

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

1 5 10 15

<210> 260

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Group V allergen Phl p 5 epitope

<400> 260

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

1 5 10 15

<210> 261

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens KIAA1224 protein epitope

<400> 261

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

1 5 10 15

<210> 262

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Lep D 2 precursor epitope

<400> 262

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

1 5 10 15

<210> 263

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana lipid transfer protein precursor epitope

<400> 263

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

1 5 10

<210> 264

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana lipid transfer protein precursor epitope

<400> 264

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

1 5 10

<210> 265

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana lipid transfer protein precursor epitope

<400> 265

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

1 5 10

<210> 266

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana lipid transfer protein precursor epitope

<400> 266

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

1 5 10

<210> 267

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana lipid transfer protein precursor epitope

<400> 267

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

1 5 10

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Lipocalin 1 (tear prealbumin) epitope

<400> 268

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

1 5 10 15

<210> 269

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mag3 epitope

<400> 269

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

1 5 10 15

<210> 270

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mag3 epitope

<400> 270

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

1 5 10 15

<210> 271

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mag3 epitope

<400> 271

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

1 5 10 15

<210> 272

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apium graveolens Major allergen Api g 1 epitope

<400> 272

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

1 5 10

<210> 273

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apium graveolens Major allergen Api g 1 epitope

<400> 273

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

1 5 10

<210> 274

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apium graveolens Major allergen Api g 1 epitope

<400> 274

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

1 5 10

<210> 275

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apium graveolens Major allergen Api g 1 epitope

<400> 275

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

1 5 10

<210> 276

<211> 12

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apium graveolens Major allergen Api g 1 epitope

<400> 276

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

1 5 10

<210> 277

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Major allergen Asp f 2 precursor epitope

<400> 277

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

1 5 10 15

<210> 278

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Major allergen Asp f 2 precursor epitope

<400> 278

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

1 5 10 15

<210> 279

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Canis lupus familiaris Major allergen Can f 1 precursor epitope

<400> 279

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

1 5 10 15

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Canis lupus familiaris Major allergen Can f 1 precursor epitope

<400> 280

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

1 5 10 15

<210> 281

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana major allergen Cor a 1.0401 epitope

<400> 281

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

1 5 10

<210> 282

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana major allergen Cor a 1.0401 epitope

<400> 282

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

1 5 10

<210> 283

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana major allergen Cor a 1.0401 epitope

<400> 283

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

1 5 10

<210> 284

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana major allergen Cor a 1.0401 epitope

<400> 284

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

1 5 10

<210> 285

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana major allergen Cor a 1.0401 epitope

<400> 285

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

1 5 10

<210> 286

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Daucus carota Major allergen Dau c 1 epitope

<400> 286

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

1 5 10

<210> 287

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Equus caballus Major allergen Equ c 1 precursor epitope

<400> 287

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

1 5 10 15

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Equus caballus Major allergen Equ c 1 precursor epitope

<400> 288

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

1 5 10 15

<210> 289

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Equus caballus Major allergen Equ c 1 precursor epitope

<400> 289

Asp Leu Thr Lys Ile Asp Arg Cys Phe Gln Leu Arg Gly Asn Gly Val
1 5 10 15

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Equus caballus Major allergen Equ c 1 precursor epitope

<400> 290

Asp Arg Pro Phe Gln Leu Phe Glu Phe Tyr Ala Arg Glu Pro Asp Val
1 5 10 15

<210> 291

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Equus caballus Major allergen Equ c 1 precursor epitope

<400> 291

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

<210> 292

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I epitope

<400> 292

Glu Asn Ala Arg Ile Leu Lys Asn Cys Val Asp Ala Lys Met Thr Glu
1 5 10 15
Glu

<210> 293

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I epitope

<400> 293

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

1 5 10 15

Gln

<210> 294

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I epitope

<400> 294

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

1 5 10 15

Leu

<210> 295

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor epitope

<400> 295

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

1 5 10 15

Val

<210> 296

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor

epitope

<400> 296

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

1 5 10 15

Thr

<210> 297

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor

epitope

<400> 297

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

1 5 10 15

<210> 298

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor

epitope

<400> 298

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

1 5 10 15

Val

<210> 299

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor epitope

<400> 299

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

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I, polypeptide chain 1 epitope

<400> 300

Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu
1 5 10 15

<210> 301

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I, polypeptide chain 1 epitope

<400> 301

Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser Leu Leu Asp Lys
1 5 10 15

<210> 302

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Malus x domestica Major allergen Mal d 1 epitope

<400> 302

Gly Leu Phe Lys Leu Ile Glu Ser Tyr Leu Lys Asp His Pro Asp
1 5 10 15

<210> 303

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus avium Major allergen Pru av 1 epitope

<400> 303

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

1 5 10 15

<210> 304

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 304

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

1 5 10 15

Thr Glu Ala Ala

20

<210> 305

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 305

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

1 5 10 15

Glu Val Pro Val

20

<210> 306

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 306

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

1 5 10 15

Glu Val Glu Lys

20

<210> 307

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 307

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

1 5 10 15

Glu Pro Val Ala

20

<210> 308

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 308

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

1 5 10 15

Thr Ala Ala Pro

20

<210> 309

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Major mite fecal allergen Der p 1

epitope

<400> 309

Tyr Ala Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg

1 5 10

<210> 310

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Major mite fecal allergen Der p 1 epitope

<400> 310

Ala Leu Ala Gln Thr His Thr Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile Lys
1 5 10 15

Asp Leu Asp

<210> 311

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 311

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

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

Phe Ile Pro
35

<210> 312

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 312

Gly Ala Ser Leu Arg Leu Gln Cys Lys Asp Lys Glu Asn Gly Asp Val
1 5 10 15

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

<210> 313

<211> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 313

Gly Thr Thr Arg Thr Val Asn Pro Leu Gly Phe Phe Lys Lys Glu Ala
1 5 10 15

Leu Pro Lys Cys Ala Gln Val Tyr Asn Lys Leu Gly Met Tyr Pro Pro
20 25 30

Asn Met

<210> 314

<211> 53

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 314

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
20 25 30

Lys Pro Ser Leu Lys Phe Lys Leu Asn Thr Val Asn Gly Thr Thr Arg
35 40 45

Thr Val Asn Pro Leu
50

<210> 315

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 315

Met Leu Val Glu Arg Asp His Lys Asn Glu Phe Cys Glu Ile Thr Leu
1 5 10 15

Ile Ser Ser Gly Arg Lys Asp Cys Asn Glu Ile Pro Thr Glu Gly Trp

20 25 30

Ala

<210> 316

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artemisia vulgaris Major pollen allergen Art v 1 precursor epitope

<400> 316

Ala Gly Gly Ser Pro Ser Pro Pro Ala Asp Gly Gly

1 5 10

<210> 317

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artemisia vulgaris Major pollen allergen Art v 1 precursor epitope

<400> 317

Ala Gly Ser Lys Leu Cys Glu Lys Thr Ser Lys Thr

1 5 10

<210> 318

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artemisia vulgaris Major pollen allergen Art v 1 precursor epitope

<400> 318

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

1 5 10

<210> 319

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artemisia vulgaris Major pollen allergen Art v 1 precursor

epitope

<400> 319

Asp Gly Gly Ser Pro Pro Pro Pro Ala Asp Gly Gly

1 5 10

<210> 320

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Artemisia vulgaris Major pollen allergen Art v 1 precursor

epitope

<400> 320

Glu Lys Thr Ser Lys Thr Tyr Ser Gly Lys Cys Asp

1 5 10

<210> 321

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 321

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly

1 5 10

<210> 322

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 322

Ala Ala Arg Leu Phe Lys Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu

1 5 10 15

<210> 323

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 323

Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu

1 5 10

<210> 324

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 324

Ala Phe Ile Leu Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala Pro Gln

1 5 10 15

Ala Ile Ser Ser Val

20

<210> 325

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 325

Ala Ile Ser Ser Val Glu Asn Ile Glu Gly Asn Gly

1 5 10

<210> 326

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 326

Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser

1 5 10 15

<210> 327

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-F/I epitope

<400> 327

Gly Glu Thr Leu Leu Arg Ala Val Glu Ser Tyr Leu Leu Ala His Ser

1 5 10 15

<210> 328

<211> 20

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor

epitope

<400> 328

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Ser Ile Tyr Ala Ile Gly Gly Ser

1 5 10 15

Ser Asn Pro Thr

20

<210> 329

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor

epitope

<400> 329

Ala Ser Thr Gly Val Thr Ile Ser Asn Asn His Phe Phe Asn His His

1 5 10 15

Lys Val Met Leu

20

<210> 330

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor epitope

<400> 330

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

Ala Tyr Phe Val
20

<210> 331

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor epitope

<400> 331

Asp Ala Ile Thr Met Arg Asn Val Thr Asp Val Trp Ile Asp His Asn
1 5 10 15

Ser Leu Ser Asp
20

<210> 332

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor epitope

<400> 332

Asp Ala Asn Trp Asp Gln Asn Arg Met Lys Leu Ala Asp Cys Ala Val

1 5 10 15

Gly Phe Gly Ser
20

<210> 333

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon Major pollen allergen Cyn d 1 epitope

<400> 333

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

Lys Trp Leu Glu
20

<210> 334

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon Major pollen allergen Cyn d 1 epitope

<400> 334

Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys Glu Pro Val Glu Cys Ser Gly Glu Pro
1 5 10 15

Val Leu Val Lys
20

<210> 335

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon Major pollen allergen Cyn d 1 epitope

<400> 335

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

<210> 336

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon Major pollen allergen Cyn d 1 epitope

<400> 336

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

<210> 337

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon Major pollen allergen Cyn d 1 epitope

<400> 337

Phe Lys Asp Gly Leu Gly Cys Gly Ala Cys Tyr Glu Ile Lys Cys Lys

1 5 10 15

Glu Pro Val Glu

20

<210> 338

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Major pollen allergen Phl p 4 precursor epitope

<400> 338

Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Gln Pro Phe Pro Lys

1 5 10 15

<210> 339

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Major pollen allergen Phl p 4 precursor epitope

<400> 339

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

1 5 10 15

<210> 340

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Major pollen allergen Phl p 4 precursor epitope

<400> 340

Asn Ser Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr
1 5 10 15

<210> 341

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Major urinary protein precursor epitope

<400> 341

Ala Ser Asn Lys Arg Glu Lys Ile Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val
1 5 10 15

Phe Met Gln His
20

<210> 342

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Major urinary protein precursor epitope

<400> 342

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

<210> 343

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Major urinary protein precursor epitope

<400> 343

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

<210> 344

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Major urinary protein precursor epitope

<400> 344

Glu Glu Asn Gly Ser Met Arg Val Phe Met Gln His Ile Asp Val Leu

1 5 10 15

Glu Asn Ser Leu

20

<210> 345

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Major urinary protein precursor epitope

<400> 345

Glu Asn Ser Leu Gly Phe Lys Phe Arg Ile Lys Glu Asn Gly Glu Cys

1 5 10 15

Arg Glu Leu Tyr

20

<210> 346

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor

epitope

<400> 346

Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys Ser Glu

1 5 10 15

Asn Val Val Val Thr

20

<210> 347

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor epitope

<400> 347

Asp Asn Gly Val Leu Ala Cys Ala Ile Ala Thr His Gly Lys Ile Arg
1 5 10 15

Asp

<210> 348

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor epitope

<400> 348

Glu Ala Leu Phe Asp Ala Asn Gln Asn Thr Lys Thr Ala Lys Ile Glu
1 5 10 15

Ile Lys Ala Ser Leu
20

<210> 349

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor epitope

<400> 349

Gln Tyr Asp Ile Lys Tyr Thr Trp Asn Val Pro Lys Ile Ala Pro Lys
1 5 10 15

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

35 40 45

<210> 350

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor

epitope

<400> 350

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

1 5 10 15

Ile Asp Val

<210> 351

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2

epitope

<400> 351

Ala Ser Ile Asp Gly Leu Gly Val Asp Val Pro Gly Ile Asp

1 5 10

<210> 352

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2

epitope

<400> 352

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

1 5 10 15

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 epitope

<400> 353

Arg Gly Lys Pro Pro Gln Leu Glu Ala Val Phe Glu Ala Val Gln Asn

1 5 10 15

Thr

<210> 354

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 354

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 355

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 355

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 25

<210> 356

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 356

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

Asn Val Val Val Thr Val Lys Val Met Gly
20 25

<210> 357

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 357

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys
1 5 10 15

<210> 358

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 358

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

<210> 359

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 359

Cys His Gly Ser Glu Pro Cys Ile Ile His Arg Gly Lys Pro Phe

1 5 10 15

<210> 360

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 360

Asp His Gly Val Met Ala Cys Gly Thr Val His Gly Gln Val Glu

1 5 10 15

<210> 361

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 361

Gly Cys Lys Phe Ile Lys Cys Pro Val Lys Lys Gly Glu Ala Leu

1 5 10 15

<210> 362

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 362

Gly Glu Lys Met Thr Leu Glu Ala Lys Phe Ala Ala Asn Gln Asp

1 5 10 15

<210> 363

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 363

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

<210> 364

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 364

Gly Lys Met Thr Phe Lys Asp Cys Gly His Gly Glu Val Thr Glu
1 5 10 15

<210> 365

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Homo sapiens Neurofilament heavy polypeptide (NF-H) (Neurofilament triplet H protein) (200 kDa neurofilament protein) epitope

<400> 365

Tyr Gln Glu Ala Ile Gln Gln Leu Asp Ala Glu Leu Arg Asn Thr Lys
1 5 10 15

<210> 366

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 366

Ala Ala Ala Leu Pro Gly Lys Cys Gly Val

1 5 10

<210> 367

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 367

Ala Cys Cys Asn Gly Ile Arg Asn Val Asn

1 5 10

<210> 368

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 368

Ala Pro Cys Ile Pro Tyr Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 369

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 369

Ile Arg Asn Val Asn Asn Leu Ala Arg Thr

1 5 10

<210> 370

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 370

Ile Ser Ala Ser Thr Asn Cys Ala Thr Val Lys

1 5 10

<210> 371

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 371

Asn Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Gln

1 5 10

<210> 372

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 372

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys Val

1 5 10

<210> 373

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 373

Gly Ser Ile Gly Ala Ala Ser Met Glu Phe

1 5 10

<210> 374

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 374

Ile Gly Leu Phe Arg Val Ala Ser Met Ala Ser Glu Lys Met Lys Ile

1 5 10 15

Leu Glu

<210> 375

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 375

Ile Lys His Ile Ala Thr Asn Ala Val Leu Phe Phe Gly Arg Cys Val

1 5 10 15

Ser Pro

<210> 376

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 376

Ile Met Ser Ala Leu Ala Met Val Tyr Leu Gly Ala Lys

1 5 10

<210> 377

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 377

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys

1 5 10

<210> 378

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 378

Ala Thr Asp Lys Glu Gly Lys Asp Val Leu Val Cys Asn Lys

1 5 10

<210> 379

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 379

Ala Val Val Glu Ser Asn Gly Thr Leu Thr Leu Ser His Phe Gly Lys

1 5 10 15

Cys

<210> 380

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 380

Cys Leu Leu Cys Ala Tyr Ser Ile Glu Phe Gly Thr Asn Ile Ser Lys

1 5 10 15

<210> 381

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 381

Asp Asn Glu Cys Leu Leu Cys Ala His Lys Val Glu Gln Gly Ala Ser

1 5 10 15

Val Asp Lys Arg

20

<210> 382

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Musa acuminata pectate lyase epitope

<400> 382

Gly His Ser Asp Glu Leu Thr Ser Asp Lys Ser Met Gln Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 383

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Zinnia violacea Pectate lyase precursor epitope

<400> 383

Gly His Ser Asp Ser Tyr Thr Gln Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile

1 5 10 15

<210> 384

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der f 1) (Allergen Der f I) epitope

<400> 384

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

20

<210> 385

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der f 1) (Allergen Der f I) epitope

<400> 385

Asp Leu Arg Ser Leu Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly

1 5 10 15

Cys Gly Ser

<210> 386

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der f 1) (Allergen Der f I) epitope

<400>

386

Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser

1 5 10 15

Ala Tyr Leu

<210> 387

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der f 1) (Allergen Der f I) epitope

<400> 387

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

<210> 388

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der f 1) (Allergen Der f I) epitope

<400> 388

Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val

1 5 10 15

Ala Ala Thr

<210> 389

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Euroglyphus maynei Peptidase 1 precursor (Mite group 1 allergen

Eur m 1) (Allergen Eur m I) epitope

<400> 389

Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr

1 5 10 15

Gln Pro Asn

<210> 390

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Euroglyphus maynei Peptidase 1 precursor (Mite group 1 allergen

Eur m 1) (Allergen Eur m I) epitope

<400> 390

Gly Arg Thr Ile Met Gln His Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His

1 5 10 15

Ala Val Asn

<210> 391

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Euroglyphus maynei Peptidase 1 precursor (Mite group 1 allergen

Eur m 1) (Allergen Eur m I) epitope

<400> 391

His Ala Val Asn Ile Val Gly Tyr Gly Asn Thr Gln Gly Val Asp Tyr

1 5 10 15

Trp Ile Val

<210> 392

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Euroglyphus maynei Peptidase 1 precursor (Mite group 1 allergen

Eur m 1) (Allergen Eur m I) epitope

<400> 392

Asn Lys Ile Arg Gln Ala Leu Thr Gln Thr His Thr Ala Val Ala Val

1 5 10 15

Ile Ile Gly

<210> 393

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Euroglyphus maynei Peptidase 1 precursor (Mite group 1 allergen

Eur m 1) (Allergen Eur m I) epitope

<400> 393

Pro Tyr Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys His Arg Pro Asn Ala Gln Arg

1 5 10 15

Tyr Gly Leu

<210> 394

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Phl p 3 allergen epitope

<400> 394

Ala Val Gln Val Thr Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys

1 5 10 15

<210> 395

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Phl p 3 allergen epitope

<400> 395

Glu Glu Trp Glu Pro Leu Thr Lys Lys Gly Asn Val Trp Glu Val
1 5 10 15

<210> 396

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Phl p 3 allergen epitope

<400> 396

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asp
1 5 10 15

<210> 397

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Phl p 3 allergen epitope

<400> 397

Phe Thr Val Gln Lys Gly Ser Asp Pro Lys Lys Leu Val Leu Asn
1 5 10 15

<210> 398

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Phl p 3 allergen epitope

<400> 398

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

<210> 399

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 399

Cys Asp Cys Asp Asp Lys Phe Tyr Asp Cys Leu Lys Asn Ser Ala

1 5 10 15

<210> 400

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 400

Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys Pro Lys

1 5 10

<210> 401

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 401

Cys Arg Thr His Asp Met Cys Pro Asp Val Met Ser Ala Gly Glu

1 5 10 15

<210> 402

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 402

Asp Thr Ile Ser Ser Tyr Phe Val Gly Lys Met Tyr Phe Asn Leu Ile

1 5 10 15

Asp Thr

<210> 403

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 403

Glu Arg Thr Glu Gly Arg Cys Leu His Tyr Thr Val Asp Lys Ser Lys

1 5 10 15

Pro Lys

<210> 404

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Spiroplasma citri plectrovirus spv1-r8a2b orf 14 transmembrane protein epitope

<400> 404

His Val Ile Glu Val Gln Gln Ile Asn Ser Glu Arg Ser Trp Phe Phe

1 5 10 15

<210> 405

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 405

Cys Gly Tyr Lys Asp Val Asp Lys Ala Pro Phe Asn Gly Met Thr Gly

1 5 10 15

Cys Gly Asn Thr

20

<210> 406

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 406

Gly Ala Gly Pro Lys Asp Asn Gly Gly Ala Cys Gly Tyr Lys Asp Val

1 5 10 15

Asp Lys Ala Pro

20

<210> 407

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 407

Ser Glu Val Glu Asp Val Ile Pro Glu Gly Trp Lys Ala Asp Thr Ser

1 5 10 15

Tyr Ser Ala Lys

20

<210> 408

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 408

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

<210> 409

<211> 20

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 409

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

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 1.1 precursor epitope

<400> 410

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val

1 5 10 15

<210> 411

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 1.1 precursor epitope

<400> 411

Gly Ala Gly Asp Glu Asn Ile Glu Asp Arg Gly Met Leu Ala Thr Val

1 5 10 15

<210> 412

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 2 precursor epitope

<400> 412

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu

1 5 10 15

<210> 413

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 2 precursor epitope

<400> 413

Gly Ala Ser Asp Thr His Phe Gln Asp Leu Lys Met His Val Thr Leu

1 5 10 15

<210> 414

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 3

epitope

<400> 414

Glu Glu Ala Tyr His Ala Cys Asp Ile Lys Asp

1 5 10

<210> 415

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 3

epitope

<400> 415

Gly Lys Val Tyr Leu Val Gly Gly Pro Glu Leu Gly Gly Trp Lys

1 5 10 15

<210> 416

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 3

epitope

<400> 416

Leu Gly Gly Trp Lys Leu Gln Ser Asp Pro Arg Ala Tyr Ala Leu

1 5 10 15

<210> 417

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 3 epitope

<400> 417

Pro Gly Gly Pro Asp Arg Phe Thr Leu Leu Thr Pro Gly Ser His
1 5 10 15

<210> 418

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 418

Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val
1 5 10 15

<210> 419

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 419

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

<210> 420

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 420

Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser
1 5 10 15
Glu

<210> 421
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 421
Asp Pro Gly Arg Tyr Cys Pro Trp Gln Val Val Cys Tyr Glu Ser Ser
1 5 10 15
Glu Ile Cys Ser
20
<210> 422
<211> 15
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope
<400> 422
Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala Tyr Cys Cys Ser Asp Pro
1 5 10 15
<210> 423
<211> 15
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope
<400> 423
Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg
1 5 10 15

<210> 424

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 424

Leu Val Pro Cys Ala Trp Ala Gly Asn Val Cys Gly Glu Lys Arg Ala

1 5 10 15

Tyr Cys Cys Ser

20

<210> 425

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 5 epitope

<400> 425

Val Cys Tyr Glu Ser Ser Glu Ile Cys Ser Lys Lys Cys Gly Lys

1 5 10 15

<210> 426

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 426

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

<210> 427

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 427

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

<210> 428

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 428

Gly Lys Tyr Cys Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile
1 5 10

<210> 429

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 429

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

<210> 430

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 430

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

Lys Asn Cys Thr
20

<210> 431

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia trifida Pollen allergen Amb t 5 precursor epitope

<400> 431

Val Cys Tyr Asp Ser Lys Ala Ile Cys Asn Lys Asn Cys Thr

1 5 10

<210> 432

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula pollen allergen Bet v 1 epitope

<400> 432

His Glu Val Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Thr Lys Glu Met Gly

1 5 10 15

<210> 433

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 433

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

<210> 434

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 434

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

1 5 10 15

Asp Ala Ile Lys

20

<210> 435

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 435

Ala Ala Val Asp Ser Ser Lys Ala Ala Leu Thr Ser Lys Leu Asp Ala

1 5 10 15

Ala Tyr Lys Leu

20

<210> 436

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 436

Ala Glu Glu Val Lys Ala Thr Pro Ala Gly Glu Leu Gln Val Ile Asp

1 5 10 15

Lys Val Asp Ala

20

<210> 437

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 437

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

1 5 10 15

Lys Phe Thr Val

20

<210> 438

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 1 precursor epitope

<400> 438

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

<210> 439

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 1 precursor epitope

<400> 439

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

<210> 440

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 1 precursor epitope

<400> 440

Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly Lys Pro Thr Gly Ala Gly Pro Lys Asp

1 5 10 15

Asn Gly Gly Ala

20

<210> 441

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 1 precursor epitope

<400> 441

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ser Met Ala
1 5 10 15

Lys Lys Gly Glu
20

<210> 442

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 1 precursor epitope

<400> 442

Ile Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala
1 5 10

<210> 443

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 443

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

<210> 444

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 444

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

<210> 445

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 445

Ala Asp Lys Phe Lys Ile Phe Glu Ala Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys

1 5 10 15

Gly Leu Leu Ala

20

<210> 446

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 446

Ala Phe Ser Glu Ser Ser Lys Gly Leu Leu Ala Thr Ser Ala Ala Lys

1 5 10 15

Ala Pro Gly Leu

20

<210> 447

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 447

Ala Tyr Ala Ala Thr Val Ala Ala Ala Pro Glu Val Lys Tyr Ala Val

1 5 10 15

Phe Glu Ala Ala

20

<210> 448

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 epitope

<400> 448

Ala Cys Ser Gly Glu Pro Val Val Val His Ile Thr

1 5 10

<210> 449

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 epitope

<400> 449

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

1 5 10

<210> 450

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 epitope

<400> 450

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

1 5 10

<210> 451

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 epitope

<400> 451

Asp Lys Trp Ile Glu Leu Lys Glu Ser Trp Gly Ala

1 5 10

<210> 452

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 epitope

<400> 452

Asp Lys Trp Leu Asp Ala Lys Ser Thr Trp Tyr Gly

1 5 10

<210> 453

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 453

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser

1 5 10

<210> 454

<211

> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 454

Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala

1 5 10

<210> 455

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 455

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

1 5 10 15

<210> 456

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 456

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

1 5 10 15

<210> 457

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 457

Phe Glu Ile Lys Cys Thr Lys Pro Glu Ala Cys Ser Gly Glu Pro

1 5 10 15

<210> 458

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 458

Trp Gly Ala Ile Trp Arg Ile Asp Thr Pro Asp Lys Leu Thr Gly

1 5 10 15

<210> 459

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 11 epitope

<400> 459

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

1 5 10 15

<210> 460

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 2 epitope

<400> 460

Glu His Gly Ser Asp Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly

1 5 10 15

<210> 461

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 2 epitope

<400> 461

Glu Trp Val Ala Met Thr Lys Gly Glu Gly Gly Val Trp Thr Phe

1 5 10 15

<210> 462

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 2 epitope

<400> 462

Gly Val Trp Thr Phe Asp Ser Glu Glu Pro Leu Gln Gly Pro Phe

1 5 10 15

<210> 463

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 2 epitope

<400> 463

Lys Asn Val Phe Asp Asp Val Val Pro Glu Lys Tyr Thr Ile Gly

1 5 10 15

<210> 464

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 2 epitope

<400> 464

Leu Gln Gly Pro Phe Asn Phe Arg Phe Leu Thr Glu Lys Gly Met

1 5 10 15

<210> 465

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 4 epitope

<400> 465

Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp Tyr Val Tyr Glu Pro

1 5 10 15

<210> 466

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 4 epitope

<400> 466

Phe Pro Lys Glu Val Trp Glu Gln Ile Phe Ser Thr Trp Leu Leu

1 5 10 15

<210> 467

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 4 epitope

<400> 467

Phe Val His Leu Gly His Arg Asp Asn Ile Glu Asp Asp Leu Leu

1 5 10 15

<210> 468

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 4 epitope

<400> 468

Gly Ile Val Val Ala Trp Lys Val Arg Leu Leu Pro Val Pro Pro

1 5 10 15

<210> 469

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 4 epitope

<400> 469

Asn Arg Asn Asn Thr Phe Lys Pro Phe Ala Glu Tyr Lys Ser Asp

1 5 10 15

<210> 470

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5a epitope

<400> 470

Glu Val Lys Tyr Thr Val Phe Glu Thr Ala Leu Lys

1 5 10

<210> 471

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5a epitope

<400> 471

Asn Ala Gly Phe Lys Ala Ala Leu Ala Gly Ala Gly Val Gln Pro Ala

1 5 10 15

Asp Lys Tyr

<210> 472

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5b precursor epitope

<400> 472

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile

1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala

20 25

<210> 473

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5b precursor epitope

<400> 473

Ala Ala Gly Lys Ala Thr Thr Glu Glu Gln Lys Leu Ile Glu Asp Ile

1 5 10 15

Asn Val Gly Phe Lys Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala

20 25 30

Ala

<210> 474

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5b precursor epitope

<400> 474

Ala Ala Val Ala Ala Ala Ala Ser Val Pro Ala Ala Asp Lys Phe Lys

1 5 10 15

Thr Phe Glu

<210> 475

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5b precursor epitope

<400> 475

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

1 5 10 15

Ile Ala Gly Ala Leu Glu Val His Ala Val Lys

20 25

<210> 476

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 5b precursor epitope

<400> 476

Ala Met Ser Glu Val Gln Lys Val Ser Gln Pro Ala Thr Gly Ala Ala

1 5 10 15

Thr Val Ala

<210> 477

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Polygalacturonase epitope

<400> 477

Ala Arg Trp Lys Asn Ser Lys Ile Trp Leu Gln Phe Ala Gln Leu Thr

1 5 10 15

Asp Phe Asn Leu

20

<210> 478

<211> 20

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Polygalacturonase epitope

<400> 478

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

<210> 479

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Polygalacturonase epitope

<400> 479

Asp Gly Thr Ile Val Ala Gln Pro Asp Pro Ala Arg Trp Lys Asn Ser

1 5 10 15

Lys Ile Trp Leu

20

<210> 480

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Polygalacturonase epitope

<400> 480

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

<210> 481

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Polygalacturonase epitope

<400> 481

Phe Gly Glu Cys Glu Gly Val Lys Ile Gln Gly Leu Lys Ile Lys Ala

1 5 10 15

Pro Arg Asp Ser

20

<210> 482

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 482

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

1 5 10 15

<210> 483

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 483

Ala Cys Lys Lys Pro Ser Ala Met Leu Leu Val Pro Gly Asn Lys

1 5 10 15

<210> 484

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 484

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

1 5 10 15

<210> 485

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 485

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

1 5 10 15

<210> 486

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 486

Ala Asn Gly Tyr Phe Ser Gly His Val Ile Pro Ala Cys Lys Asn
1 5 10 15

<210> 487

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arabidopsis thaliana Probable pectate lyase 18 precursor epitope

<400> 487

Gly His Ser Asp Thr Tyr Ser Arg Asp Lys Asn Met Gln Val Thr Ile
1 5 10 15

<210> 488

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Profilin-2/4 epitope

<400> 488

Leu Gly His Asp Gly Thr Val Trp Ala Gln Ser Ala Asp Phe Pro
1 5 10 15

<210> 489

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 489

Asp Glu Tyr Cys Ser Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
1 5 10 15

Ser Gly Glu Gly
20

<210> 490

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 490

Glu Gln Cys Gly Arg Gln Ala Gly Gly Lys Leu Cys Pro Asn Asn Leu
1 5 10 15

Cys Cys Ser Gln
20

<210> 491

<211>
43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 491

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
20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp
35 40

<210> 492

<211> 20

<212>
PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 492

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

<210> 493

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 493

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

Asp Gly Lys Gly
20

<210> 494

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 494

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys
1 5 10

<210> 495

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 495

Ile Thr Cys Gly Gln Val Ser Ser Ser Leu
1 5 10

<210> 496

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 496

Ser Ile Pro Tyr Lys Ile Ser Ala Ser Thr
1 5 10

<210> 497

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 497

Asp Arg Gln Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys Gln Leu Ser Ala Ser

1 5 10 15

<210> 498

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 498

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

1 5 10 15

<210> 499

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arabidopsis thaliana Putative pectate lyase 17 precursor epitope

<400> 499

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens RAD51-like 1 isoform 1 epitope

<400> 500

Thr Arg Leu Ile Leu Gln Tyr Leu Asp Ser Glu Arg Arg Gln Ile Leu

1 5 10 15

<210> 501

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 501

Asp Pro Gly Pro Ala Arg Val Ile Tyr Thr Tyr Pro Asn Lys Val Phe

1 5 10 15

<210> 502

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223

> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 502

Ala Thr Trp Thr Cys Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys

1 5 10 15

Trp Glu Asp Lys

20

<210> 503

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 503

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

1 5 10 15

Phe Asp Ser Lys

20

<210> 504

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 504

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

1 5 10 15

Ile Tyr Thr Tyr

20

<210> 505

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400

> 505

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

1 5 10 15

Arg Pro Pro Lys

20

<210> 506

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 506

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

<210> 507

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 507

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln Gly Glu Gly Leu Lys Tyr

1 5 10 15

Leu Gly Phe

<210> 508

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 508

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

1 5 10 15

Pro Gly Val

<210> 509

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 509

Lys Phe Val Asp Ser Thr Val Val Ala Ser Val Thr Ile Ile Asp Arg

1 5 10 15

Ser Leu Pro

<210> 510

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 510

Gln Pro Gly Val Asp Ile Ile Glu Gly Pro Val Lys Asn Val Ala Val

1 5 10 15

Pro Leu Tyr

<210> 511

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 511

Arg Ser Leu Pro Pro Ile Val Lys Asp Ala Ser Ile Gln Val Val Ser
1 5 10 15

Ala Ile Arg

<210> 512

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 512

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu
1 5 10 15

Cys

<210> 513

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 513

Glu Lys Asp Ala Ile Pro Glu Asn Leu Pro Pro Leu Thr Ala Asp Phe
1 5 10 15

Ala Glu Asp Lys
20

<210> 514

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 514

Glu Ser His Ala Gly Cys Glu Lys Ser

1 5

<210> 515

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 515

His Pro Glu Tyr Ala Val Ser Val Leu Leu

1 5 10

<210> 516

<211> 9

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 516

Leu Ser Leu Ile Leu Asn Arg Leu Cys

1 5

<210> 517

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 517

Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr Ala Val Asp

1 5 10

<210> 518

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 518

Lys Tyr Leu Asp Phe Val Arg Ala Ala Gly Val Tyr

1 5 10

<210> 519

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 519

Asn Val Val Lys Thr Val Val Thr Pro Val Tyr Tyr

1 5 10

<210> 520

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 520

Pro Arg Ile Val Leu Asp Val Ala Ser Ser Val Phe

1 5 10

<210> 521

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 521

Gln Gly Tyr Arg Val Ser Ser Tyr Leu Pro Leu Leu

1 5 10

<210> 522

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max Stress-induced protein SAM22 epitope

<400> 522

Ala Leu Phe Lys Ala Ile Glu Ala Tyr Leu Leu Ala His Pro Asp

1 5 10 15

<210> 523

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 523

Ala Phe Asn Val Glu Asn Gly Asn Ala Thr Pro Gln Leu Thr Lys

1 5 10 15

<210> 524

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 524

Ala Asn Asn Asn Tyr Asp Pro Trp Thr Ile Tyr Ala Ile Gly Gly

1 5 10 15

<210> 525

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 525

Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Ser Met Lys Val Thr Val Ala Phe Asn

1 5 10 15

<210> 526

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 526

Cys Gly Gln Arg Met Pro Arg Ala Arg Tyr Gly Leu Val His Val

1 5 10 15

<210> 527

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 527

Cys Ser Asn Trp Val Trp Gln Ser Thr Gln Asp Val Phe Tyr Asn

1 5 10 15

<210> 528

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 528

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

<210> 529

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 529

Ala Lys Gly Val Ser Leu Val Ala Val Lys Val Leu Asp Cys Asp Gly

1 5 10 15

Ser Gly Ser Asn

20

<210> 530

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 530

Ala Ser Asn Gln Ala Ala Lys Ala Ile Ser Asp Ala Gly Ile Phe Met

1 5 10 15

Ala Val Ala Ala

20

<210> 531

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 531

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr

1 5 10 15

Lys Tyr Gly Leu

20

<210> 532

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 532

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

1 5 10 15

Ile Asp Ile Asp

20

<210> 533

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vespula vulgaris Venom allergen 5 precursor epitope

<400> 533

Ala Cys Lys Tyr Gly Ser Leu Lys Pro Asn Cys Gly

1 5 10

<210> 534

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vespula vulgaris Venom allergen 5 precursor epitope

<400> 534

Cys Asn Tyr Gly Pro Ser Gly Asn Phe Met Asn Glu

1 5 10

<210> 535

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vespula vulgaris Venom allergen 5 precursor epitope

<400> 535

Asp Val Ala Lys Tyr Gln Val Gly Gln Asn Val Ala

1 5 10

<210> 536

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vespula vulgaris Venom allergen 5 precursor epitope

<400> 536

Glu Lys Trp His Lys His Tyr Leu Val Cys Asn Tyr

1 5 10

<210> 537

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Vespula vulgaris Venom allergen 5 precursor epitope

<400> 537

Glu Leu Ala Tyr Val Ala Gln Val Trp Ala Asn Gln

1 5 10

<210> 538

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana 11S globulin-like protein epitope

<400> 538

Ala Phe Gln Ile Ser Arg Glu Glu Ala Arg Arg Leu Lys Tyr Asn
1 5 10 15

<210> 539

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Carya illinoinensis 11S legumin protein epitope

<400> 539

Glu Glu Ser Gln Arg Gln Ser Gln Gln Gly Gln Arg
1 5 10

<210> 540

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum esculentum 13S globulin epitope

<400> 540

Asp Ala His Gln Pro Thr Arg Arg Val Arg Lys Gly Asp Val Val Ala
1 5 10 15

Leu Pro

<210> 541

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum esculentum 13S globulin seed storage protein 1 precursor (Legumin-like protein 1) epitope

<400> 541

Phe Lys Gln Asn Val Asn Arg Pro Ser Arg Ala Asp
1 5 10

<210> 542

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum esculentum 13S globulin seed storage protein 3 precursor (Legumin-like protein 3) (Allergen Fag e 1) epitope

<400> 542

Asp Ile Ser Thr Lys Glu Ala Phe Arg Leu Lys Asn

1 5 10

<210> 543

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anacardium occidentale 2s albumin epitope

<400> 543

Cys Gln Arg Gln Phe Glu Glu Gln Gln Arg Phe Arg

1 5 10

<210> 544

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sesamum indicum 2S seed storage protein 1 epitope

<400> 544

His Phe Arg Glu Cys Cys Asn Glu Ile Arg

1 5 10

<210> 545

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sesamum indicum 2S seed storage protein 1 precursor epitope

<400> 545

Cys Met Gln Trp Met Arg Ser Met Arg Gly

1 5 10

<210> 546

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bertholletia excelsa 2S sulfur-rich seed storage protein precursor (Allergen Ber e 1) epitope

<400> 546

Cys Arg Cys Glu Gly Leu Arg Met Met Met Met Arg Met Gln
1 5 10

<210> 547

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 52 kDa Ro protein epitope

<400> 547

Leu Glu Lys Asp Glu Arg Glu Gln Leu Arg Ile Leu Gly Glu Lys Glu
1 5 10 15

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

<210> 548

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 52-kD SS-A/Ro autoantigen epitope

<400> 548

Gln Glu Lys Leu Gln Val Ala Leu Gly Glu
1 5 10

<210> 549

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 4 epitope

<400> 549

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

1 5 10 15

Ser Thr Tyr Cys Val

20

<210> 550

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 60 kDa heat shock protein, mitochondrial precursor epitope

<400> 550

Asp Gly Val Ala Val Leu Lys Val Gly Gly

1 5 10

<210> 551

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 60 kDa SS-A/Ro ribonucleoprotein epitope

<400> 551

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

20

<210> 552

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 60S acidic ribosomal protein P0 epitope

<400> 552

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
20

<210> 553

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 60S acidic ribosomal protein P2 epitope

<400> 553

Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp
1 5 10

<210> 554

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 64 Kd autoantigen epitope

<400> 554

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

Lys Lys Glu Asp Asp Glu Lys Val Lys Gly Glu Arg Arg Asn Thr Asp
35 40 45

Thr Arg
50

<210> 555

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens 65 kDa heat shock protein epitope

<400> 555

Ala Leu Leu Arg Cys Ile Pro Ala Leu Asp Ser Leu Thr Pro Ala Asn

1 5 10 15

Glu Asp Cys

<210> 556

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Acetylcholine receptor subunit alpha precursor epitope

<400> 556

Ala Ile Asn Pro Glu Ser Asp Gln Pro Asp Leu Ser Asn Phe

1 5 10

<210> 557

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon acidic Cyn d 1 isoallergen isoform 1 precursor epitope

<400> 557

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

<210> 558

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cynodon dactylon acidic Cyn d 1 isoallergen isoform 3 precursor epitope

<400> 558

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

20 25 30

Glu Lys Gly Ser Ser Pro Asn Tyr Leu Ala Leu Leu Val Lys Tyr Ala

35 40 45

Ala Gly

50

<210> 559

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens acidic ribosomal phosphoprotein (P0) epitope

<400> 559

Ala Ala Ala Ala Ala Pro Ala Lys

1 5

<210> 560

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens acidic ribosomal phosphoprotein (P1) epitope

<400> 560

Glu Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

1 5 10 15

<210> 561

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens acidic ribosomal phosphoprotein (P2) epitope

<400> 561

Ala Pro Ala Ala Gly Ser Ala Pro Ala Ala Ala Glu Glu Lys Lys

1 5 10 15

<210> 562

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Adrenergic, beta-2-, receptor, surface epitope

<400> 562

His Trp Tyr Arg Ala Thr His Gln Glu Ala Ile Asn Cys Tyr Ala Asn

1 5 10 15

<210> 563

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Alanyl-tRNA synthetase, cytoplasmic epitope

<400> 563

Phe Ile Asp Glu Pro Arg Arg Arg Pro Ile

1 5 10

<210> 564

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus albumin epitope

<400> 564

Pro Val Glu Ser Lys Val Thr

1 5

<210> 565

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juglans regia Albumin seed storage protein epitope

<400> 565

Gly Leu Arg Gly Glu Glu Met Glu Glu Met Val Gln Ser

1 5 10

<210> 566

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus alcohol dehydrogenase epitope

<400> 566

Ala Val Asn Gly Asp Trp Pro Leu Pro Thr Lys Leu Pro Leu Val Gly

1 5 10 15

Gly His

<210> 567

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Penicillium chrysogenum alkaline serine protease epitope

<400> 567

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

20 25 30

Gly Glu Gly Ile Val

35

<210> 568

<211> 10

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea allergen epitope

<400> 568

Asp Asp Gln Cys Gln Arg Gln Leu Gln Arg

1 5 10

<210> 569

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anacardium occidentale allergen Ana o 2 epitope

<400> 569

Glu Glu Ser Glu Asp Glu Lys Arg Arg Trp Gly Gln Arg Asp Asn

1 5 10 15

<210> 570

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Allergen Ara h 1, clone P41B precursor epitope

<400> 570

Ala Lys Ser Ser Pro Tyr Gln Lys Lys Thr

1 5 10

<210> 571

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea allergen Arah3/Arah4 epitope

<400> 571

Ala Gly Val Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu

1 5 10 15

<210> 572

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Arachis hypogaea allergen Arah6 epitope

<400> 572

Asp Arg Gln Met Val Gln His Phe Lys Arg

1 5 10

<210> 573

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Periplaneta americana Allergen Cr-PI epitope

<400> 573

Ile Pro Lys Gly Lys Lys Gly Gly Gln Ala Tyr

1 5 10

<210> 574

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus allergen I/a; Asp f I/a epitope

<400> 574

Ile Asn Gln Gln Leu Asn Pro Lys

1 5

<210> 575

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Allergen II epitope

<400> 575

Asp Arg Leu Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln

1 5 10

<210> 576

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lens culinaris allergen Len c 1.0101 epitope

<400> 576

Ala Ile Asn Ala Ser Ser Asp Leu Asn Leu Ile Gly Phe Gly Ile

1 5 10 15

<210> 577

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Allergen Mag epitope

<400> 577

Asp Val Glu Leu Ser Leu Arg Ser Ser Asp Ile Ala

1 5 10

<210> 578

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Penicillium chrysogenum Allergen Pen n 18 epitope

<400> 578

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 25 30

<210> 579

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Sinapis alba Allergen Sin a 1 epitope

<400> 579

Gln Gly Pro His Val Ile Ser Arg Ile Tyr Gln Thr Ala Thr
1 5 10

<210> 580

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ziziphus mauritiana allergen Ziz m 1 epitope

<400> 580

Lys Thr Asn Tyr Ser Ser Ser Ile Ile Leu Glu Tyr
1 5 10

<210> 581

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum tataricum allergenic protein epitope

<400> 581

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

<210> 582

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha 2 interferon epitope

<400> 582

Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu Ser

1 5 10

<210> 583

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus alpha S1 casein epitope

<400> 583

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

1 5 10 15

Ser Ser Ser Glu Glu Ile Val Pro Asn Ser Val Glu Gln Lys

20 25 30

<210> 584

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Alpha/beta-gliadin A-II precursor epitope

<400> 584

Gln Val Ser Phe Gln Gln Pro Gln Gln Gln

1 5 10

<210> 585

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Alpha/beta-gliadin A-V epitope

<400> 585

Leu Ala Leu Gln Thr Leu Pro Ala Met Cys

1 5 10

<210> 586

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha-1 type IV collagen epitope

<400> 586

Ser Arg Cys Gln Val Cys Met Arg Arg Thr

1 5 10

<210> 587

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha1A-voltage-dependent calcium channel epitope

<400> 587

Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu Phe Gln Ile Thr Glu

1 5 10

<210> 588

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha-2 type XI collagen epitope

<400> 588

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

1 5 10 15

<210> 589

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus alpha2(I) collagen epitope

<400> 589

Leu Pro Gly Leu Lys Gly His Asn Gly Leu Gln Gly Leu Pro Gly Leu

1 5 10 15

Ala Gly His His

20

<210> 590

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Alpha-amylase inhibitor 0.28 precursor (CIII) (WMAI-1) epitope

<400> 590

Ala Tyr Pro Asp Val

1 5

<210> 591

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Alpha-enolase epitope

<400> 591

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

1 5 10 15

Glu

<210> 592

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens alpha-fibrinogen precursor epitope

<400> 592

Gly Pro Arg Val Val Glu Arg His Gln Ser Ala Cys Lys Asp Ser

1 5 10 15

<210> 593

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Alpha-gliadin epitope

<400> 593

Leu Gly Gln Gly Ser Phe Arg Pro Ser Gln Gln Asn

1 5 10

<210> 594

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-lactalbumin epitope

<400> 594

Lys Asp Leu Lys Gly Tyr Gly Gly Val Ser

1 5 10

<210> 595

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-lactalbumin precursor epitope

<400> 595

Lys Cys Glu Val Phe Arg Glu Leu Lys Asp Leu Lys Gly Tyr

1 5 10

<210> 596

<211> 20

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus alpha-S1-casein epitope

<400> 596

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

<210> 597

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S1-casein precursor epitope

<400> 597

Ala Met Glu Asp Ile Lys Gln Met Glu Ala

1 5 10

<210> 598

<211> 10

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Alpha-S2-casein precursor epitope

<400> 598

Glu Asn Leu Cys Ser Thr Phe Cys Lys Glu

1 5 10

<210> 599

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens anti-beta-amyloid peptide immunoglobulin heavy chain variable region epitope

<400> 599

Ala His Ile Trp Trp Asn Asp

1 5

<210> 600

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Aquaporin-4 epitope

<400> 600

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

<210> 601

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Ara h 2.01 allergen epitope

<400> 601

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

1 5 10 15

<210> 602

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ATP-dependent DNA helicase 2 subunit 2 epitope

<400> 602

Glu Glu Ala Ser Gly Ser Ser Val Thr Ala Glu Glu Ala Lys Lys Phe

1 5 10 15

Leu Ala Pro Lys

20

<210> 603

<211> 28

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens autoantigen epitope

<400> 603

Glu Ile Arg Val Arg Leu Gln Ser Ala Ser Pro Ser Thr Arg Trp Thr

1 5 10 15

Glu Leu Asp Asp Val Lys Arg Leu Leu Lys Gly Ser

20 25

<210> 604

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Band 3 anion transport protein epitope

<400> 604

Leu Phe Lys Pro Pro Lys Tyr His Pro Asp Val Pro Tyr Val Lys Arg
1 5 10 15

<210> 605

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max Bd 30K (34 kDa maturing seed protein) epitope

<400> 605

Glu Asp Trp Gly Glu Asp Gly Tyr Ile Trp Ile Gln Arg Asn Thr
1 5 10 15

<210> 606

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Bence Jones protein HAG epitope

<400> 606

Ala Trp His Gln Gln Gln Pro
1 5

<210> 607

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Bet v 4 epitope

<400> 607

Phe Ala Arg Ala Asn Arg Gly Leu
1 5

<210> 608

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Musa acuminata beta-1, 3-glucananse epitope

<400> 608

Gly Leu Phe Tyr Pro Asn Lys Gln Pro

1 5

<210> 609

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis beta-1,3-glucanase epitope

<400> 609

Gly Leu Phe Phe Pro Asp Lys Arg Pro Lys Tyr Asn Leu Asn Phe

1 5 10 15

<210> 610

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea beta-1,3-glucanase-like protein epitope

<400> 610

Ala Gly Arg Asn Ser Trp Asn Cys Asp Phe Ser Gln

1 5 10

<210> 611

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens beta-2-glycoprotein 1 precursor epitope

<400> 611

Leu Lys Thr Pro Arg Val

1 5

<210> 612

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens beta-2-glycoprotein I epitope

<400> 612

Thr Leu Arg Val Tyr Lys

1 5

<210> 613

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus beta-casein epitope

<400> 613

Gln Ser Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala Val Pro

1 5 10

<210> 614

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Beta-casein precursor epitope

<400> 614

Asp Glu Leu Gln Asp Lys Ile His Pro Phe Ala Gln

1 5 10

<210> 615

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Beta-lactoglobulin epitope

<400> 615

Ala Gln Lys Lys Ile Ile Ala Glu Lys Thr

1 5 10

<210> 616

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Beta-lactoglobulin precursor epitope

<400> 616

Ala Ala Ser Asp Ile Ser Leu Leu Asp Ala Gln Ser Ala Pro Leu Arg

1 5 10 15

<210> 617

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Botulinum neurotoxin type E epitope

<400> 617

Trp Lys Ala Pro Ser Ser Pro

1 5

<210> 618

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens bullous pemphigoid antigen epitope

<400> 618

Lys Ser Thr Ala Lys Asp Cys Thr Phe Lys Pro Asp Phe Glu Met Thr

1 5 10 15

Val Lys Glu

<210> 619

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Bullous pemphigoid antigen 1, isoforms 1/2/3/4/5/8 epitope

<400> 619

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

1 5 10 15

Glu Gln Gly Thr

20

<210> 620

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum esculentum BW 16kDa allergen epitope

<400> 620

Glu Gly Val Arg Asp Leu Lys Glu

1 5

<210> 621

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens calcium channel, alpha 1A subunit isoform 3 epitope

<400> 621

Gly Asn Ile Gly Ile Asp Val Glu Asp Glu Asp Ser Asp Glu Asp Glu

1 5 10 15

Phe

<210> 622

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Calpastatin epitope

<400> 622

Ala Val Cys Arg Thr Ser Met Cys Ser Ile Gln Ser Ala Pro Pro

1 5 10 15

<210> 623

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Calreticulin precursor epitope

<400> 623

Lys Glu Gln Phe Leu Asp Gly Asp Gly Trp Thr Ser Arg Trp Ile Glu

1 5 10 15

Ser Lys

<210> 624

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ca-sensing receptor epitope

<400> 624

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

1 5 10

<210> 625

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Caspase-8 precursor epitope

<400> 625

Asp Arg Asn Gly Thr His Leu Asp Ala

1 5

<210> 626

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens centromere protein A isoform a epitope

<400> 626

Gly Pro Ser Arg Arg Gly Pro Ser Leu Gly Ala Ser Ser His

1 5 10

<210> 627

<211> 10

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens centromere protein B, 80kDa epitope

<400> 627

Met Gly Pro Lys Arg Arg Gln Leu Thr Phe

1 5 10

<210> 628

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens centromere protein-A epitope

<400> 628

Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro Ser Pro

1 5 10

<210> 629

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Chain A, Birch Pollen Profilin epitope

<400> 629

Ala Gln Ser Ser Ser Phe Pro Gln Phe Lys Pro Gln Glu Ile Thr Gly

1 5 10 15

Ile

<210> 630

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Chain A, Crystal Structure Of The Glycosylated Five-Domain Human Beta2-Glycoprotein I Purified From Blood Plasma epitope

<400> 630

Arg Gly Gly Met Arg

1 5

<210> 631

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Chain H, Three-Dimensional Structure Of A Human Immunoglobulin With A Hinge Deletion epitope

<400> 631

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

1 5

<210> 632

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens cholesterol side-chain cleavage enzyme P450scc (EC 1.14.15.67) epitope

<400> 632

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

20 25

<210> 633

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens citrate synthase epitope

<400> 633

Ala Leu Lys His Leu Pro Asn Asp Pro Met

1 5 10

<210> 634

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens claudin 11 epitope

<400> 634

Ala His Arg Glu Thr

1 5

<210> 635

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Coagulation factor VIII precursor epitope

<400> 635

Ala Pro Asp Asp Arg Ser Tyr Lys Ser Gln Tyr

1 5 10

<210> 636

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oncorhynchus mykiss collagen a2(I) epitope

<400> 636

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

<210

> 637

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Collagen alpha-1(II) chain epitope

<400> 637

Ala Arg Gly Ala Gln Gly Pro Pro Gly Ala Thr Gly Phe Pro

1 5 10

<210> 638

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen alpha-1(VII) chain precursor epitope

<400> 638

Gly Thr Leu His Val Val Gln Arg

1 5

<210> 639

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Collagen alpha-1(XVII) chain epitope

<400> 639

Arg Ser Ile Leu Pro Tyr Gly Asp Ser Met Asp Arg Ile Glu Lys Asp
1 5 10 15

Arg Leu Gln Gly Met Ala Pro
20

<210> 640

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Collagen alpha-3(IV) chain epitope

<400> 640

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

<210> 641

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen VII epitope

<400> 641

Ile Ile Trp Arg Ser Thr Gln Gly
1 5

<210> 642

<211> 46

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus collagen, type I, alpha 2 epitope

<400> 642

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

20 25 30

Gly Phe Gln Gly Leu Pro Gly Pro Ala Gly Thr Ala Gly Glu

35 40 45

<210> 643

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen, type II, alpha 1 epitope

<400> 643

Pro Pro Gly Pro Thr Gly Ala Ser Gly

1 5

<210> 644

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen, type II, alpha 1 isoform 1 precursor

epitope

<400> 644

Ala Arg Gly Leu Thr Gly Arg Pro Gly Asp Ala

1 5 10

<210> 645

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens collagen, type II, alpha 1 isoform 2 precursor

epitope

<400> 645

Leu Val Gly Pro Arg Gly Glu Arg Gly Phe Pro

1 5 10

<210> 646

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Complement C1q subcomponent subunit A epitope

<400> 646

Lys Gly Glu Gln Gly Glu Pro Gly Ala

1 5

<210> 647

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Condensin-2 complex subunit D3 epitope

<400> 647

Pro Thr Pro Glu Thr Gly Pro Leu Gln Arg

1 5 10

<210> 648

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Conglutin-7 precursor epitope

<400> 648

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

1 5 10 15

<210> 649

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Periplaneta americana Cr-PII allergen epitope

<400> 649

Ile Arg Ser Trp Phe Gly Leu Pro

1 5

<210> 650

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cochliobolus lunatus Cytochrome c epitope

<400> 650

Glu Asn Pro Lys Lys Tyr Ile Pro Gly Thr Lys

1 5 10

<210> 651

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Rattus norvegicus Cytochrome P450 3A1 epitope

<400> 651

Asp Met Val Leu Asn Glu Thr Leu Arg Leu

1 5 10

<210> 652

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens cytoskeleton-associated protein 5 isoform b epitope

<400> 652

Cys Gln Ala Leu Val Arg Met Leu Ala Lys Lys Pro Gly Trp Lys

1 5 10 15

<210> 653

<211

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Der f 2 epitope

<400> 653

Ile Ala Thr His Ala Lys Ile Arg Asp

1 5

<210> 654

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Der f 7 allergen epitope

<400> 654

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Gly Val Leu

1 5 10 15

<210> 655

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Der p 1 allergen epitope

<400> 655

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

20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val

35 40

<210> 656

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Dermatophagoides pteronyssinus Der p 7 allergen polypeptide

epitope

<400> 656

His Ile Gly Gly Leu Ser Ile Leu Asp Pro Ile Phe Ala Val Leu

1 5 10 15

<210> 657

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Desmoglein-1 epitope

<400> 657

Arg Glu Trp Ile Lys Phe Ala Ala Ala Cys Arg Glu

1 5 10

<210> 658

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Desmoglein-3 precursor epitope

<400> 658

Arg Glu Trp Val Lys Phe Ala Lys Pro Cys Arg Glu

1 5 10

<210> 659

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens desmoglein-3 preproprotein epitope

<400> 659

Ser Gln Glu Pro Ala Gly Thr Pro Met Phe Leu Leu Ser Arg Asn Thr

1 5 10 15

Gly Glu Val Arg Thr Leu Thr Asn Ser Leu Asp Arg Glu Gln

20 25 30

<210> 660

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens desmoplakin epitope

<400> 660

Gly Asn Ser Ser Tyr Ser Tyr Ser Tyr Ser Phe Ser

1 5 10

<210> 661

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens desmoplakin isoform II epitope

<400> 661

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

<210> 662

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens dihydrolipoamide S-acetyltransferase (E2 component of pyruvate dehydrogenase complex), isoform CRA_a epitope

<400> 662

Ala Glu Ile Glu Thr Asp Lys Ala Thr Ile Gly Phe Glu Val Gln Glu

1 5 10 15

Glu Gly

<210> 663

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens DNA topoisomerase 1 epitope

<400> 663

Gly Val Pro Ile Glu Lys Ile Tyr Asn Lys Thr Gln Arg Glu Lys Phe

1 5 10 15

Ala

<210> 664

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens DNA topoisomerase I epitope

<400> 664

Glu Leu Asp Gly Gln Glu Tyr Val Val Glu Phe Asp Phe Leu Gly Lys

1 5 10 15

Asp Ser Ile Arg

20

<210> 665

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens DNA topoisomerase II beta epitope

<400> 665

His Pro Met Leu Pro Asn Tyr Lys Asn Phe Lys Gly Thr Ile Gln Glu

1 5 10 15

Leu Gly Gln Asn

20

<210> 666

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens DNA-directed RNA polymerase II subunit RPB1 epitope

<400> 666

Tyr Ser Pro Thr Ser Pro Ser

1 5

<210> 667

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens E3 ubiquitin-protein ligase TRIM9 isoform 2 epitope

<400> 667

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Arg Gly Ile

35

<210> 668

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Candida albicans Enolase 1 (2-phosphoglycerate dehydratase)

(2-phospho-D-glycerate hydro-lyase) epitope

<400> 668

Gln Ala Ala Asn Asp Ser Tyr Ala Ala Gly Trp Gly Val Met Val Ser
1 5 10 15

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

<210> 669

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens enolase 1 variant epitope

<400> 669

Lys Ile His Ala Arg Glu Ile Phe Asp Ser Arg Gly Asn Pro Thr Val
1 5 10 15

<210> 670

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis ENSP-like protein epitope

<400> 670

Phe Pro Leu Ile Thr Cys Cys Gly Tyr Gly Gly Lys Tyr Asn Phe Ser
1 5 10 15

Val Thr Ala Pro Cys
20

<210> 671

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens envoplakin epitope

<400> 671

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

Ser Lys Ser Pro
20

<210> 672

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Fagopyrum esculentum Fag e 1 epitope

<400> 672

Ala Val Val Leu Lys Ala Gly Asn Glu Gly Leu Glu
1 5 10

<210> 673

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Fas AMA epitope

<400> 673

Cys Val Pro
1

<210> 674

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens FGA protein epitope

<400> 674

Ser Arg Ala Leu Ala Arg Glu Val Asp Leu Lys Asp Tyr Glu Asp Gln
1 5 10 15

Gln Lys

<210> 675

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens FGB protein epitope

<400> 675

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

<210> 676

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrin beta epitope

<400> 676

Ala Asn Lys Tyr Gln Ile Ser Val Asn Lys Tyr Arg Gly Thr Ala Gly

1 5 10 15

Asn Ala Leu

<210> 677

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrinogen alpha chain isoform alpha preproprotein

epitope

<400> 677

Asp Ser Pro Gly Ser Gly Asn Ala Arg Pro Asn Asn Pro Asp Trp

1 5 10 15

<210> 678

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Fibrinogen alpha chain precursor epitope

<400> 678

Phe Leu Ala Glu Gly Gly Gly Val Arg Gly Pro Arg Val Val Glu Arg

1 5 10 15

His

<210> 679

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrinogen alpha chain preproprotein, isoform alpha epitope

<400> 679

Asp His Glu Gly Thr His Ser Thr Lys Arg Gly His Ala Lys Ser Arg

1 5 10 15

Pro Val Arg Gly

20

<210> 680

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrinogen beta chain epitope

<400> 680

Pro Arg Lys Gln Cys Ser Lys Glu Asp Gly Gly Gly Trp Trp Tyr

1 5 10 15

<210> 681

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrinogen beta chain, isoform CRA_d epitope

<400> 681

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

1 5 10 15

Lys

<210> 682

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens fibrinogen beta chain, isoform CRA_i epitope

<400> 682

Glu Glu Ala Pro Ser Leu Arg Pro Ala Pro Pro Pro Ile Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Tyr Arg Ala Arg Pro Ala Lys

20

<210> 683

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Fibronectin precursor epitope

<400> 683

Leu Thr Ser Arg Pro Ala

1 5

<210> 684

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens filaggrin epitope

<400> 684

Asp Ser Gly His Arg Gly Tyr Ser Gly Ser Gln Ala Ser Asp Asn Glu

1 5 10 15

Gly His

<210> 685

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Follistatin-related protein 1 epitope

<400> 685

Leu Lys Phe Val Glu Gln Asn Glu

1 5

<210> 686

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Forkhead box protein E3 epitope

<400> 686

Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Gly Arg Arg

1 5 10

<210> 687

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens GAD65 autoantigen glutamic acid decarboxylase epitope

<400> 687

Ala Pro Ala Met Ile Pro Pro

1 5

<210> 688

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Gamma-gliadin precursor epitope

<400> 688

Leu Gln Pro Gln Gln Pro Phe Pro Gln Gln

1 5 10

<210> 689

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III epitope

<400> 689

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

1 5 10 15

Asp Thr Phe Phe Gly

20

<210> 690

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-III precursor epitope

<400> 690

Gly Val Thr His Asp Gln Leu Asn Asn Phe Arg

1 5 10

<210> 691

<211

> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-IV precursor epitope

<400> 691

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

1 5 10 15

Leu Asp Ala Phe Phe Gly Met

20

<210> 692

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-VI precursor epitope

<400> 692

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 25 30

Lys Pro Arg

35

<210> 693

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chironomus thummi thummi Globin CTT-VIII epitope

<400> 693

Ile Val Gly Phe Phe Ser Glu Val Ile Gly Leu Ile Gly Asn Pro Glu

1 5 10 15

Asn Arg Pro Ala Leu Lys Thr Leu Ile Asp Gly Leu Ala Ser Ser His

20 25 30

Lys Ala Arg

35

<210> 694

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Glucan endo-1,3-beta-glucosidase, basic vacuolar isoform epitope

<400> 694

Ala Trp Leu Ala Gln Phe Val Leu Pro

1 5

<210> 695

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glutamate decarboxylase epitope

<400> 695

Phe Arg Glu Arg Gln Ser Ser Lys Asn Leu Leu Ser Cys Glu Asn Ser

1 5 10 15

Asp Arg Asp Ala

20

<210> 696

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 1 epitope

<400> 696

Met Ala Ser Ser Thr Pro Ser Ser Ser Ala Thr Ser Ser Asn Ala Gly

1 5 10 15

Ala Asp Pro Asn

20

<210> 697

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Glutamate decarboxylase 2 epitope

<400> 697

Pro Gly Ser Gly Phe Trp Ser Phe Gly Ser Glu Asp Gly Ser Gly Asp

1 5 10 15

Ser Glu Asn

<210> 698

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glutamate receptor, ionotropic, N-methyl D-aspartate 2A epitope

<400> 698

Ser Val Ser Tyr Asp Asp Trp Asp Tyr Ser Leu Glu Ala Arg Val

1 5 10 15

<210> 699

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens glutathione peroxidase-GI epitope

<400> 699

Asn Glu His Pro Val Phe Ala Tyr Leu Lys Asp Lys Leu Pro

1 5 10

<210> 700

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Glutenin, high molecular weight subunit DX5 epitope

<400> 700

Ala Gln Gly Gln Gln Pro Gly Gln Gly Gln Gln Gly Gln Gln

1 5 10

<210

> 701

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Glutenin, high molecular weight subunit DX5 precursor epitope

<400> 701

Gln Gln Pro Gly Gln

1 5

<210> 702

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Glutenin, low molecular weight subunit precursor epitope

<400> 702

Gln Gln Gln Pro Pro

1 5

<210> 703

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Phaseolus vulgaris Glycine-rich cell wall structural protein 1.8
precursor epitope

<400> 703

Gly Gly Tyr Gly Asp Gly Gly Ala His Gly Gly Gly Tyr Gly Gly
1 5 10 15

<210> 704

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea Glycinin epitope

<400> 704

Ala Leu Ser Arg Leu Val Leu Arg Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15

<210> 705

<211
> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max Glycinin G1 precursor epitope

<400> 705

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

<210> 706

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max Glycinin G2 precursor epitope

<400> 706

Ala Leu Ser Arg Cys Thr Leu Asn Arg Asn Ala Leu Arg Arg Pro
1 5 10 15

<210> 707

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Holcus lanatus group V allergen epitope

<400> 707

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

1 5 10 15

<210> 708

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Gu protein epitope

<400> 708

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

Pro Glu Pro Asp Cys Asn

35

<210> 709

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens H1 histone family, member 0 epitope

<400> 709

Lys Glu Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Lys Pro Lys

1 5 10 15

Lys

<210> 710

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens heat shock 60kDa protein 1 (chaperonin) epitope

<400> 710

Ala Tyr Ala Lys Asp Val Lys Phe Gly Ala Asp Ala

1 5 10

<210> 711

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Heat shock protein HSP 90-beta epitope

<400> 711

Gly Leu Glu Leu Pro Glu

1 5

<210> 712

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens high mobility group protein 17 epitope

<400> 712

Lys Lys Ala Pro Ala Lys Lys Gly Glu Lys Val Pro Lys Gly Lys

1 5 10 15

<210> 713

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens High mobility group protein B1 epitope

<400> 713

Ala Lys Gly Lys Pro Asp Ala Ala Lys Lys Gly Val Val Lys Ala Glu

1 5 10 15

Lys Ser Lys Lys Lys Lys

20

<210> 714

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens high-mobility group box 2 epitope

<400> 714

Phe Glu Asp Met Ala Lys Ser Asp Lys Ala Arg Tyr Asp Arg Glu

1 5 10 15

<210> 715

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens histidyl-tRNA synthetase, cytoplasmic epitope

<400> 715

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

Glu Val Ala Lys Leu Leu Lys Leu Lys Ala Gln

35 40

<210> 716

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Histone H1.4 epitope

<400> 716

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

1 5 10 15

<210> 717

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens histone H1b epitope

<400> 717

Lys Pro Lys Ala Ala Lys Pro Lys Lys Ala Ala Ala Lys Lys Lys

1 5 10 15

<210> 718

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Histone H2A.Z epitope

<400> 718

Gly Lys Ala Lys Thr Lys Ala Val Ser Arg Ser Gln Arg Ala Gly Leu

1 5 10 15

Gln Phe Pro Val

20

<210> 719

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens histone H3 epitope

<400> 719

Leu Pro Phe Gln Arg Leu Val Arg Glu Ile Ala Gln Asp Phe Lys

1 5 10 15

<210> 720

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Histone H3-like centromeric protein A epitope

<400> 720

Lys Pro Glu Ala Pro Arg Arg Arg Ser Pro

1 5 10

<210> 721

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA class I histocompatibility antigen, B-27 alpha chain precursor epitope

<400> 721

Lys Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg

1 5

<210> 722

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-B27 epitope

<400> 722

Ala Lys Ala Gln Thr Asp Arg Glu Asp Leu Arg Thr Leu Leu Arg Tyr

1 5 10 15

<210> 723

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HLA-DR3 epitope

<400> 723

Arg Pro Asp Ala Glu Tyr Trp Asn Ser Gln Lys Asp Leu Leu Glu Gln

1 5 10 15

Lys Arg Gly Arg

20

<210> 724

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HMG-17 epitope

<400> 724

Asp Gly Lys Ala Lys Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala

1 5 10 15

<210> 725

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens HNRNPA2B1 protein epitope

<400> 725

Glu Thr Thr Glu Glu Ser Leu Arg Asn Tyr Tyr Glu Gln

1 5 10

<210> 726

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens hypothetical protein epitope

<400> 726

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

20 25 30

Ala Gln Gly

35

<210> 727

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Oryza sativa Japonica Group hypothetical protein epitope

<400> 727

Ala Phe Asn His Phe Gly Ile Gln Leu Val Gln Arg

1 5 10

<210> 728

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig alpha-1 chain C region epitope

<400> 728

Pro Val Pro Ser Thr Pro Pro Thr Pro Ser Pro Ser Thr Pro Pro Thr

1 5 10 15

Pro Ser Pro Ser

20

<210> 729

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig gamma-1 chain C region epitope

<400> 729

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

1 5

<210> 730

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig gamma-3 chain C region epitope

<400> 730

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

1 5

<210> 731

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig heavy chain V-III region (ART) epitope

<400> 731

Cys Ser Val Met His Glu Gly

1 5

<210> 732

<211> 16

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig lambda chain V-II region MGC epitope

<400> 732

Ser Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr

1 5 10 15

<210> 733

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ig L-chain V-region epitope

<400> 733

Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe

1 5

<210> 734

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Homo sapiens Immunoglobulin heavy chain epitope

<400> 734

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu

1 5

<210> 735

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens immunoglobulin light chain epitope

<400> 735

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

1 5 10 15

<210> 736

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens immunoglobulin light chain variable region epitope

<400> 736

Ala Gly Glu Lys Val Thr Met

1 5

<210> 737

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Insulin precursor epitope

<400> 737

Thr Ser Ile

1

<210> 738

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Integrin alpha-6 epitope

<400> 738

Leu Lys Arg Asp Met Lys Ser Ala His Leu Leu Pro Glu His

1 5 10

<210> 739

<211> 18

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Integrin beta-3 precursor epitope

<400> 739

Cys Ala Pro Glu Ser Ile Glu Phe Pro Val Ser Glu Ala Arg Val Leu

1 5 10 15

Glu Asp

<210> 740

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens interferon alpha 2 epitope

<400> 740

Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu Gly Ser Arg Arg Thr

1 5 10

<210> 741

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens interferon alpha A epitope

<400> 741

Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe Gln Arg Ile

1 5 10

<210> 742

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens interferon beta precursor epitope

<400> 742

His Leu Lys Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr

1 5 10

<210> 743

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens interferon-alpha 2 epitope

<400> 743

Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser Leu Phe Ser

1 5 10

<210> 744

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Islet amyloid polypeptide precursor epitope

<400> 744

Met Gly Ile Leu Lys Leu Gln Val Phe Leu Ile Val Leu Ser Val Ala

1 5 10 15

Leu Asn His Leu Lys Ala Thr Pro Ile Glu Ser His Gln Val Glu Lys

20 25 30

Arg Lys Cys Asn Thr

35

<210> 745

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Kappa-casein precursor epitope

<400> 745

Ala Lys Tyr Ile Pro Ile Gln Tyr Val Leu Ser Arg Tyr Pro

1 5 10

<210> 746

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ku antigen epitope

<400> 746

Arg Gly Asp Gly Pro Phe Arg Leu Gly Gly

1 5 10

<210> 747

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens leukotriene B4 receptor 2 epitope

<400> 747

Gly Arg Gly Asn Gly Asp Pro Gly Gly Gly Met Glu Lys Asp Gly

1 5 10 15

<210> 748

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens liver histone H1e epitope

<400> 748

Ile Lys Lys Val Ala Thr Pro Lys Lys Ala Ser Pro Lys Lys

1 5 10

<210> 749

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Lupus La protein epitope

<400> 749

Ala Gln Pro Gly Ser Gly Lys Gly Lys Val Gln Phe Gln Gly Lys Lys

1 5 10 15

Thr Lys Phe Ala Ser Asp Asp

20

<210> 750

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens lymphocyte activation gene 3 protein precursor epitope

<400> 750

Gly Pro Pro Ala Ala Ala Pro Gly His Pro Leu Ala Pro Gly Pro His

1 5 10 15

Pro Ala Ala Pro Ser Ser Trp Gly Pro Arg Pro Arg Arg Tyr

20 25 30

<210> 751

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens m3 muscarinic cholinergic receptor epitope

<400> 751

Glu Pro Thr Ile Thr Phe Gly Thr Ala Ile

1 5 10

<210> 752

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Alternaria alternata Major allergen Alt a 1 precursor epitope

<400> 752

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

Phe Tyr Gly Arg
20

<210> 753

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anisakis simplex Major allergen Ani s 1 epitope

<400> 753

Cys Lys Met Pro Asp Arg Gly Ala Cys Ala Leu Gly Lys Lys Pro
1 5 10 15

<210> 754

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Major allergen Asp f 1 epitope

<400> 754

Leu Asn Pro Lys Thr Asn Lys Trp Glu Asp Lys Arg Tyr
1 5 10

<210> 755

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Major allergen Asp f 2 epitope

<400> 755

Ala His Ile Leu Arg Trp Gly Asn Glu Ser
1 5 10

<210> 756

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus major allergen beta-lactoglobulin epitope

<400> 756

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

<210> 757

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 1 precursor epitope

<400> 757

Asp Ala Lys Met Thr Glu Glu Asp Lys Glu Asn Ala Leu Ser
1 5 10

<210> 758

<211> 14

<212> PRT

<213>

Artificial Sequence

<220><223> Felis catus Major allergen I polypeptide chain 2 precursor epitope

<400> 758

Glu Pro Glu Arg Thr Ala Met Lys Lys Ile Gln Asp Cys Tyr
1 5 10

<210> 759

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Felis catus major allergen I, polypeptide chain 1 epitope

<400> 759

Leu Leu Asp Lys Ile Tyr Thr Ser Pro Leu Cys

1 5 10

<210> 760

<211> 29

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Turbo cornutus major allergen Tur c1 - Turbo cornutus epitope

<400> 760

Leu Glu Asp Glu Leu Leu Ala Glu Lys Glu Lys Tyr Lys Ala Ile Ser

1 5 10 15

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

20 25

<210> 761

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus major house dust allergen epitope

<400> 761

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

<210> 762

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Major latex allergen Hev b 5 epitope

<400> 762

Ala Pro Pro Ala Ser Glu Gln Glu Thr

1 5

<210> 763

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Major mite fecal allergen Der p 1

epitope

<400> 763

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
20 25 30

Ala Leu Ala Gln Pro Gln Arg Tyr Cys Arg His
35 40

<210> 764

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Major pollen allergen epitope

<400> 764

Phe Thr Glu Val Gly Tyr Thr Arg Ala Glu Gly Leu
1 5 10

<210> 765

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Major pollen allergen Bet v 1-A epitope

<400> 765

Asp Gly Asp Asn Leu Phe Pro Lys Val Ala
1 5 10

<210> 766

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Chamaecyparis obtusa Major pollen allergen Cha o 1 precursor

epitope

<400> 766

Trp Arg Ser Thr Gln Asp Ser Phe Asn Asn Gly

1 5 10

<210> 767

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Corylus avellana Major pollen allergen Cor a 1 epitope

<400> 767

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

1 5 10 15

Leu

<210> 768

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Holcus lanatus Major pollen allergen Hol l 1 precursor epitope

<400> 768

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

20 25

<210> 769

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juniperus ashei Major pollen allergen Jun a 1 precursor epitope

<400> 769

Ala Phe Asn Gln Phe Gly Pro Asn Ala Gly Gln Arg

1 5 10

<210> 770

<211

> 34

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea major pollen allergen Ole e 1 epitope

<400> 770

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

Val Asn

<210> 771

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Malus x domestica mal d 3 epitope

<400> 771

Arg Thr Thr Ala Asp Arg Gln Thr Ala
1 5

<210> 772

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MBP protein epitope

<400> 772

Glu Asn Pro Val Val His Phe Phe Lys Asn Ile Val Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 773

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens melanin-concentrating hormone receptor 1, isoform CRA_a epitope

<400

> 773

Ala Glu His Ala Ser Arg Met Ser Val Leu Arg Ala Lys Pro Met Ser

1 5 10 15

Asn Ser Gln Arg Leu Leu Leu Leu Ser Pro Gly Ser Pro Pro

20 25 30

<210> 774

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Melanocyte protein Pmel 17 precursor epitope

<400> 774

Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Val Gly Thr Thr Pro Gly Gln Ala Pro

1 5 10 15

<210> 775

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MHC classII HLA-DRB1 epitope

<400> 775

Glu Gln Arg Arg Ala Ala

1 5

<210> 776

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens MHC HLA-DR1-beta epitope

<400> 776

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

<210> 777

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Blomia tropicalis Mite allergen Blo t 5 epitope

<400> 777

Glu Glu Ala Gln Thr Leu Ser Lys Ile Leu Leu Lys Asp Leu Lys Glu

1 5 10 15

<210> 778

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides farinae Mite group 2 allergen Der f 2 precursor epitope

<400> 778

Asp Pro Cys Ile Ile

1 5

<210> 779

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Mite group 2 allergen Der p 2 precursor epitope

<400> 779

Asp Gln Val Asp Val Lys Asp Cys Ala Asn His Glu Ile Lys Lys

1 5 10 15

<210> 780

<211> 33

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lepidoglyphus destructor Mite group 2 allergen Lep d 2 precursor epitope

<400> 780

Ala Ala Asn Gln Asp Thr Ala Lys Val Thr Ile Lys Val Leu Ala Lys

1 5 10 15

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

20 25 30

Lys

<210> 781

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum monomeric alpha-amylase inhibitor epitope

<400> 781

Ala Ala Ser Val Pro Glu

1 5

<210> 782

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Muscarinic acetylcholine receptor M1 epitope

<400> 782

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

1 5 10 15

Gln Phe Leu Ser Gln

20

<210> 783

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin associated glycoprotein epitope

<400> 783

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

1 5 10 15

Lys

<210> 784

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin basic protein epitope

<400> 784

Ile Val Thr Pro Arg Thr Pro Pro Pro Ser Gln Gly Lys

1 5 10

<210> 785

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin oligodendrocyte glycoprotein epitope

<400> 785

Ala Leu Val Gly Asp Glu Val Glu Leu Pro Cys Arg Ile Ser Pro Gly

1 5 10 15

Lys Asn Ala Thr Gly Met Glu Leu Gly Trp

20 25

<210> 786

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin oligodendrocyte glycoprotein isoform alpha6 precursor epitope

<400> 786

His Arg Thr Phe Glu

1 5

<210> 787

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens myelin proteolipid protein epitope

<400> 787

Ala Asp Ala Arg Met

1 5

<210> 788

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin-associated glycoprotein precursor epitope

<400> 788

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

<210> 789

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myelin-oligodendrocyte glycoprotein precursor epitope

<400> 789

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

20 25

<210> 790

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myeloblastin precursor epitope

<400> 790

Ala His Arg Pro Pro Ser Pro Ala

1 5

<210> 791

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myeloperoxidase epitope

<400> 791

Gly Ser Ala Ser Pro Met Glu Leu Leu Ser

1 5 10

<210> 792

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Myosin-11 epitope

<400> 792

Ala Leu Lys Thr Glu Leu Glu Asp Thr Leu Asp Ser Thr Ala Thr Gln

1 5 10 15

Gln Glu Leu Arg

20

<210> 793

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Neurofilament heavy polypeptide (NF-H)
(Neurofilament triplet H protein) (200 kDa neurofilament protein)
epitope

<400> 793

Ala Lys Ser Pro Glu Lys Ala Lys

1 5

<210> 794

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens nicotinic acetylcholine receptor alpha subunit|AChR
alpha subunit epitope

<400> 794

Glu Val Asn Gln Ile Val Thr Thr Asn Val Arg Leu Lys Gln Gln Trp

1 5 10 15

<210> 795

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Non-histone chromosomal protein HMG-17 epitope

<400> 795

Val Lys Asp Glu Pro Gln Arg Arg Ser Ala

1 5 10

<210> 796

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus armeniaca Non-specific lipid-transfer protein 1 epitope

<400> 796

Val Asn Pro Asn Asn Ala Ala Ala Leu

1 5

<210> 797

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus armeniaca Non-specific lipid-transfer protein 1 (LTP 1)
(Major allergen Pru ar 3) epitope

<400> 797

Leu Ala Arg Thr Thr Pro Asp Arg Arg Thr Ala Cys Asn Cys Leu

1 5 10 15

<210> 798

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus domestica Non-specific lipid-transfer protein 1 (LTP 1)
(Major allergen Pru d 3) epitope

<400> 798

Leu Ala Arg Thr Thr Ala Asp Arg Arg Ala Ala Cys Asn Cys Leu Lys

1 5 10 15

Gln Leu

<210> 799

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Malus x domestica Non-specific lipid-transfer protein precursor

(LTP) (Allergen Mal d 3) epitope

<400> 799

Ala Asp Arg Gln Thr Ala Cys Asn Cys Leu Lys Asn Leu Ala Gly

1 5 10 15

<210> 800

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens NR2 subunit NMDA receptor epitope

<400> 800

Asp Trp Glu Tyr Ser Val Trp Leu Ser Asn

1 5 10

<210> 801

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens nuclear autoantigen Sp-100 isoform 1 epitope

<400> 801

Glu Val Phe Ile Ser Ala Pro Arg

1 5

<210> 802

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Ole e 1 protein epitope

<400> 802

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His

1 5 10

<210> 803

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Olea europaea Ole e 1.0102 protein epitope

<400> 803

Glu Asp Val Pro Gln Pro Pro Val Ser Gln Phe His Ile Gln Gly Gln

1 5 10 15

Val Tyr Cys Asp Thr Cys Arg Ala Gly

20 25

<210> 804

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Omega gliadin storage protein epitope

<400> 804

Gln Gln Pro Gln Gln Ser Phe Pro Gln Gln

1 5 10

<210> 805

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum omega-5 gliadin epitope

<400> 805

Gln Gln Phe His Gln Gln Gln

1 5

<210> 806

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Oryzin precursor epitope

<400> 806

Ala Ser Asn Thr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Asn Ala Leu Thr Val Ala
1 5 10 15

Ala Ile Asn Lys Ser Asn Ala Arg Ala Ser Phe Ser Asn Tyr Gly Ser
20 25 30

Val Val Asp
35

<210> 807

<211
> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovalbumin epitope

<400> 807

Cys Phe Asp Val Phe Lys Glu Leu Lys
1 5

<210> 808

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid epitope

<400> 808

Cys Asn Phe Cys Asn Ala Val Val Glu Ser
1 5 10

<210> 809

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Ovomucoid precursor epitope

<400> 809

Ala Glu Val Asp Cys Ser Arg Phe Pro Asn Ala Thr Asp Lys
1 5 10

<210> 810

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max P34 probable thiol protease precursor epitope

<400> 810

Ala Ser Trp Asp Trp Arg Lys Lys Gly Val

1 5 10

<210> 811

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max P34 probable thiol protease precursor; Gly m 1
epitope

<400> 811

Pro Gln Glu Phe Ser Lys Lys Thr Tyr Gln

1 5 10

<210> 812

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens p70 autoantigen epitope

<400> 812

Glu Ala Leu Thr Lys His Phe Gln Asp

1 5

<210> 813

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens PADI-H protein epitope

<400> 813

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

1 5 10 15

Tyr Gly Pro Lys

20

<210> 814

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Parietaria judaica Par j epitope

<400> 814

Gly Thr Ser Ser Cys Arg Leu Val Pro

1 5

<210> 815

<211> 47

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Blomia tropicalis Paramyosin epitope

<400> 815

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

Arg Arg Ile His Glu Gln Glu Ile Glu Ile Lys Arg Leu Glu Asn

35 40 45

<210> 816

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gadus morhua callarias Parvalbumin beta epitope

<400> 816

Ala Ala Glu Ala Ala Cys Phe Lys

1 5

<210> 817

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Salmo salar parvalbumin like 1 epitope

<400> 817

Ala Asp Ile Lys Thr Ala Leu Glu Ala Arg Lys Ala Ala Asp Thr

1 5 10 15

<210> 818

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juniperus ashei Pathogenesis-related protein precursor epitope

<400> 818

Ala Asp Ile Asn Ala Val Cys Pro Ser Glu Leu Lys

1 5 10

<210> 819

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Nicotiana tabacum Pectate lyase epitope

<400> 819

Ala Tyr Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Asp Gln Arg

1 5 10

<210> 820

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Musa acuminata AAA Group pectate lyase 2 epitope

<400> 820

Ala Phe Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg

1 5 10

<210> 821

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Farfantepenaeus aztecus Pen a 1 allergen epitope

<400> 821

Ala Asn Ile Gln Leu Val Glu Lys Asp Lys Ala Leu Ser Asn Ala

1 5 10 15

<210> 822

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Dermatophagoides pteronyssinus Peptidase 1 precursor (Major mite fecal allergen Der p 1) (Allergen Der p I) epitope

<400> 822

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 Val Asn Lys Ile Arg Glu

20 25 30

Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val

35 40

<210> 823

<211> 3

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens pericentriolar material 1 protein epitope

<400> 823

Lys Asp Cys

1

<210> 824

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Periplakin epitope

<400> 824

Ile His Asp Arg Lys Ser Gly Lys Lys Phe Ser Ile Glu Glu Ala Leu

1 5 10 15

Gln Ser Gly Arg

20

<210> 825

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Apis mellifera Phospholipase A2 precursor epitope

<400> 825

Leu Ile Asp Thr Lys Cys Tyr Lys Leu Glu His Pro Val Thr Gly Cys
1 5 10 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

<210> 826

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Myrmecia pilosula Pilosulin-1 precursor (Major allergen Myr p 1)
(Myr p I) epitope

<400> 826

Lys Glu Ala Ile Pro Met Ala Val Glu Met Ala Lys Ser Gln
1 5 10

<210> 827

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens plasma protease C1 inhibitor precursor epitope

<400> 827

Ala Ser Ala Ile Ser Val Ala Arg
1 5

<210> 828

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens platelet glycoprotein IIIa epitope

<400> 828

Arg Ala Arg Ala Lys Trp

1 5

<210> 829

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens plexin domain containing 1, isoform CRA_b epitope

<400> 829

Asn Cys Ser Trp Cys His Val Leu Gln Arg Cys Ser

1 5 10

<210> 830

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens PM/Scl 100kD nucleolar protein epitope

<400> 830

Cys Ile Ala Ala Lys Lys Ile Lys Gln Ser Val Gly Asn Lys Ser

1 5 10 15

<210> 831

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula Polcalcin Bet v 4 epitope

<400> 831

Phe Gly Arg Ala Asn Arg Gly Leu

1 5

<210> 832

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Polcalcin Phl p 7 (Calcium-binding pollen

allergen Phl p 7) (P7) epitope

<400> 832

Ala Asp Asp Met Glu Arg Ile Phe Lys Arg Phe Asp Thr Asn Gly Asp

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Thr Ser Ala

35

<210> 833

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne pollen allergen epitope

<400> 833

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

20 25

<210> 834

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 1.4 epitope

<400> 834

Ala Phe Asn Lys Phe Thr Asp Asn Val Asp Gln Arg

1 5 10

<210> 835

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia Pollen allergen Amb a 2 precursor epitope

<400> 835

Met Pro Arg Cys Arg Phe Gly Phe

1 5

<210> 836

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Ambrosia artemisiifolia var. elatior Pollen allergen Amb a 3 epitope

<400> 836

Cys Asp Ile Lys Asp Pro Ile Arg Leu Glu Pro Gly Gly Pro Asp

1 5 10 15

<210> 837

<211> 31

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Betula pendula pollen allergen Bet v 1 epitope

<400> 837

Lys Ala Glu Gln Val Lys Ala Ser Lys Glu Met Gly Glu Thr Leu Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

<210> 838

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Poa pratensis Pollen allergen KBG 60 precursor epitope

<400> 838

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

<210> 839

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 2-A (Lol p II-A) epitope

<400> 839

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

Lys Val Gly Thr Thr Tyr Lys Pro Glu
20 25

<210> 840

<211> 27

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p 3 (Lol p III) epitope

<400> 840

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 25

<210> 841

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Lolium perenne Pollen allergen Lol p VA precursor epitope

<400> 841

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

<210> 842

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense Pollen allergen Phl p 1 precursor epitope

<400> 842

Ala Pro Tyr His Phe Asp Leu Ser Gly His Ala Phe Gly Ala Met

1 5 10 15

<210> 843

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Zea mays pollen allergen Phl p 11 epitope

<400> 843

Arg Asp Arg Ala Arg Val Pro Leu

1 5

<210> 844

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Phleum pratense pollen allergen Phl pI epitope

<400> 844

Ile Pro Lys Val Pro Pro Gly Pro Asn Ile Thr Ala

1 5 10

<210> 845

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Polygalacturonase precursor epitope

<400> 845

Gly Gln Cys Lys Trp Val Asn Gly Arg Glu Ile Cys Asn Asp Arg Asp

1 5 10 15

Arg Pro Thr Ala

20

<210> 846

<211

> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Parietaria judaica Probable non-specific lipid-transfer protein

epitope

<400> 846

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

Phe Val Gln Gly Lys Glu Lys Glu Pro Ser Lys Gly Cys Cys
20 25 30

<210> 847

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Parietaria judaica Probable non-specific lipid-transfer protein 2

epitope

<400> 847

Ala Glu Val Pro Lys Lys Cys Asp Ile Lys
1 5 10

<210> 848

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Parietaria judaica Probable non-specific lipid-transfer protein 2

precursor epitope

<400> 848

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
20 25 30

<210> 849

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Solanum lycopersicum Probable pectate lyase P59 epitope

<400> 849

Ala Phe Asn His Phe Gly Lys Arg Leu Ile Gln Arg

1 5 10

<210> 850

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens profilaggrin epitope

<400> 850

Gly Gly Gln Gly Ser Arg His Gln Gln Ala Arg

1 5 10

<210> 851

<211> 10

<212> PRT

<213

> Artificial Sequence

<220><223> Cucumis melo profilin epitope

<400> 851

Ala Phe Arg Leu Glu Glu Ile Ala Ala Ile

1 5 10

<210> 852

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Glycine max Profilin-1 epitope

<400> 852

Trp Ala Gln Ser Thr Asp Phe Pro Gln Phe Lys Pro Glu Glu Ile Thr

1 5 10 15

Ala Ile Met Asn Asp Phe Asn Glu Pro Gly Ser Leu Ala Pro Thr Gly

20 25 30

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

<210> 853

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Pro-hevein precursor epitope

<400> 853

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

20 25 30

Pro Asp His Asn Cys Gln Ser Asn Cys Lys Asp

35 40

<210> 854

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Proliferating cell nuclear antigen epitope

<400> 854

Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu Asp Glu Glu Gly Ser

1 5 10 15

<210> 855

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Proline-rich transmembrane protein 2 epitope

<400> 855

His Ser Glu Ala Glu Thr Gly Pro Pro

1 5

<210> 856

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proteasome (prosome, macropain) activator subunit 3
(PA28 gamma; Ki), isoform CRA_a epitope

<400> 856

Leu Asp Gly Pro Thr Tyr Lys Arg Arg Leu Asp Glu Cys Glu Glu

1 5 10 15

<210> 857

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens protein tyrosine phosphatase-like autoantigen

epitope

<400> 857

Gly Ala His Gly Asp Thr Thr Pro Glu Tyr Gln Asp Leu

1 5 10

<210> 858

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens protein-arginine deiminase type-4 epitope

<400> 858

Ala Phe Phe Pro Asn Met Val Asn Met Leu Val Leu Gly Lys His Leu

1 5 10 15

Gly Ile Pro Lys

20

<210> 859

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens proteinase 3 epitope

<400> 859

Cys Ala Thr Arg Leu Phe Pro Asp Phe Phe Thr Arg Val Ala Leu

1 5 10 15

<210> 860

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus persica pru p 1 epitope

<400> 860

Gly Lys Cys Gly Val Ser Ile Pro Tyr Lys

1 5 10

<210> 861

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus dulcis prunin 1 precursor epitope

<400> 861

Glu Glu Ser Gln Gln Ser Ser Gln Gln Gly Arg Gln Gln Glu Gln

1 5 10 15

<210> 862

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Prunus dulcis prunin 2 precursor epitope

<400> 862

Asp Ser Gln Pro Gln Gln Phe Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

1 5 10 15

<210> 863

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hesperocyparis arizonica putative allergen Cup a 1 epitope

<400> 863

Trp Arg Phe Thr Arg Asp Ala Phe Thr Asn Gly

1 5 10

<210> 864

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Putative HTLV-1-related endogenous sequence (p25)

epitope

<400> 864

Pro Thr Arg Ala Pro Ser Gly Pro Arg Pro Pro

1 5 10

<210> 865

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Putative small nuclear ribonucleoprotein polypeptide

E-like protein 1 epitope

<400> 865

Glu Ile His Ser Lys Thr Lys Ser

1 5

<210> 866

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Receptor tyrosine-protein kinase erbB-2 precursor

epitope

<400> 866

Pro Glu Ser Phe Asp Gly Asp Pro Ala Ser Asn Thr Ala Pro Leu Gln

1 5 10 15

Pro Glu

<210> 867

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Homo sapiens Receptor-type tyrosine-protein phosphatase-like N

precursor epitope

<400> 867

Lys Glu Arg Leu Ala Ala Leu Gly Pro Glu Gly Ala His

1 5 10

<210> 868

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens recombinant IgG2 heavy chain epitope

<400> 868

Glu Pro Gln Val Val Thr Leu Pro Pro Ser Arg

1 5 10

<210> 869

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Replication protein A 32 kDa subunit epitope

<400> 869

Arg Ser Phe Gln Asn Lys Lys Ser Leu Val Ala Phe Lys Ile Met Pro

1 5 10 15

Leu Glu Asp Met

20

<210> 870

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Ribonuclease mitogillin precursor epitope

<400> 870

Phe Pro Thr Phe Pro Asp Gly His Asp Tyr

1 5 10

<210> 871

<211

> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ribosomal protein L7 epitope

<400> 871

Glu Leu Lys Ile Lys Arg Leu Arg Lys Lys Phe Ala Gln Lys Met Leu

1 5 10 15

Arg Lys Ala Arg Arg Lys Leu

20

<210> 872

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens ribosomal protein P2 epitope

<400> 872

Ser Glu Glu Ser Asp Asp Asp Met Gly Phe Gly Leu Phe Asp

1 5 10

<210> 873

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Mangifera indica ripening-related pectate lyase epitope

<400> 873

Ala Tyr Asn His Phe Gly Glu Gly Leu Ile Gln Arg

1 5 10

<210> 874

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens RNA binding protein, autoantigenic (hnRNP-associated with lethal yellow homolog (mouse)), isoform CRA_c epitope

<400> 874

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

20

<210> 875

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Ro ribonucleoprotein epitope

<400> 875

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

20

<210> 876

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Rubber elongation factor protein epitope

<400> 876

Ala Glu Asp Glu Asp Asn Gln Gln Gly Gln

1 5 10

<210> 877

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens S-arrestin epitope

<400> 877

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

1 5 10

<210> 878

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juglans regia seed storage protein epitope

<400> 878

Asp Asp Asn Gly Leu Glu Glu Thr Ile Cys Thr Leu Arg Leu Arg

1 5 10 15

<210> 879

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Arachis hypogaea seed storage protein SSP2 epitope

<400> 879

Cys Gly Leu Arg Ala Pro Gln Arg Cys Asp Leu Asp Val Glu Ser

1 5 10 15

<210> 880

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus serine (or cysteine) proteinase inhibitor, clade B (ovalbumin), member 3 epitope

<400> 880

Arg Pro Asn Ala Thr Tyr Ser Leu

1 5

<210> 881

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Gallus gallus Serum albumin epitope

<400> 881

Gln Ser Arg Ala Thr Leu Gly Ile

1 5

<210> 882

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Bos taurus Serum albumin precursor epitope

<400> 882

Asp Asp Ser Pro Asp Leu Pro Lys Leu Lys Pro Asp Pro Asn Thr Leu

1 5 10 15

Cys

<210> 883

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein epitope

<400> 883

Pro Pro Pro Gly Ile Arg Gly Pro

1 5

<210> 884

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein B' epitope

<400> 884

Pro Pro Pro Gly Met Arg Gly Pro

1 5

<210> 885

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein D1 polypeptide epitope

<400> 885

Lys Met Thr Leu Lys Asn Arg Glu Pro Val Gln Leu Glu Thr Leu Ser

1 5 10 15

Ile Arg Gly Asn Arg Ile Arg Tyr

20

<210> 886

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein D2 isoform 1 epitope

<400> 886

Gly Lys Lys Lys Ser Lys Pro Val Asn Lys Asp Arg Tyr Ile Ser Lys

1 5 10 15

Met Phe Leu Arg Gly Asp Ser

20

<210> 887

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein F epitope

<400> 887

Glu Glu Glu Glu Asp Gly Glu Met

1 5

<210> 888

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein G epitope

<400> 888

Trp Ser Lys Ala His Pro Pro Glu

1 5

<210> 889

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide A epitope

<400> 889

Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys

1 5

<210> 890

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide B epitope

<400> 890

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro

1 5

<210

> 891

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide B/B' isoform B epitope

<400> 891

Met Gly Arg Gly Ala Pro Pro Pro Gly Met Met Gly

1 5 10

<210> 892

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide C, isoform CRA_b epitope

<400> 892

Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro

1 5

<210> 893

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide D3 epitope

<400> 893

Ala Ala Arg Gly Arg Gly Arg Gly Met Gly Arg Gly Asn Ile Phe

1 5 10 15

<210> 894

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens small nuclear ribonucleoprotein polypeptide N variant epitope

<400> 894

Val Gly Arg Ala Thr Pro Pro Pro Gly Ile Met Ala

1 5 10

<210> 895

<211> 23

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Small nuclear ribonucleoprotein Sm D1 epitope

<400> 895

Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg Gly Arg

1 5 10 15

Gly Arg Gly Gly Pro Arg Arg

20

<210> 896

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Small nuclear ribonucleoprotein Sm D2 epitope

<400> 896

Glu Glu Leu Gln Lys Arg Glu Glu

1 5

<210> 897

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Small nuclear ribonucleoprotein-associated proteins B and B' epitope

<400> 897

Arg Gly Val Gly Gly Pro Ser Gln

1 5

<210> 898

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Hevea brasiliensis Small rubber particle protein epitope

<400> 898

Ala Glu Glu Val Glu Glu Glu Arg Leu Lys

1 5 10

<210> 899

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Smoothelin epitope

<400> 899

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

<210> 900

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens snRNP polypeptide B epitope

<400> 900

Pro Pro Gly Met Arg Pro Pro Met Gly Pro Met Gly Ile Pro Pro

1 5 10 15

<210> 901

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens spectrin, alpha, non-erythrocytic 1 (alpha-fodrin),

isoform CRA_e epitope

<400> 901

Phe Gln Phe Phe Gln Arg Asp Ala Glu Glu Leu Glu Lys Trp

1 5 10

<210> 902

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens steroid 17-alpha-hydroxylase/17,20 lyase epitope

<400> 902

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

20 25 30

Ala Trp Arg Glu Ala Gln Ala Glu Gly Ser Thr

35 40

<210> 903

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Sucrase-isomaltase, intestinal epitope

<400> 903

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

1 5 10 15

<210> 904

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Cryptomeria japonica Sugi basic protein precursor epitope

<400> 904

Asp Ala Leu Thr Leu Arg Thr Ala Thr Asn Ile Trp

1 5 10

<210> 905

<211> 48

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Aspergillus fumigatus Superoxide dismutase epitope

<400

> 905

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

Tyr Val Asn Gly Leu Asn Ala Ala Leu Glu Ala Gln Lys Lys Ala Ala
35 40 45

<210> 906

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T cell receptor beta variable 20 epitope

<400> 906

Arg Ser Leu Asp Phe Gln Ala Thr Thr Met Phe
1 5 10

<210> 907

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T cell receptor beta variable 5 epitope

<400> 907

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

Glu Arg

<210> 908

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Tax1-binding protein 1 epitope

<400> 908

Glu Phe Lys Lys Arg Phe Ser Asp Ala Thr Ser Lys Ala His Gln

1 5 10 15

<210> 909

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T-cell receptor beta chain epitope

<400> 909

Gln Pro Leu Lys Glu Gln Pro Ala Leu Asn Asp Ser Arg Tyr Cys Leu

1 5 10 15

<210> 910

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T-cell receptor beta chain C region epitope

<400> 910

Ser Ala Thr Phe Trp Gln Asn Pro Arg Asn His Phe Arg Cys Gln Val

1 5 10 15

<210> 911

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T-cell receptor beta chain V region YT35 epitope

<400> 911

Cys Lys Pro Ile Ser Gly His Asn Ser Leu Phe Trp Tyr Arg Gln Thr

1 5 10 15

<210> 912

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens T-cell receptor beta-chain (V1-D-J-C) precursor

epitope

<400> 912

Ser Pro Arg Ser Gly Asp Leu Ser Val Tyr

1 5 10

<210> 913

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens TCR V-beta 6.1 epitope

<400> 913

Leu Gly Gln Gly Pro Glu Phe Leu Ile Tyr Phe Gln Gly Thr Gly Ala

1 5 10 15

Ala Asp Asp Ser Gly

20

<210> 914

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens TCR V-beta 6.3 epitope

<400> 914

Asp Pro Ile Ser Gly His Val Ser Leu Phe

1 5 10

<210> 915

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Thyroglobulin epitope

<400> 915

Pro Pro Ala Arg Ala Leu Lys Arg Ser Leu Trp Val Glu Val Asp Leu

1 5 10 15

Leu Ile Gly Ser

20

<210> 916

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Thyroid peroxidase epitope

<400> 916

Gly Leu Pro Arg Leu Glu Thr Pro Ala Asp Leu Ser Thr Ala Ile Ala

1 5 10 15

Ser Arg Ser

<210> 917

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens thyroid stimulating hormone receptor epitope

<400> 917

Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn Pro Gln Glu Glu

1 5 10 15

<210> 918

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens thyroid stimulating hormone receptor variant epitope

<400> 918

Glu Glu Gln Glu Asp Glu Ile Ile Gly Phe Gly Gln Glu Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 919

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Thyrotropin receptor epitope

<400> 919

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

<210> 920

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens transaldolase 1 epitope

<400> 920

Ala Ala Ala Gln Met Pro Ala Tyr Gln Glu Leu Val Glu Glu Ala

1 5 10 15

<210> 921

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Trichophyton rubrum Tri r 2 allergen epitope

<400> 921

Asp Cys Asn Gly His Gly Thr His Val Ala Gly Thr Val Gly Gly Thr

1 5 10 15

Lys Tyr Gly Leu

20

<210> 922

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens trinucleotide repeat containing 6A, isoform CRA_b epitope

<400> 922

Ala Phe Leu Ser Val Asp His Leu Gly Gly Gly Gly Glu Ser Met

1 5 10 15

<210> 923

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens trinucleotide repeat containing 6A, isoform CRA_c epitope

<400> 923

Trp Gly Ser Ser Ser Val Gly Pro Gln Ala Leu Ser Lys Ser Gly

1 5 10 15

<210> 924

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens tripartite motif-containing 67 epitope

<400> 924

Leu Gly Gly Gly Ala Gly Gly Gly Gly Asp His Ala Asp Lys Leu Ser

1 5 10 15

Leu Tyr Ser Glu Thr Asp Ser Gly Tyr Gly Ser Tyr Thr Pro Ser Leu

20 25 30

Lys Ser Pro Asn

35

<

210> 925

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum Triticum aestivum proteins epitope

<400> 925

Leu Pro Gln Gln Gln Ile Pro Gln Gln Pro

1 5 10

<210> 926

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Penaeus tropomyosin epitope

<400> 926

Phe Leu Ala Glu Glu Ala Asp Arg Lys

1 5

<210> 927

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens TSHR protein epitope

<400> 927

Cys His Gln Glu Glu Asp Phe Arg Val Thr Cys Lys Asp Ile Gln Arg

1 5 10 15

Ile Pro Ser Leu

20

<210> 928

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens tubulin beta-6 chain epitope

<400> 928

Ala Ala Cys Asp Pro Arg His Gly Arg Tyr Leu Thr Val Ala

1 5 10

<210> 929

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

Homo sapiens tumor necrosis factor ligand superfamily member 6 epitope

<400> 929

Glu Trp Glu Asp Thr Tyr Gly Ile Val Leu

1 5 10

<210> 930

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Paralichthys olivaceus type 1 collagen alpha 2 epitope

<400> 930

Met Lys Gly Leu Arg Gly His Pro Gly Leu Gln Gly Met Pro Gly Pro

1 5 10 15

Ser Gly Pro Ser

20

<210> 931

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Triticum aestivum type 1 non-specific lipid transfer protein precursor epitope

<400> 931

Ala Arg Gly Thr Pro Leu Lys Cys Gly Val

1 5 10

<210> 932

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens U1 small nuclear ribonucleoprotein 70 kDa epitope

<400> 932

Glu Arg Lys Arg Arg

1 5

<210> 933

<211> 26

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens U1 small nuclear ribonucleoprotein A epitope

<400> 933

Ala Gly Ala Ala Arg Asp Ala Leu Gln Gly Phe Lys Ile Thr Gln Asn

1 5 10 15

Asn Ala Met Lys Ile Ser Phe Ala Lys Lys

20 25

<210> 934

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens U1 small nuclear ribonucleoprotein C epitope

<400> 934

Pro Ala Pro Gly Met Arg Pro Pro

1 5

<210> 935

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anisakis simplex UA3-recognized allergen epitope

<400> 935

Met Cys Gln Cys Val Gln Lys Tyr Gly Thr Glu Phe Cys Lys Lys Arg

1 5 10 15

Leu Ala

<210> 936

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens unnamed protein product epitope

<400> 936

Ala Phe Gln Gln Gly Lys Ile Pro Pro

1 5

<

210> 937

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juglans nigra vicilin seed storage protein epitope

<400> 937

Ser Phe Glu Asp Gln Gly Arg Arg

1 5

<210> 938

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Anacardium occidentale Vicilin-like protein epitope

<400> 938

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

<213> Artificial Sequence

<220><223> Juglans regia vicilin-like protein precursor epitope

<400> 939

Asp Gln Arg Ser Gln Glu Glu Arg Glu Arg

1 5 10

<210> 940

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens Vimentin epitope

<400> 940

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

<210> 941

<211

> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens von Willebrand factor epitope

<400> 941

His Cys Gln Ile Cys His Cys Asp Val Val Asn Leu Thr Cys Glu

1 5 10 15

<210> 942

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens von Willebrand factor-cleaving protease precursor epitope

<400> 942

Pro Ser His Phe Gln Gln Ser Cys Leu Gln Ala Leu Glu Pro Gln Ala

1 5 10 15

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

35 40 45

<210> 943

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Homo sapiens XRCC4 protein epitope

<400> 943

Val Ser Lys Asp Asp Ser Ile Ile Ser Ser Leu Asp Val Thr Asp

1 5 10 15