

(12) **Patentschrift**

(21) Anmeldenummer: A 1324/2009
(22) Anmeldetag: 21.08.2009
(45) Veröffentlicht am: 15.08.2011

(51) Int. Cl. : **A61K 39/00** (2006.01)
C07K 7/06 (2006.01)
A61K 38/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
US 2003/0166558A1
US 2005/0037013A1
WO 2006/045037A2

(73) Patentinhaber:
AFFIRIS AG
A-1030 WIEN (AT)

(54) **VERWENDUNG VON PEPTIDEN UND POLYPEPTIDEN ZUR BEHANDLUNG UND/ODER PRÄVENTION VON SYNUKLEINOPATHIEN**

(57) Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von Peptiden oder Polypeptiden zur Herstellung von Medikamenten zur Prävention und/oder Behandlung von Synukleinopathien, wobei die Peptide bzw. Polypeptide die Aminosäuresequenz.
(X₁)_nX₂X₃X₄X₅GX₆P(X₇)_m (Formel I),

wobei

X₁ jedweder Aminosäurerest ist,
X₂ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lysin (K), Arginin (R), Alanin (A) und Histidin (H),
X₃ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asparagin (N), Glutamin (Q), Serin (S), Glycin (G) und Alanin (A),
X₄ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E), Asparaginsäure (D) und Alanin (A),
X₅ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E) und Asparaginsäure (D),
X₆ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin (A) und Tyrosin (Y),
X₇ jedweder Aminosäurerest ist,
n und m unabhängig 0 oder eine ganze Zahl über 0 sind, und wobei die Aminosäuresequenz von

Formel I nicht mit dem 7-mer-Polypeptidfragment von humanem Alpha-Synuklein mit der Aminosäuresequenz KNEEGAP identisch ist oder dieses nicht umfasst,
wobei das Peptid oder Polypeptid eine Bindungskapazität gegenüber einem Antikörper aufweist, der für ein Epitop von humanem Alpha-Synuklein, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP umfasst, spezifisch ist,
zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und/oder Behandlung von Synukleinopathien.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein Medikament, das zur Prävention und/oder Behandlung von Synukleinopathien zu verwenden ist.

[0002] Synukleinopathien sind eine vielfältige Gruppe von neurodegenerativen Störungen, die ein pathologisches Charakteristikum gemein haben: bei neuropathologischen Untersuchungen können charakteristische Läsionen detektiert werden, die abnormale Aggregate von Alpha-Synuklein(Alpha-Syn, A-Syn)-Protein in ausgewählten Populationen von Neuronen und Gliazellen enthalten.

[0003] Alpha-Syn (anfangs als PARK1 und PARK4 bezeichnet) ist ein 140-Aminosäure-Protein, das in der Hirnrinde, im Hippocampus, im Gyrus dentatus, im Bulbus olfactorius, im Striatum, im Thalamus und im Kleinhirn weitgehend exprimiert wird. Alpha-Syn wird auch in hämatopoietischen Zellen, einschließlich B-, T- und NK-Zellen sowie Monozyten und Blutplättchen, stark exprimiert. Die genaue Rolle in diesen Zellen ist nicht bekannt, allerdings wird sie mit der Differenzierung von Megakaryocyten (Blutplättchen-Vorläufer) in Verbindung gebracht.

[0004] Die häufigsten Synukleinopathien enthalten Lewy-Body-Erkrankungen („Lewy Body disorders/diseases“, LBDs), beispielsweise Parkinson'sche Krankheit (PK), Parkinson'sche Krankheit mit Demenz (PKD) und Demenz mit Lewy Bodies (DLB), sowie Multisystematrophie (MSA) oder Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn des Typ I („neurodegeneration with brain iron accumulation type I“, NBIA-Typ I), sind auf diese jedoch nicht begrenzt. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten für diese Erkrankungen umfassen symptomatische Medikationen, beispielsweise L-Dopa, anticholinergene Arzneimittel sowie Inhibitoren von Monoaminoxidase. Die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten führen allerdings lediglich zur Linderung der Symptome und induzieren bei den Patienten keine lang andauernde Wirkung, die die Krankheit verändert.

[0005] Lewy-Body-Erkrankungen (LBDs) sind progressive neurodegenerative Störungen, die durch Tremor, Rigor, Bradykinesie und Verlust an dopaminergen Neuronen im Gehirn gekennzeichnet sind. Die Anzeichen für DLB und PKD umfassen in diesem Fall auch kognitive Behinderung. Bis zu 2 % der Bevölkerung über 60 Jahren in den westlichen Ländern entwickeln die typischen Anzeichen für PK/LBD. Derzeit steht nur symptomatische Behandlung zur Verfügung. Unglücklicherweise liefern diese Therapien lediglich vorübergehende Linderung von Frühsymptomen und stoppen die Progression der Erkrankung nicht. Es fehlt weiterhin an vollständigem Verständnis der Pathogenese von PK/LBD, allerdings scheint es, dass genetische Anfälligkeit und Umweltfaktoren bei der Entwicklung der Krankheit eine Rolle spielen. Trotz aller genetischen Fortschritte ist PK/LBD vorwiegend eine sporadische Störung ohne bekannter Ursache (auch idiopathische PK/LBD genannt).

[0006] Patienten, die an dieser Erkrankung leiden, entwickeln in den kortikalen und subkortikalen Bereichen des Gehirns charakteristische ubiquitinierte, intrazelluläre Einschlüsse, die Lewy Bodies (LBs) genannt werden. Insbesondere Regionen mit hohen Mengen an dopaminergen Neuronen oder neuronalen Projektionen zeigen dieses typische pathologische Merkmal. Kürzlich konnten mehrere Studien zeigen, dass das synaptische Protein Alpha-Syn bei der LBD-Pathogenese eine zentrale Rolle spielt. Bei LBD sammelt sich Alpha-Syn in den LBs in allen betroffenen Gehirnbereichen an. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Einzelpunktmutationen sowie Duplikationen oder Multiplikationen im Alpha-Syn-Gen mit seltenen familiären Formen von Parkinsonismus in Zusammenhang stehen. Wichtig ist hier, dass seine Schlüsselrolle in der Pathogenese von PK/LBD basierend auf den Resultaten von Überexpressionsstudien mit transgenen (tg) Mäusen sowie mit *Drosophila melanogaster* unterstrichen wird, da bei diesen Tiermodellen mehrere Charakteristika von PK nachgeahmt werden.

[0007] Eine weitere sehr wichtige Synukleinopathie ist Multisystematrophie (MSA). MSA ist eine sporadische neurodegenerative Störung, die durch Symptome von L-DOPA-resistentem Parkinsonismus, cerebellarer Ataxie und Dysautonomie gekennzeichnet ist. Die Patienten leiden unter neuronalem Multisystem-Verlust, der verschiedene Hirnbereiche betrifft, einschließlich Striatum,

Substantia nigra, Kleinhirn, Pons sowie der inferioren Oliven und des Rückenmarks. MSA ist durch alpha-syn-positive gliale cytoplasmatische Einschlüsse („glial cytoplasmatic inclusions“, GCI) und seltene neuronale Einschlüsse im ganzen zentralen Nervensystem gekennzeichnet. Diese Einschlüsse stehen mit striatonigraler Degeneration, olivopontocerebellarer Atrophie und mit der Involvierung von autonomen Kernen im Knochenmark und Rückenmark in Zusammenhang. Die Wichtigkeit der GCIs für die Pathogenese von MSA ist allgemein anerkannt und wird von kürzlichen Analysen von Modellen mit transgenen Mäusen, bei denen die Wirkung von Alpha-Syn-Überexpression bei Oligodendroglia analysiert wurde, unterstrichen. Bei tg-Mäusen, die humanes Alpha-Syn überexprimieren, wurden sowohl GCI-ähnliche Aggregate als auch biochemische Marker von MSA beobachtet.

[0008] Obwohl die exakten Mechanismen, mit denen die Ansammlung von Alpha-Syn zu den typischen Merkmalen von Neurodegeneration bei Synukleinopathien führt, nicht gänzlich verstanden werden, implizieren kürzliche Studien, dass abnormale Bildung und Ansammlung von Alpha-Syn an den degenerativen Prozessen beteiligt ist, die Synukleinopathie zugrunde liegen. Vor kurzem wurden in LBs unterschiedliche Formen von Alpha-Syn identifiziert. Neben der Volllängenform des Proteins, wurden unterschiedliche Formen von modifiziertem Alpha-Syn identifiziert, einschließlich phosphoryliertes, nitriertes und mono-, di- oder triubiquitiniertes Alpha-Syn. Darüber hinaus wurden C-terminaltrunkierte Formen des Proteins, beispielsweise Alpha-Syn 1-119, Alpha-Syn 1-122 und Alpha-Syn 1-123, in Hirngewebe von sowohl transgenen Mäusen als auch PK-Fällen detektiert. Es wird derzeit angenommen, dass bis zu 15 % des in LBs und Lewy-Neuriten detektierten Alpha-Syn trunkiert sind. Bisherige In-vitro-Studien, bei denen trunkiertes Alpha-Syn zur Anwendung kam, konnten zeigen, dass Alpha-Syn, dem die C-terminalen 20-30-Aminosäuren fehlen, eine erhöhte Tendenz zur Aggregation und zur Bildung von in Lewy-Neuriten und LBs gefundenen Filamenten zeigen. Diese trunkierten Versionen könnten somit auf ähnliche Weise wie trunkierte und modifizierte Formen von Amyloid-Beta (Aβ) bei der Alzheimer'schen Krankheit (AK) wirken. Es wird angenommen, dass diese trunkierten und modifizierten Formen von Aβ als Saatmoleküle für Plaque-Ablagerungen wirken und eine höhere Aggregationsneigung sowie eine hohe Neurotoxizität und Synaptotoxizität in vivo und in vitro aufweisen.

[0009] Somit glaubt man auch, dass sich Alpha-Syn der vollen Länge sowie trunkierte und/oder modifizierte Formen von Alpha-Syn, die potentielle Saatwirkungen zeigen, ansammeln, was zu Oligomerbildung führt. Auf Basis kürzlicher Studien wird angenommen, dass eine solche Oligomerbildung, beispielsweise in den synaptischen Terminals und Axonen hinsichtlich der PK/LBD-Entwicklung eine wichtige Rolle spielt und somit durch das Vorhandensein von trunkierten Formen von Alpha-Syn verbessert werden könnte. Folglich sollte eine Reduktion der Alpha-Syn-Ablagerung und Oligomerisierung bei der Behandlung von Synukleinopathien günstig sein, insbesondere bei idiopathischer LBD/PK und MSA und könnte die erste Strategie zur Behandlung dieser neurodegenerativen Erkrankungen zusätzlich zur lediglichen Linderung von Symptomen, die aus derzeitigen Behandlungsstrategien, beispielsweise L-DOPA-Anwendung, sein.

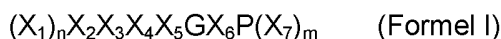
[0010] Iwatsubo T. (Neuropathology 27 (5) (2007):474-478) untersucht die Korrelation von Alpha-Synuklein-Ablagerungen sowie deren Phosphorylierung mit einer Pathogenese von Alpha-Synukleopathien. Der Autor dieser Veröffentlichung fand heraus, dass Serin 129 von Alpha-Synuklein, das in Synukleinopathie-Läsionen abgelagert ist, weitgehend phosphoryliert ist. Die US 2009/213253 bezieht sich auf humanes Mutant-Alpha-Synuklein sowie auf davon abgeleitete Peptide, die zur Inhibierung der Aggregation des humanen Wildtyp-Alpha-Synukleins verwendet werden können. In der WO 2004/041067 werden Mittel und Verfahren zur Prävention oder Behandlung von Erkrankungen geoffenbart, die mit Alpha-Synuklein-Aggregation in Zusammenhang stehen, wobei die Mittel und Verfahren die Verwendung von Alpha-Synuklein-Fragmenten umfassen. In der US 2003/166558 werden Peptide beschrieben, die zur Induktion von Immunantworten auf Proteinablagerungen verwendet werden können. US 2005/198694 bezieht sich auf Alpha-Synuklein-Fragmente, die zumindest 100 Aminosäuren umfassen und eine C-terminale Deletion von 1 bis 23 Aminosäuren aufweisen.

[0011] Obwohl experimentelle Therapien, bei denen neurotrophe Faktoren und Transplantation

von dopaminergen Zellen Anwendung finden, versprechende Resultate erzielt haben, bedarf es alternativer Ansätze zur Reduktion der neuronalen Ansammlung von Alpha-Syn. Es mehren sich zwingende Beweise, dass auf Alpha-Syn-Aggregate durch Immuntherapie abgezielt werden könnte. Tatsächlich wurde kürzlich ein Potential für die Behandlung von Synukleinopathien gezeigt. Tg-Mäuse, die humanes Alpha-Syn überexprimieren, wurden mit humanem Alpha-Syn-Protein geimpft. Bei Mäusen, die nach Impfung Antikörper mit hoher relativer Affinität produzierten, lag eine verringerte Ansammlung von aggregiertem Alpha-Syn in neuronalen Zellkörpern und Synapsen vor, was mit reduzierter Neurodegeneration in Zusammenhang steht. Darüber hinaus detektierten von immunisierten Tieren produzierte Antikörper auch abnormale aggregierte Formen von Alpha-Syn, assoziiert mit der neuronalen Membran, und förderten den Abbau dieser Aggregate, wahrscheinlich über lysomale Wege. Ähnliche Wirkungen wurden bei passiver Immuntherapie mit einem exogen angewandten, alpha-syn-spezifischen Antikörper beobachtet. Diese Resultate legen nahe, dass eine Impfung bei der Reduktion von neuronaler Ansammlung von Alpha-Syn-Aggregaten Wirkung zeigt, und dass die Weiterentwicklung dieses Ansatzes günstige Wirkungen auf die Behandlung von LBD und Synukleinopathien haben könnte.

[0012] Es ist ein Ziel der vorliegenden Erfindung, ein Medikament zur Prävention und Behandlung von Synukleinopathien auf Basis eines Vakzins vorzusehen.

[0013] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf die Verwendung von zumindest einem Peptid oder Polypeptid, das die Aminosäuresequenz



insbesondere

$(X_1)_n \text{ANEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KAEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNAEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNEAGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{RNEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HNEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNEDGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{KQEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KSEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNDDGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RNDEGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{RNEDGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RQEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RSEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{ANDEGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{ANEDGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HSEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{ASEEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HNEDGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{HNDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RNAEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HNAEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KSAEGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{KSDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KSEDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RQDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RQEDGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{HSAEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RSAEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RSDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{RSEDEGAP} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{HSDEGAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HSEDEGAP} (X_7)_m$ and	$(X_1)_n \text{RQDDGAP} (X_7)_m$,	

oder eine Aminosäuresequenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

$(X_1)_n \text{KNEEAAP} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KNEEGAA} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{KPSFKNE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QPSFAME} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{SPSFKQE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TPSWKGE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{DPSFALE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{LPSFRLE} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{EPNSRMD} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QPSSKLD} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{HIHQSKFFDAPP} (X_7)_m$,	
$(X_1)_n \text{QASFAME} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TASWKGE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QASSKLD} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QPAFAME} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{TPAWKGE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QPASKLD} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{QPSFAMA} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TPSWKGA} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{QPSSKLA} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{APSWKGE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TPSAKGE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TPSWAGE} (X_7)_m$,
$(X_1)_n \text{TPSWKAE} (X_7)_m$,	$(X_1)_n \text{TPSWKGE} (X_7)_m$,		

umfasst, wobei

- X_1 jedweder Aminosäurerest ist,
- X_2 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lysin (K), Arginin (R), Alanin (A) und Histidin (H),
- X_3 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asparagin (N), Glutamin (Q), Serin (S), Glycin (G) und Alanin (A),
- X_4 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E), Asparaginsäure (D) und Alanin (A),

X_5 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E) und Asparaginsäure (D),

X_6 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin (A) und Tyrosin (Y),

X_7 jedweder Aminosäurerest ist,

n und m unabhängig 0 oder eine ganze Zahl über 0 sind,

und wobei die Aminosäuresequenz von Formel I nicht mit dem 7-mer-Polypeptidfragment von humanem Alpha-Synuklein mit der Aminosäuresequenz KNEEGAP identisch ist oder dieses nicht umfasst,

wobei das Peptid oder Polypeptid eine Bindungskapazität gegenüber einem Antikörper aufweist, der für ein Epitop von humanem Alpha-Synuklein, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP umfasst, spezifisch ist,

zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und/oder Behandlung von Synukleinoopathien.

[0014] Die Peptide und Polypeptide der vorliegenden Erfindung sind in der Lage, die In-vivo-Bildung von Antikörpern zu induzieren, die auf Alpha-Synuklein und Fragmente davon gerichtet sind (an diese binden), insbesondere auf Fragmente von Alpha-Synuklein, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP umfasst. Antikörper, die auf die Peptide und Polypeptide gerichtet sind (an diese binden) zeigen allerdings keine oder im Wesentlichen keine Immunreaktivität gegenüber Beta-Synuklein (Beta-Syn, B-Syn). Aus diesem Grund sehen die Peptide und Polypeptide gemäß der vorliegenden Erfindung im Gegensatz zu ursprünglichem Alpha-Synuklein oder Fragment(en) davon eine Spezifität gegenüber dem krankheitsbezogenen Mittel vor und vermeiden eine Kreuzreaktivität mit Synukleinen, die nicht krankheitsbezogen sind. Dies legt deutlich eine signifikante Superiorität hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit nahe, letzteres insbesondere aufgrund der für Beta-Synuklein beschriebenen neuroschützenden Charakteristika (Hashimoto M. et al., J Biol Chem. 2004 May 28;279(22):23622-9. Hashimoto M, Neuron. 2001 Oct 25;32(2):213-23).

[0015] Die alpha-synuklein-spezifischen Antikörper, die durch die Verabreichung der Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung induziert wurden, könnten nicht nur an monomere sondern auch an multimeren Formen von Alpha-Synuklein binden. Dies ermöglicht eine Reduktion der Menge an Oligomeren von Alpha-Synuklein im Körper eines zu behandelnden Individuums. Die Reduktion von Alpha-Synuklein ist bei der Behandlung von Synukleinoopathien besonders günstig.

[0016] Die Aminosäuresequenz $(X_1)_nX_2X_3X_4X_5GX_6P(X_7)_m$ wird als Mimotop des Epitops von Alpha-Synuklein, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP umfasst, angesehen. Gemäß der vorliegenden Erfindung bezieht sich der Ausdruck „Mimotop“ auf ein Molekül mit einer Konformation, die eine Topologie gleich dem Epitop aufweist, von dem es eine Nachahmung ist. Das Mimotop bindet an die gleiche antigenbindende Region eines Antikörpers, die immunspezifisch an ein gewünschtes Antigen bindet. Das Mimotop löst im Wirt, der auf das Antigen, von dem es eine Nachahmung ist, reagieren kann, eine immunologische Reaktion aus. Das Mimotop kann auch als Kompetitor für das Epitop, von dem es eine Nachahmung ist, in In-vitro-Inhibierungs-Assays (z.B. ELISA-Inhibierungs-Assays) verwendet werden, bei denen das Epitop und ein an dieses bindender Antikörper umfasst sind. Allerdings ist es möglich, dass ein Mimotop der vorliegenden Erfindung die Bindung des Epitops, von dem es eine Nachahmung ist, in einem In-vitro-Inhibierungs-Assay nicht notwendigerweise verhindert oder mit dieser konkurriert, obwohl es in der Lage ist, eine spezifische Immunantwort zu induzieren, wenn es einem Säugtier verabreicht wird.

[0017] Wie hier verwendet bezieht sich der Ausdruck „Epitop“ auf eine immunogene Region eines Antigens, das von einem bestimmten Antikörpermolekül erkannt wird. Im Allgemeinen besitzt ein Antigen ein oder mehrere Epitope, wobei jedes zur Bindung eines Antikörpers, der

das bestimmte Epitop erkennt, in der Lage ist.

[0018] Die Mimotope der vorliegenden Erfindung können durch auf dem Gebiet wohl bekannte chemische Syntheseverfahren synthetisch hergestellt werden, entweder als isoliertes Peptid oder als Teil eines anderen Peptids oder Polypeptids. Alternativ dazu kann das Peptid-Mimotop in einem Mikroorganismus hergestellt werden, der das Peptid-Mimotop erzeugt, das danach isoliert und bei Bedarf weiter gereinigt wird. Das Peptid-Mimotop kann in Mikroorganismen, beispielsweise Bakterien, Hefe oder Pilzen, in eukaryontischen Zellen, beispielsweise Säugierzelle oder Insektenzelle, oder in einem rekombinanten Virusvektor, beispielsweise Adenovirus, Pockenvirus, Herpesvirus, Semliki-Forest-Virus, Bacculovirus, Bakteriophage, Sindbis-Virus oder Sendai-Virus, hergestellt werden. Zur Produktion des Peptid-Mimotops geeignete Bakterien umfassen *E. coli*, *B. subtilis* oder jedwede andere Bakterie, die zum Expressieren von Peptiden, beispielsweise dem Peptid-Mimotop, in der Lage ist. Zum Expressieren des Peptid-Mimotops geeignete Hefearten umfassen *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Candida*, *Pichia pastoris* oder jedwede andere Hefe, die zum Expressieren von Peptiden in der Lage ist. Entsprechende Verfahren sind auf dem Gebiet wohl bekannt. Auch Verfahren zum Isolieren und Reinigen von rekombinant hergestellten Peptiden sind auf dem Gebiet wohl bekannt und umfassen beispielsweise Gelfiltration, Affinitätschromatographie, Ionenaustauschchromatographie, etc.

[0019] Um das Isolieren des Peptid-Mimotops zu erleichtern, kann ein Fusionspolypeptid produziert werden, wobei das Peptid-Mimotop an ein heterologes Polypeptid translationell fusioniert (kovalent verknüpft) ist, wodurch die Isolierung durch Affinitätschromatographie ermöglicht wird. Typische heterologe Polypeptide sind His-Tag (z.B. His₆; 6 Histidin Reste), GST-Tag (Glutathion-S-Transferase), etc. Das Fusionspolypeptid erleichtert nicht nur die Reinigung der Mimotope, sondern kann auch verhindern, dass das Mimotop-Polypeptid während der Reinigung abgebaut wird. Ist ein Entfernen des heterologen Polypeptids nach Reinigung erwünscht, so kann das Fusionspolypeptid an der Verknüpfungsstelle zwischen dem Peptid-Mimotop und dem heterologen Polypeptid eine Spaltungsstelle aufweisen. Diese Spaltungsstelle besteht aus einer Aminosäuresequenz, die mit einem für die Aminosäuresequenz spezifischen Enzym an dieser Stelle gespalten wird (z.B. Proteasen).

[0020] Die Peptide und Polypeptide der vorliegenden Erfindung können auch an ihren N- und/oder C-Termini oder in der Nähe dieser modifiziert werden, so dass an diesen Positionen ein Cysteinrest an diese gebunden wird. Bei einer bevorzugten Ausführungsform werden terminal positionierte (an den N- und C-Termini des Peptids angeordnete) Cysteinreste verwendet, um die Moleküle mit Trägermolekülen, beispielsweise KLH, zu vernetzen oder um die Peptide durch eine Disulfidbindung zu cyclisieren. Daher sind (ist) n und/oder m vorzugsweise 1 und X₁ und/oder X₇ vorzugsweise Cystein (C).

[0021] Die Mimotope der vorliegenden Erfindung können auch in verschiedenen Assays und Kits verwendet werden, insbesondere bei immunologischen Assays und Kits. Es ist daher besonders bevorzugt, dass die Peptide und Polypeptide der vorliegenden Erfindung Teil eines anderen Peptids oder Polypeptids, insbesondere eines Enzyms, das bei immunologischen Assays als Reporter verwendet wird, sein können. Solche Reporterenzyme umfassen beispielsweise Alkalinphosphatase oder Meerrettichperoxidase.

[0022] Die Alpha-Synuklein-Mimotope gemäß der vorliegenden Erfindung sind vorzugsweise antigene Polypeptide, die sich in ihrer Aminosäuresequenz von der Aminosäuresequenz von Alpha-Synuklein oder Fragmenten von Alpha-Synuklein unterscheiden. In dieser Hinsicht können die erfindungsgemäßen Mimotope nicht nur Aminosäuresubstitutionen eines oder mehrerer natürlich vorkommender Aminosäurereste, sondern auch eine oder mehrere nicht natürliche Aminosäuren (d.h. nicht aus den 20 „klassischen“ Aminosäuren) umfassen oder sie können vollständig aus solchen nicht natürlichen Aminosäuren zusammengesetzt sein. Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren, aus D- oder L-Aminosäuren oder Kombinationen von DL-Aminosäuren zusammengesetzt sein und gegebenenfalls können sie durch weitere Modifikationen, Ringschlüsse oder Derivatisierungen

verändert worden sein. Geeignete Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren, können aus im Handel erhältlichen Peptidbibliotheken stammen. Vorzugsweise sind diese Peptide zumindest 7 Aminosäuren und bevorzugte Längen können bis zu 16, vorzugsweise bis 14 oder 20 Aminosäurereste (z.B. 7 oder 8 bis 20, 7 oder 8 bis 16, etc.) sein. Somit umfasst das Peptid oder Polypeptid der vorliegenden Erfindung vorzugsweise 7 bis 30, mehr bevorzugt 7 bis 20, noch mehr bevorzugt 7 bis 16 Aminosäurereste. Gemäß der Erfindung können aber auch längere Peptide sehr gut als Antigene eingesetzt werden, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren. Weiters können die Mimotope der vorliegenden Erfindung auch Teil eines Polypeptids sein und folglich an ihrem N- und/oder C-Terminus zumindest einen weiteren Aminosäurerest umfassen.

[0023] Zur Herstellung von Alpha-Synuklein-Mimotopen (d.h. Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren) sind natürlich auch Phagenbibliotheken, Peptidbibliotheken geeignet, beispielsweise mittels kombinatorischer Chemie hergestellt oder mittels High-Throughput-Screening-Technologien für die verschiedensten Strukturen erhalten (Display: A Laboratory Manual by Carlos F. Barbas (Editor), et al.; Willats WG Phage display: practicalities and prospects. Plant Mol. Biol. 2002 Dec.; 50(6):837-54).

[0024] Darüber hinaus können gemäß der Erfindung auch Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren und auf Nukleinsäuren basieren („Aptamere“), verwendet werden und auch diese sind in den verschiedensten (Oligonukleotid-)Bibliotheken (beispielsweise mit 2 bis 180 Nukleinsäureresten) zu finden (z.B. Burgstaller et al., Curr. Opin. Drug Discov. Dev. 5(5) (2002), 690-700; Famulok et al., Acc. Chem. Res. 33 (2000), 591-599; Mayer et al., PNAS 98 (2001), 4961-4965, etc.) Bei Antigenen, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren und auf Nukleinsäuren basieren, kann das Nukleinsäure-Rückgrat beispielsweise durch natürliche Phosphor-Diester-Verbindungen oder auch durch Phosphorotioate oder Kombinationen oder chemische Variationen (beispielsweise als PNA) vorgesehen sein, wobei als Basen gemäß der Erfindung vorwiegend U, T, A, C, G, H und mC verwendet werden können. Die 2'-Reste der Nukleotide, die gemäß der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, sind vorzugsweise H, OH, F, Cl, NH₂, O-Methyl, O-Ethyl, O-Propyl oder O-Butyl, wobei die Nukleinsäuren auch unterschiedlich modifiziert sein können, d.h. beispielsweise mit Schutzgruppen, wie sie häufig bei der Oligonukleotidsynthese zum Einsatz kommen. Im Umfang der vorliegenden Erfindung sind somit Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren und auf Aptameren basieren, auch als bevorzugte Antigene, die Anti-Alpha-Synuklein-Antikörper induzieren, umfasst.

[0025] Gemäß der vorliegenden Erfindung umfasst der Ausdruck „Synukleinopathie“ alle neurodegenerativen Störungen, die durch pathologische Synukleinaggregationen gekennzeichnet sind. Mehrere neurodegenerative Störungen, einschließlich Parkinson'scher Krankheit (PK), Lewy-Body-Erkrankung (LBD), Diffuser Lewy-Body-Erkrankung (DLBD), Demenz mit Lewy Bodies (DLB), Parkinsonismus mit Demenz (PKD), Multisystematrophie (MSA) und Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn des Typ I (NBIA-Typ I), sind kollektiv als Synukleinopathien gruppiert.

[0026] Die Peptide und Polypeptide gemäß der vorliegenden Erfindung können nicht nur zur Behandlung von Synukleinopathien verwendet werden, sondern auch zur Prävention dieser Erkrankungen bei Individuen, bei denen ein Risiko zur Entwicklung einer Synukleinopathie besteht (beispielsweise zur Entwicklung einer Synukleinopathie prädisponiert, beispielsweise genetisch prädisponiert).

[0027] Die in der vorliegenden Erfindung geoffenbarten Abkürzungen für die Aminosäurereste entsprechen den Empfehlungen der Internationalen Union für reine und angewandte Chemie (IUPAC):

Aminosäure	3-Buchstaben-Code	1-Buchstaben-Code
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R

Aminosäure	3-Buchstaben-Code	1-Buchstaben-Code
Asparagin	Asn	N
Asparagin	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamin	Glu	E
Glutamin	Gln	Q
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

[0028] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst das Peptid oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus $(X_1)_n$ ANEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KAEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KNAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KNEAGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RNEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HNEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KNDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KNEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KQEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KSEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KNDDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RNDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RNEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RQEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RSEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ ANDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ ANEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HSEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ ASEEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HNEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HNDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RNAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HNAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KSAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KSDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ KSEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RQDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RQEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HSAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RSAEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RSDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ RSEDGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HSDEGAP $(X_7)_m$, $(X_1)_n$ HSEDGAP $(X_7)_m$ und $(X_1)_n$ RQDDGAP $(X_7)_m$.

[0029] Die Peptide und Polypeptide der vorliegenden Erfindung können auch Teil eines Polypeptids sein, das 7 bis 30 Aminosäurereste umfasst. Folglich können n und m unabhängig eine ganze Zahl sein, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20 und 25.

[0030] Die Verbindung gemäß der vorliegenden Erfindung kann aus der Aminosäuresequenz $(X_1)_nX_2X_3X_4X_5GX_6P(X_7)_m$ bestehen, wobei n und m unabhängig 0 oder 1 oder Teil eines Polypeptids sind, das zumindest 7 Aminosäurereste, vorzugsweise zumindest 10 Aminosäurereste, mehr bevorzugt 15 Aminosäurereste und/oder ein Maximum von 50 Aminosäureresten, vorzugsweise ein Maximum von 30 Aminosäureresten, mehr bevorzugt von 16 Aminosäureresten, umfasst.

[0031] Überraschenderweise hat sich herausgestellt, dass die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung, die die oben angeführten Aminosäuresequenzen umfassen oder aus diesen bestehen, zur Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments besonders geeignet sind, das zur Behandlung oder Prävention von Synukleinopathien einzusetzen ist. Diese Peptide (Mimotope) sind in der Lage, die In-vivo-Bildung von Antikörpern zu induzieren, die auf das ursprüngliche Epitop von humanem Alpha-Synuklein gerichtet sind, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP und humanes Alpha-Synuklein-Protein selbst umfasst. Die Peptide (Mimotope) sind allerdings nicht in der Lage, eine Immunreaktivität gegen humanes Beta-Synuklein-Protein zu induzieren. Die peptidinduzierten Antikörper sind für die Entfernung von Alpha-Synuklein (das an der Bildung von Alpha-Synuklein-Aggregaten, Lewy Bodies, beteiligt ist) und/oder für die Lösung von Alpha-Synuklein-Aggregaten (Lewy Bodies) bei einem Individuum

verantwortlich.

[0032] Das Peptid oder Polypeptid gemäß der vorliegenden Erfindung kann auch zur Herstellung eines Medikaments, insbesondere eines Vakzins verwendet werden, das zur Behandlung von Alpha-Synukleinopathie eingesetzt werden kann, wobei das Medikament zur Behandlung von Synukleinopathien, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Parkinson'scher Erkrankung (PK), Lewy-Body-Erkrankung (LBD), Diffuser Lewy-Body-Erkrankung (DLBD), Demenz mit Lewy Bodies (DLB), Parkinsonismus mit Demenz (PKD), Multisystematrophie (MSA) und Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn des Typ I (NBIA Typ I), besonders geeignet ist.

[0033] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Peptid oder Polypeptid mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger verknüpft, vorzugsweise KLH (Schlüssellochschnecken-Hämocyanin), Tetanustoxoid, albuminbindendes Protein, bovines Serumalbumin, ein Dendrimer (MAP; Biol. Chem. 358:581), Peptidlinker (oder Flankierungsregionen) sowie die in Singh et al., Nat. Biotech. 17 (1999), 1075-1081 (siehe insbesondere Tabelle 1 dieses Dokuments), und O'Hagan et al., Nature Reviews, Drug Discovery 2 (9) (2003), 727-735 (siehe insbesondere die darin beschriebenen, endogenen immunpotenzierenden Verbindungen und Zufuhrsysteme) beschriebenen und andere Adjuvanssubstanzen oder Mischungen davon. In diesem Zusammenhang kann die Konjugationschemie (z.B. über heterobifunktionale Verbindungen, wie GMBS und natürlich auch andere, wie in „Bioconjugate Techniques“, Greg T. Hermanson beschrieben) aus dem Fachmann bekannten Reaktionen ausgewählt werden. Darüber hinaus kann die Vakzinzusammensetzung mit einem Adjuvans, vorzugsweise einer schwachlöslichen Aluminiumzusammensetzung, insbesondere Aluminiumhydroxid, formuliert werden. Natürlich können auch Adjuvantien wie MF59-Aluminiumphosphat, Calciumphosphat, Cytokine (z.B. IL-2, IL-12, GM-CSF), Saponine (z.B. QS21), MDP-Derivate, CpG-Oligos, IC31, LPS, MPL, Polyphosphazene, Emulsionen (z.B. Freundsche, SAF), Liposome, Virosome, Iscoms, Cochleate, PLG-Mikropartikel, Poloxamerpartikel, virusähnliche Partikel, hitzelabiles Enterotoxin (LT), Cholera-Toxin (CT), mutante Toxine (z.B. LTK63 und LTR72), Mikropartikel und/oder polymerisierte Liposome verwendet werden.

[0034] Das Peptid oder Polypeptid der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise über einen Linker an einen Träger oder ein Adjuvans gebunden, der aus der Gruppe bestehend aus NHS-Poly(ethylenoxid) (PEO) (z.B. NHS-PEO₄-Maleimid) ausgewählt ist.

[0035] Ein Vakzin, das das vorliegende Peptid (Mimotop) oder Polypeptid und den pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst, kann auf jedwede geeignete Anwendungsart, beispielsweise i.d., i.p., i.m., intranasal, oral, subkutan, etc., und mit jedweder passenden Zufuhrvorrichtung verabreicht werden (O'Hagan et al., Nature Reviews, Drug Discovery 2 (9), (2003), 727-735). Das Peptid oder Polypeptid der vorliegenden Erfindung ist vorzugsweise zur subkutanen, intradermalen oder intramuskulären Verabreichung formuliert (s. beispielsweise "Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations", Sarfaraz Niazi, CRC Press Inc, 2004).

[0036] Für gewöhnlich enthält das Vakzin das Peptid oder Polypeptid in einer Menge von 0,1 ng bis 10 mg, vorzugsweise 10 ng bis 1 mg, insbesondere 100 ng bis 100 µg oder alternativ beispielsweise 100 fmol bis 10 µmol, vorzugsweise 10 pmol bis 1 µmol, insbesondere 100 pmol bis 100 nmol. Für gewöhnlich kann das Vakzin auch Hilfssubstanzen enthalten, z.B. Puffer, Stabilisatoren, etc.

[0037] Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung bezieht sich auf ein Peptid mit einer Aminosäuresequenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (C)_nANEEGAP(C)_m, (C)_nKAE-EGAP(C)_m, (C)_nKNAEGAP(C)_m, (C)_nKNEAGAP(C)_m, (C)_nKNEEAAP(C)_m, (C)_nKNEEGAA(C)_m, (C)_nRNEEGAP(C)_m, (C)_nHNEEGAP(C)_m, (C)_nKNDEGAP(C)_m, (C)_nKNEDGAP(C)_m, (C)_nKQEEGAP(C)_m, (C)_nKSEEGAP(C)_m, (C)_nKNDDGAP(C)_m, (C)_nKPSFKNE(C)_m, (C)_nQPSFAME(C)_m, (C)_nSPSFKQE(C)_m, (C)_nTPSWKGE(C)_m, (C)_nDPSFALE(C)_m, (C)_nLPSFRLE(C)_m, (C)_nEPNSRMD(C)_m, (C)_nQPSSKLD(C)_m, (C)_nHIHQSKFFDAPP(C)_m, (C)_nQASFAME(C)_m, (C)_nTASWKGE(C)_m, (C)_nQASSKLD(C)_m, (C)_nQPAFAME(C)_m, (C)_nTPAWKGE(C)_m, (C)_nQPASKLD(C)_m, (C)_nQPSFAMA(C)_m, (C)_nTPSWKGA(C)_m, (C)_nQPSSKLA(C)_m, (C)_nAPSWKGE(C)_m, (C)_nTPSAKGE(C)_m, (C)_nTPSWAGE(C)_m,

$(C)_nTPSWKAE(C)_m$, $(C)_nTPSWKGE(C)_m$, $(C)_nRNDEGAP(C)_m$, $(C)_nRNEDGAP(C)_m$,
 $(C)_nRQEEGAP(C)_m$, $(C)_nRSEEGAP(C)_m$, $(C)_nANDEGAP(C)_m$, $(C)_nANEDGAP(C)_m$,
 $(C)_nHSEEGAP(C)_m$, $(C)_nASEEGAP(C)_m$, $(C)_nHNEDGAP(C)_m$, $(C)_nHNDEGAP(C)_m$,
 $(C)_nRNAEGAP(C)_m$, $(C)_nHNAEGAP(C)_m$, $(C)_nKSAEGAP(C)_m$, $(C)_nKSDEGAP(C)_m$,
 $(C)_nKSEDEGAP(C)_m$, $(C)_nRQDEGAP(C)_m$, $(C)_nRQEDGAP(C)_m$, $(C)_nHSAEGAP(C)_m$,
 $(C)_nRSAEGAP(C)_m$, $(C)_nRSDEGAP(C)_m$, $(C)_nRSEDEGAP(C)_m$, $(C)_nHSDEGAP(C)_m$,
 $(C)_nHSEDEGAP(C)_m$ und $(C)_nRQDDGAP(C)_m$, wobei n und m unabhängig 0 oder 1 sind.

[0038] Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Peptid oder Polypeptid an einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, vorzugsweise KLH (Schlüssel-Lochschnecken-Hämocyanin) gebunden.

[0039] Die pharmazeutische Formulierung gemäß der vorliegenden Erfindung, die als Vakzin zur beispielsweise subkutanen, intradermalen und/oder intramuskulären Verabreichung formuliert sein kann, kann bei der Behandlung jedweder Art von Synukleinopathie verwendet werden.

[0040] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Figuren und Beispiele näher dargestellt, jedoch ist sie nicht auf diese beschränkt.

[0041] Fig. 1 zeigt die Sequenz eines Volllängen-Alpha-Synukleins (140as; Swiss-Prot-Eintrag P37840) und die zur Bildung eines monoklonalen Antikörpers verwendete Sequenz zur Detektion von Volllängen-Alpha-Synuklein sowie von C-terminal trunkeerten und modifizierten Versionen davon. Das Peptid an Position 100 bis 109, das zur Herstellung des monoklonalen Antikörpers verwendet wird, ist unterstrichen. Das Peptid (p4453) war an ein C an der C-terminalen Position gebunden.

[0042] Fig. 2 zeigt die Detektion von Alpha-Synuklein durch ELISA unter Verwendung des für humanes Alpha-Synuklein spezifischen, hergestellten monoklonalen Antikörpers an Position 100 bis 109. Der monoklonale Antikörper 12-9-9 wurde hergestellt und auf seine Spezifität gegenüber Synukleinen mittels ELISA getestet.

[0043] Alpha-Synuklein (p4446) und p4453, das humane Epitop, wurden detektiert. Das Protein p4447 (Beta-Synuklein) der Negativkontrolle wird nicht detektiert.

[0044] Fig. 3 zeigt die Definition des minimalen Epitops des monoklonalen Antikörpers 12-9-9 durch ELISA.

[0045] Die Peptide p4446 (Alpha-Synuklein), p4453 (zur Herstellung des getesteten Antikörpers verwendetes humanes Epitop) werden durch den Antikörper detektiert. Das ursprüngliche Epitop p4453 war N- oder C-terminal trunkeert und wurde für ELISA verwendet, um das zur spezifischen Bindung benötigte minimale Epitop zu definieren. Die Peptide p5399 und p5403 verloren die Bindung an den monoklonalen Antikörper 12-9-9. Somit wird die zur Bindung von 12-9-9 benötigte minimale Sequenz als KNEEGAP, angeordnet an Position 102 bis 108 von Alpha-Synuklein vorausgesagt, während ein Trunkieren einer der flankierenden Aminosäuren die Bindung aufhob. Die Daten sind in einer linearen Skala dargestellt.

[0046] Fig. 4 zeigt die Detektion von Epitopen und Mimotopen mittels ELISA unter Verwendung eines monoklonalen Antikörpers an Position 100 bis 109, der für Alpha-Synuklein spezifisch ist. Alpha-Synuklein sowie die Peptide 5436 (humanes minimales Epitop) und die Mimotope p5439 werden auf ähnliche Weise vom monoklonalen Antikörper 12-9-9 detektiert. Das Mimotop p5440 wird nicht detektiert, während das Mimotop p5444 vom monoklonalen Antikörper 12-9-9 viel schwächer als das humane Epitop detektiert wird.

BEISPIELE:

[0047] Um Peptide und Polypeptide zu identifizieren, die zur Behandlung und/oder Prävention von Synukleinopathien eingesetzt werden können, wurde ein Antikörper verwendet, der zur Detektion der von humanem Alpha-Synuklein abgeleiteten Aminosäuresequenz LGKNEEGAPQ (= ursprüngliches Epitop, SEQ ID Nr. 3, p4453) und des humanen Volllängen-Alpha-Synukleins (SEQ ID Nr. 1, p4446) in der Lage ist. Es erkennt humanes Beta-Synuklein (SEQ ID Nr. 2,

p4447, Hinterlegungsnr. Q16143: mdvfmkgls m akegvvaaa ktkqgvteaa ektkegvlyv gsktregvvq gvasvaektk eqashlggav fsgagniaaa tglvkreefp tdlkpeeva q eaaeepliep lmepegesye dppqeeyqey epea) nicht. Der Antikörper kann eine Zubereitung monoklonaler oder polyklonaler Antikörper oder jedwedes Antikörperteils oder jedwedes Derivats davon sein und bindet spezifisch an das LGKNEEGAPQ-Epitop von humanem Alpha-Synuklein, d.h. er bindet an das Peptid und das Volllängen-Protein, aber nicht an das humane Beta-Synuklein. Die Mimotope wurden mit solchen monoklonalen Antikörpern (sie detektieren eine Sequenz innerhalb der Aminosäuren 100 bis 109 des humanen Alpha-Synuklein-Proteins) und Peptidbibliotheken identifiziert und weiters charakterisiert.

[0048] Beispiel 1: Erzeugung von monoklonalen Antikörpern zur spezifischen Detektion des ursprünglichen humanen Alpha-Synuklein-Epitops LGKNEEGAPQC SEQ ID Nr. 3, p4453, und humanen Alpha-Synukleins, jedoch nicht des humanes Beta-Synukleins.

[0049] Monoklonaler Antikörper, abgeleitet von der Fusion "AFFiRiS 6": Balb/c-Mäuse (Charles River) wurden mit ursprünglichem Alpha-Synuklein-Epitop LGKNEEGAPQ-C, verknüpft mit BGT (Bovines Thyroglobulin) und CFA (komplettes Freundesches Adjuvans, erste Injektion) sowie IFA (inkomplettes Freundesches Adjuvans; 3-Booster-Injektionen) als Adjuvans, immunisiert. LGKNEEGAPQ-peptidspezifische antikörperproduzierende Hybridome werden mittels ELISA detektiert (LGKNEEGAPQC-peptidbeschichtete ELISA-Platten). Humanes Alpha-Synuklein (rekombinantes Protein, p4446) wird als Peptid der Positivkontrolle verwendet: Hybridome, die das an ELISA-Platten immobilisierte rekombinante Protein erkennen, sind mit eingeschlossen, da sie sowohl an das Peptid als auch an das Volllängen-Alpha-Synuklein spezifisch binden. Humanes Beta-Synuklein (rekombinantes Protein, p4447) wird als Peptid der Negativkontrolle verwendet: Hybridome, die beide an ELISA-Platten immobilisierte Proteine erkennen, werden ausgeschlossen, da sie nicht zwischen den beiden verschiedenen Synukleinproteinen unterscheiden. Der Hybridomklon (12-9-9, IgG1, Kappa) wurde zur spezifischen Detektion des natürlichen humanen Alpha-Synuklein-Epitops LGKNEEGAPQ analysiert. 12-9-9 erkennt das injizierte Epitop sowie das Volllängen-Alpha-Synuklein-Protein (rekombinantes Protein; erhalten von rPeptide, Bogart, GA, USA) mittels ELISA (siehe Fig. 2). Er detektiert das Beta-Synuklein-Protein (rekombinantes Protein, erhalten von rPeptide, Bogart, GA, USA) durch ELISA allerdings nicht (s. Fig. 2). Danach wurde das für die Bindung des Antikörpers notwendige minimale Epitop durch ELISA unter Verwendung der Peptide p4446, p4453, p5397, p5398, p5399, p5400, p5401, p5402, p5403, p5404, p5405, p5406 (s. Fig. 3) und p5436 (s. Fig. 4) definiert. p4446, p4453, p5397, p5398 und p5402 sowie p5436 behielten ihre Bindungskapazitäten vollständig, wogegen p5399, p5400, p5401, p5403, p5404, p5405 und p5406 die Bindung an 12-9-9 verloren. Somit wurde das für die Bindung benötigte minimale Epitop als KNEEGAP definiert.

[0050] Beispiel 2: Phagen-Display, In-vitro-Bindungs- und Inhibitions-ELISA

[0051] Die in diesem Beispiel verwendeten Phagen-Display-Bibliotheken waren: Ph. D. 7: New England BioLabs E8102L (lineare 7mer-Bibliothek), Ph.D. 12: New England BioLabs E8111L (lineare 12mer-Bibliothek) und Ph.D. C7C: New England BioLabs E8120L (disulfideingeschränkte Heptapeptid-Bibliothek). Phagen-Display wurde gemäß dem Protokoll des Herstellers durchgeführt (www.neb.com). Nach zwei oder drei darauffolgenden Runden von Schwenken ("panning") wurden einzelne Phagenklone gewählt und Phagenüberstände wurden einem ELISA auf Platten unterzogen, die mit dem Antikörper beschichtet waren, der zum Schwenkvorang verwendet worden war. Phagenklone, die bei diesem ELISA positiv waren (starkes Signal für das Ziel, jedoch kein Signal für unspezifische Kontrolle) wurden sequenziert. Aus DNA-Sequenzen wurden Peptidsequenzen abgeleitet. Diese Peptide wurden synthetisiert und mittels Bindungs- und Inhibierungs-ELISA charakterisiert. An manchen Peptiden wurden zusätzliche AS an den C-Terminus angelagert. Darüber hinaus wurden einige neue Mimotope durch Kombinieren von Sequenzinformationen aus im Screen identifizierten Mimotopen erschaffen. Beide Gruppen, die neu erschaffene Mimotope enthielten, wurden zur Unterstützung der Identifizierung einer Konsensussequenz für eine Mimotop-Impfung verwendet.

[0052] 1. In-Vitro-Bindungs-Assay (ELISA)

[0053] Peptide, die vom Phagen-Display abgeleitet wurden, sowie N-terminal trunkierte Varianten davon wurden mit BSA verknüpft und an ELISA-Platten (1 µM) gebunden und danach mit dem monoklonalen Antikörper inkubiert, der für den Screeningvorgang verwendet wurde, um die Bindungskapazität von identifizierten Peptiden zu analysieren (s. Fig. 4).

[0054] 2. In-vitro-Inhibierungs-Assay (ELISA)

[0055] Unterschiedliche Mengen an Peptiden (Konzentrationen im Bereich von 400 µg/ml bis 3 µg/ml (serielle *Dilutionen*), abgeleitet von Phagen-Display, wurden mit dem monoklonalen Antikörper inkubiert, der für den Screeningvorgang verwendet wurde. Peptide, die die darauffolgende Bindung des Antikörpers an das ursprüngliche humane Alpha-Synuklein-Epitop (p5436) und an das auf ELISA-Platten beschichtete, humane Alpha-Synuklein-Protein (p4446) verringerten, wurden bei diesem Assay als inhibierend eingestuft.

[0056] Beispiel 3: In-vivo-Testen von Mimotopen: Analyse der Immunogenität

[0057] 1. In-vivo-Testen von Mimotopen

[0058] Inhibierende sowie nicht-inhibierende Peptide wurden mit KLH verknüpft und Mäusen (Wildtyp-C57/B16- oder Balb/c-Mäuse; subkutane Injektion in die Flanke) gemeinsam mit einem geeigneten Adjuvans (Aluminiumhydroxid) injiziert. Die Tiere wurden in zweiwöchigen Intervallen dreimal geimpft und Seren wurden ebenfalls zweiwöchentlich entnommen. Titer der injizierte Peptide sowie für ein irrelevantes Peptid wurden bei jedem Serum bestimmt. Titer gegen das rekombinante humane Alpha-Synuklein-Protein und rekombinante humane Beta-Synuklein wurden bestimmt, wobei jeweils mit Serum 2 begonnen wurde. Im Allgemeinen wurden Seren durch Reaktion gegen Peptide analysiert, die mit bovinem Serumalbumin (BSA) verknüpft waren, und gegen rekombinante Vollängen-Proteine, die an ELISA-Platten immobilisiert waren. Titer wurden unter Verwendung von anti-Maus-IgG-spezifischen Antikörpern bestimmt. Beispiele für die Immunogenität gegen injizierte Peptide und Alpha-Synuklein sind in Tabelle 5 zu finden.

[0059] 2. Ergebnisse

[0060] 2.1. Identifizierung eines Alpha-Synuklein-spezifischen mAK: Fig. 2 zeigt die Charakterisierung des Alpha-Synuklein-spezifischen monoklonalen Antikörpers 12-9-9 (IgG1, Kappa), abgeleitet von Fusion Affiris 6.

[0061] 2.2. Screening auf Alpha-Synuklein-spezifische Mimotope:

[0062] 2.2.1. Phagen-Display PhD 7, PhD 12 und PhD C7C und veränderlicher Screen

[0063] 2.2.1.1. Screening mit monoklonalem Antikörper, der gegen LGKNEEGAPQ gerichtet ist

[0064] Durch Screenen von PhD7-, PhD12- und PhD C7C-Phagen-Display-Bibliotheken und durch selektive Verschiebung von einzelnen Aminosäuren wurden insgesamt 60 Sequenzen identifiziert (s. Tabelle 1; ID18-77).

[0065] Tabelle 1 zeigt Beispiele aller verwendeten Peptide

SEQ ID.	Peptid-Nr.	Sequenz
1	p4446	Alpha-Synuklein (Fig. 1; P37840)
2	p4447	Beta-Synuklein; Q16143
3	p4453	LGKNEEGAPQC
4	p4454	MGKGEEGYPQC
5	p5397	GKNEEGAPQC
6	p5398	KNEEGAPQC
7	p5399	NEEGAPQC
8	p5400	EEGAPQC
9	p5401	EGAPQC

10	p5402	LGKNEEGAPC
11	p5403	LGKNEEGAC
12	p5404	LGKNEEGC
13	p5405	LGKNEEC
14	p5406	LGKNEC
15	p5435	CKNEEGAP
16	p5436	KNEEGAPC
17	p1253	DAEFRHDSGY-C
18	p5437	ANEEGAPC
19	p5438	KAEEGAPC
20	p5439	KNAEGAPC
21	p5440	KNEAGAPC
22	p5441	KNEEAAPC
23	p5442	KNEEGAAC
24	p5443	RNEEGAPC
25	p5444	HNEEGAPC
26	p5445	KNDEGAPC
27	p5446	KNEDGAPC
28	p5447	KQEEGAPC
29	p5448	KSEEGAPC
30	p5449	KNDDGAPC
31	p5461	KPSFKNEC
32	p5462	QPSFAMEC
33	p5463	SPSFKQEC
34	p5464	TPSWKGEC
35	p5465	DPSFALEC
36	p5466	LPSFRLEC
37	p5467	EPNSRMDC
38	p5468	QPSSKLDC
39	p5469	HIHQSKFFDAPPC
40	p5547	QASFAMEC
41	p5548	TASWKGEC
42	p5549	QASSKLDC
43	p5550	QPAFAMEC
44	p5551	TPAWKGEC
45	p5552	QPASKLDC
46	p5553	QPSFAMAC
47	p5554	TPSWKGAC
48	p5555	QPSSKLAC
49	p5556	APSWKGEC
50	p5557	TPSAKGEC
51	p5558	TPSWAGEC
52	p5559	TPSWKAEC
53	p5560	CTPSWKGE
54	p5587	RNDEGAPC
55	p5588	RNEDGAPC
56	p5589	RQEEGAPC
57	p5590	RSEEGAPC
58	p5591	ANDEGAPC
59	p5592	ANEDGAPC
60	p5593	HSEEGAPC
61	p5594	ASEEGAPC

62	p5595	HNEDGAPC
63	p5596	HNDEGAPC
64	p5597	RNAEGAPC
65	p5598	HNAEGAPC
66	p5599	KSAEGAPC
67	p5600	KSDEGAPC
68	p5601	KSEDGAPC
69	p5602	RQDEGAPC
70	p5603	RQEDGAPC
71	p5604	HSAEGAPC
72	p5605	RSAEGAPC
73	p5606	RSDEGAPC
74	p5607	RSEDGAPC
75	p5608	HSDEGAPC
76	p5609	HSEDGAPC
77	p5610	RQDDGAPC

[0066] Tabelle 2 zeigt Beispiele für Peptide und deren Bindungskapazität im Vergleich zum ursprünglichen Epitop

Interne Nummer	Sequenz	Bindung
p5435	CKNEEGAP	2
p5436	KNEEGAPC	2
p5437	ANEEGAPC	2
p5438	KAEEGAPC	1
p5439	KNAEGAPC	2
p5443	RNEEGAPC	2
p5444	HNEEGAPC	2
p5445	KNDEGAPC	2
p5446	KNEDGAPC	2
p5447	KQEEGAPC	2
p5448	KSEEGAPC	2
p5449	KNDDGAPC	2
p5398	KNEEGAPQC	2
p5402	LGKNEEGAPC	2
p5397	GKNEEGAPQC	2
p4454	MGKGEEGYPQC	2
p4453	LGKNEEGAPQC	2
p5461	KPSFKNEC	2
p5462	QPSFAMEC	2
p5463	SPSFKQEC	2
p5464	TPSWKGEC	2
p5465	DPSFALEC	2
p5466	LPSFRLEC	1
p5468	QPSSKLDC	2

[0067] Tabelle 2: Beispiele der Bindung von Alpha-Synuklein-Epitopen und -Mimotopen an den monoklonalen Antikörper 12-9-9

[0068] Die Bindungskapazität ist mit dem folgenden Code kodiert:

[0069] 0: keine Bindung an 12-9-9 mittels ELISA detektierbar

[0070] 1: schwache Bindung: Bindung des Mimotops im Vergleich zur minimalen ursprünglichen Sequenz p5436 schwächer

[0071] 2: starke Bindung: Bindung des Mimotops ähnlich der minimalen ursprünglichen Sequenz p5436

[0072] 2.3. In-vitro-Charakterisierung von Mimotopen, die in einem Screen (Phagen-Display und Peptid-Screening) mit einem gegen Alpha-Synuklein gerichteten Antikörper identifiziert wurden:

[0073] Die Fig. 2 und 3 zeigen repräsentative Beispiele für Bindungs- und Inhibierungs-Assays, die zur Charakterisierung von Mimotopen in vitro verwendet wurden. Die erhaltenen Daten sind in den Tabellen 2 bzw. 3 zusammengefasst.

[0074] Tabelle 3: Inhibierungs-Assay

Interne Nummer	Sequenz	Inhibierung
p5435	CKNEEGAP	1
p5436	KNEEGAPC	2
p5439	KNAEGAPC	1
p5443	RNEEGAPC	2
p5445	KNDEGAPC	2
p5446	KNEDGAPC	1
p5448	KSEEGAPC	1
p5449	KNDDGAPC	1
p5398	KNEEGAPQC	2
p5402	LGKNEEGAPC	2
p5397	GKNEEGAPQC	2
p5464	TPSWKGEC	1

[0075] Tabelle 3: Alpha-Synuklein-Mimotope, die im Rahmen der Erfindung identifiziert wurden und bei Inhibierungs-Assays zu positiven Ergebnissen führten.

[0076] Legende zu Tabelle 3: die Konkurrenzkapazität ist mit dem folgenden Code kodiert:

[0077] 0: keine Konkurrenz von 12-9-9 mittels ELISA detektierbar

[0078] 1: schwache Konkurrenz: Konkurrenz des Mimotops im Vergleich zur minimalen ursprünglichen Sequenz p5436 schwächer

[0079] 2: starke Konkurrenz: Konkurrenz des Mimotops ähnlich der minimalen ursprünglichen Sequenz p5436

[0080] Tabelle 4: Nicht-Mimotop-Peptide und -Proteine:

SEQ ID	Peptid-Nr.	Sequenz
1	p4446	Alpha-Synuklein
2	p4447	Beta-Synuklein
3	p4453	LGKNEEGAPQC
4	p4454	MGKGEEGYPPC
5	p5397	GKNEEGAPQC
6	p5398	KNEEGAPQC
7	p5399	NEEGAPQC
8	p5400	EEGAPQC
9	p5401	EGAPQC
10	p5402	LGKNEEGAPC
11	p5403	LGKNEEGAC
12	p5404	LGKNEEGC
13	p5405	LGKNEEC
14	p5406	LGKNEC
15	p5435	CKNEEGAP

16	p5436	KNEEGAPC
17	p1253	DAEFRHDSGY-C

[0081] 2.4. In-vivo-Charakterisierung von Mimotopen, die beim Screenen von Phagen-Display-Bibliotheken mit einem gegen Alpha-Synuklein gerichteten Antikörper identifiziert wurden:

[0082] Weibliche C57/B16-Mäuse oder Balb/c-Mäuse, fünf bis sechs Mäuse pro Gruppe, wurden subkutan mit 30 µg an KLH gebundenem Peptid immunisiert. Kontrollgruppen wurde PBS oder das ursprüngliche Epitop injiziert. Als Adjuvans wurde Alaun verwendet. Die verabreichten Peptide waren allesamt in der Lage, an monoklonale Antikörper zu binden, die AS 100 bis 109 des humanen Alpha-Synuklein spezifisch binden, obwohl einige dieser Peptide die Bindung des ursprünglichen Epitops an seinen parentalen Antikörper in vitro nur schwach inhibierten (in einem In-vitro-Inhibierungs-Assay). Der In-vitro-ELISA-Assay zur Bestimmung des Antikörpertiters wurde in einem zweiwöchigen Intervall mit Seren von einzelnen Mäusen (siehe Tabelle 5) nach jeder Impfung durchgeführt. Die Wells der ELISA-Platte waren mit Mimotop-BSA-Konjugaten beschichtet. Die positive Kontrolle wurde durch Reaktion des parentalen Antikörpers mit dem jeweiligen Mimotop-BSA-Konjugat durchgeführt. Die Detektion erfolgte mit Anti-Maus-IgG. Darüber hinaus wurden rekombinante Proteine an ELISA-Platten immobilisiert und Seren reagierten dementsprechend. Es konnten für alle Mimotope, die mit C57/B16-Mäusen oder Balb/c-Mäusen getestet wurden, Antikörper detektiert werden, die nach wiederholter Impfung auf das einzelne injizierte Peptid reagierten. Nichtsdestotrotz induzierten nicht alle Mäuse einen höheren Titer gegen Alpha-Synuklein (s. beispielsweise Tabelle 5).

[0083] Tabelle 5: Beispiele für Immunogenität in vivo

Interne Nummer	Sequenz	Titer bei Tieren,		OD halbmax.
		inj. Pep.		
p5436	KNEEGAPC	10000		260
p5439	KNAEGAPC	8000		110
p5443	RNEEGAPC	9000		90
p5445	KNDEGAPC	26000		600
p5402	LGKNEEGAPC	20000		3000
p4454	MGKGEEGYQC	17000		150

Sequenzprotokoll

<110> Affiris AG

<120> Mimotope

<130> R 54867

<140> AT A 1324/2009

<141> 2009-08-21

<160> 139

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 140

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Lys Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Ala Glu Ala Ala Gly Lys
20 25 30

Thr Lys Glu Gly Val Leu Tyr Val Gly Ser Lys Thr Lys Glu Gly Val
35 40 45

Val His Gly Val Ala Thr Val Ala Glu Lys Thr Lys Glu Gln Val Thr
50 55 60

Asn Val Gly Gly Ala Val Val Thr Gly Val Thr Ala Val Ala Gln Lys
65 70 75 80

Thr Val Glu Gly Ala Gly Ser Ile Ala Ala Ala Thr Gly Phe Val Lys
85 90 95

Lys Asp Gln Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Glu Gly Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Met Pro Val Asp Pro Asp Asn Glu Ala Tyr Glu Met Pro
115 120 125

Ser Glu Glu Gly Tyr Gln Asp Tyr Glu Pro Glu Ala
130 135 140

<210> 2

<211> 134

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Asp Val Phe Met Lys Gly Leu Ser Met Ala Lys Glu Gly Val Val
1 5 10 15

Ala Ala Ala Glu Lys Thr Lys Gln Gly Val Thr Glu Ala Ala Glu Lys

Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Gln Cys

Leu Gly Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Cys

Cys Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro

1 5

<210> 16
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 16
Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 17
<211> 11
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 17
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Cys
1 5 10

<210> 18
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 18
Ala Asn Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 19
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 19
Lys Ala Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 20
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 20
Lys Asn Ala Glu Gly Ala Pro Cys

6

1

5

<210> 21
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 21

Lys Asn Glu Ala Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 22
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 22

Lys Asn Glu Glu Ala Ala Pro Cys
1 5

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 23

Lys Asn Glu Glu Gly Ala Ala Cys
1 5

<210> 24
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 24

Arg Asn Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 25
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 25

His Asn Glu Glu Gly Ala Pro Cys

7

1

5

<210> 26
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 26

Lys Asn Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 27
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 27

Lys Asn Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 28

Lys Gln Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 29
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 29

Lys Ser Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 30

Lys Asn Asp Asp Gly Ala Pro Cys

8

1

5

<210> 31
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 31

Lys Pro Ser Phe Lys Asn Glu Cys
1 5

<210> 32
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 32

Gln Pro Ser Phe Ala Met Glu Cys
1 5

<210> 33
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 33

Ser Pro Ser Phe Lys Gln Glu Cys
1 5

<210> 34
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 34

Thr Pro Ser Trp Lys Gly Glu Cys
1 5

<210> 35
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 35

Asp Pro Ser Phe Ala Leu Glu Cys

9

1

5

<210> 36
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 36

Leu Pro Ser Phe Arg Leu Glu Cys
1 5

<210> 37
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 37

Glu Pro Asn Ser Arg Met Asp Cys
1 5

<210> 38
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 38

Gln Pro Ser Ser Lys Leu Asp Cys
1 5

<210> 39
<211> 13
<212> PRT
<213> Artificial sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 39

His Ile His Gln Ser Lys Phe Phe Asp Ala Pro Pro Cys
1 5 10

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 40

Gln Ala Ser Phe Ala Met Glu Cys

10

1

5

<210> 41
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 41

Thr Ala Ser Trp Lys Gly Glu Cys
1 5

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 42

Gln Ala Ser Ser Lys Leu Asp Cys
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 43

Gln Pro Ala Phe Ala Met Glu Cys
1 5

<210> 44
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 44

Thr Pro Ala Trp Lys Gly Glu Cys
1 5

<210> 45
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 45

Gln Pro Ala Ser Lys Leu Asp Cys

11

1

5

<210> 46
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 46

Gln Pro Ser Phe Ala Met Ala Cys
1 5

<210> 47
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 47

Thr Pro Ser Trp Lys Gly Ala Cys
1 5

<210> 48
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 48

Gln Pro Ser Ser Lys Leu Ala Cys
1 5

<210> 49
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 49

Ala Pro Ser Trp Lys Gly Glu Cys
1 5

<210> 50
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 50

Thr Pro Ser Ala Lys Gly Glu Cys

12

1

5

<210> 51
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 51

Thr Pro Ser Trp Ala Gly Glu Cys
1 5

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 52

Thr Pro Ser Trp Lys Ala Glu Cys
1 5

<210> 53
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 53

Cys Thr Pro Ser Trp Lys Gly Glu
1 5

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 54

Arg Asn Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 55
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 55

Arg Asn Glu Asp Gly Ala Pro Cys

13

1

5

<210> 56
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 56

Arg Gln Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 57
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 57

Arg Ser Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 58
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 58

Ala Asn Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 59
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 59

Ala Asn Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 60
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 60

His Ser Glu Glu Gly Ala Pro Cys

14

1

5

<210> 61
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 61

Ala Ser Glu Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 62
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 62

His Asn Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 63
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 63

His Asn Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 64
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 64

Arg Asn Ala Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 65
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 65

His Asn Ala Glu Gly Ala Pro Cys

15

1

5

<210> 66
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 66

Lys Ser Ala Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 67
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 67

Lys Ser Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 68
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 68

Lys Ser Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 69
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 69

Arg Gln Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 70
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 70

Arg Gln Glu Asp Gly Ala Pro Cys

16

1

5

<210> 71
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 71

His Ser Ala Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 72
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 72

Arg Ser Ala Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 73
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 73

Arg Ser Asp Glu Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 74
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 74

Arg Ser Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 75
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 75

His Ser Asp Glu Gly Ala Pro Cys

17

1

5

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 76

His Ser Glu Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 77
<211> 8
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<400> 77

Arg Gln Asp Asp Gly Ala Pro Cys
1 5

<210> 78
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (2)..(2)
<223> Xaa is an amino acid residue selected from the group consisting of lysine (K), arginine (R), alanine (A) and histidine (H)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (3)..(3)
<223> Xaa is an amino acid residue selected from the group consisting of asparagine (N), glutamine (Q), serine (S), glycine (G) and alanine (A)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (4)..(4)
<223> Xaa is an amino acid residue selected from the group consisting of glutamic acid (E), aspartic acid (D) and alanine (A)

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (5)..(5)
<223> Xaa is an amino acid residue selected from the group consisting

18

of glutamic acid (E) and aspartic acid (D)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (7)..(7)
 <223> Xaa is an amino acid residue selected from the group consisting of alanine (A) and tyrosine (Y)

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 78

Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Gly Xaa Pro Xaa
 1 5

<210> 79
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 79

Xaa Ala Asn Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 80
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably

19

cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 80

Xaa Lys Ala Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 81
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 81

Xaa Lys Asn Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 82
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 82

Xaa Lys Asn Glu Ala Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 83
 <211> 9
 <212> PRT

20

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 83

Xaa Lys Asn Glu Glu Ala Ala Pro Xaa
1 5

<210> 84

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 84

Xaa Lys Asn Glu Glu Gly Ala Ala Xaa
1 5

<210> 85

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

21

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 85

Xaa Arg Asn Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 86
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 86

Xaa His Asn Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 87
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 87

Xaa Lys Asn Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

22

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 88

Xaa Lys Asn Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 89
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 89

Xaa Lys Gln Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 90
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>

23

<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 90

Xaa Lys Ser Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 91
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 91

Xaa Lys Asn Asp Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 92
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

24

<400> 92

Xaa Lys Pro Ser Phe Lys Asn Glu Xaa
1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)*n*, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and *n* is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)*m*, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and *m* is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 93

Xaa Gln Pro Ser Phe Ala Met Glu Xaa
1 5

<210> 94

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)*n*, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and *n* is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)*m*, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and *m* is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 94

Xaa Ser Pro Ser Phe Lys Gln Glu Xaa
1 5

<210> 95

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

25

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> xaa = (Xaa)m, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 95

xaa Thr Pro Ser Trp Lys Gly Glu xaa
1 5

<210> 96
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> xaa = (Xaa)m, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 96

xaa Asp Pro Ser Phe Ala Leu Glu xaa
1 5

<210> 97
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

26

<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 97

Xaa Leu Pro Ser Phe Arg Leu Glu Xaa
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 98

Xaa Glu Pro Asn Ser Arg Met Asp Xaa
1 5

<210> 99
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 99

Xaa Gln Pro Ser Ser Lys Leu Asp Xaa
1 5

27

<210> 100
<211> 14
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> misc_feature
<222> (14)..(14)
<223> Xaa can be any naturally occurring amino acid

<400> 100

Xaa His Ile His Gln Ser Lys Phe Phe Asp Ala Pro Pro Xaa
1 5 10

<210> 101
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 101

Xaa Gln Ala Ser Phe Ala Met Glu Xaa
1 5

<210> 102
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 102

Xaa Thr Ala Ser Trp Lys Gly Glu Xaa
 1 5

<210> 103
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 103

Xaa Gln Ala Ser Ser Lys Leu Asp Xaa
 1 5

<210> 104
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)

29

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 104

Xaa Gln Pro Ala Phe Ala Met Glu Xaa
1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 105

Xaa Thr Pro Ala Trp Lys Gly Glu Xaa
1 5

<210> 106

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 106

Xaa Gln Pro Ala Ser Lys Leu Asp Xaa
1 5

<210> 107

<211> 9

30

<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 107

Xaa Gln Pro Ser Phe Ala Met Ala Xaa
1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 108

Xaa Thr Pro Ser Trp Lys Gly Ala Xaa
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1

31

or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 109

Xaa Gln Pro Ser Ser Lys Leu Ala Xaa
1 5

<210> 110
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 110

Xaa Ala Pro Ser Trp Lys Gly Glu Xaa
1 5

<210> 111
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 111

Xaa Thr Pro Ser Ala Lys Gly Glu Xaa

32

1

5

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 112

Xaa Thr Pro Ser Trp Ala Gly Glu Xaa
1 5

<210> 113
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 113

Xaa Thr Pro Ser Trp Lys Ala Glu Xaa
1 5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

33

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 114

Xaa Thr Pro Ser Trp Lys Gly Glu Xaa
1 5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 115

Xaa Arg Asn Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 116
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

34

or 0

<400> 116

Xaa Arg Asn Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 117

Xaa Arg Gln Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 118

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 118

Xaa Arg Ser Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 119

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

35

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 119

Xaa Ala Asn Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 120
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 120

Xaa Ala Asn Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 121
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

36

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 121

Xaa His Ser Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 122
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 122

Xaa Ala Ser Glu Glu Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 123
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220>
 <223> Mimotope

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (1)..(1)
 <223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 123

Xaa His Asn Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
 1 5

37

<210> 124
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 124

Xaa His Asn Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 125
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 125

Xaa Arg Asn Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 126
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE

38

<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 126

Xaa His Asn Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 127
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 127

Xaa Lys Ser Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

39

<400> 128

Xaa Lys Ser Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 129

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 129

Xaa Lys Ser Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 130

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 130

Arg Gln Asp Glu Gly Ala Pro
1 5

<210> 131

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

40

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 131

Xaa Arg Gln Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 132

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 132

Xaa His Ser Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 133

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Mimotope

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa = (Xaa)_n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>

<221> MISC_FEATURE

41

<222> (9)..(9)
<223> xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 133

Xaa Arg Ser Ala Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 134
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 134

Xaa Arg Ser Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 135
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 135

Xaa Arg Ser Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 136

42

<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 136

Xaa His Ser Asp Glu Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (9)..(9)
<223> Xaa = (Xaa)m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 137

Xaa His Ser Glu Asp Gly Ala Pro Xaa
1 5

<210> 138
<211> 9
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220>
<223> Mimotope

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(1)
<223> Xaa = (Xaa)n, wherein xaa is any amino acid residue, preferably

43

cysteine, and n is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<220>
 <221> MISC_FEATURE
 <222> (9)..(9)
 <223> Xaa = (Xaa)_m, wherein Xaa is any amino acid residue, preferably cysteine, and m is 0 or an integer of more than 0, preferably 1 or 0

<400> 138

Xaa Arg Gln Asp Asp Gly Ala Pro Xaa
 1 5

<210> 139
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

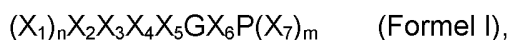
<220>
 <223> Fragment of human alpha-synuclein

<400> 139

Lys Asn Glu Glu Gly Ala Pro
 1 5

Patentansprüche

1. Verwendung zumindest eines Peptids oder Polypeptids, das die Aminosäuresequenz



insbesondere

(X₁)_nANEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKAEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKNAEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKNEAGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nRNEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nHNEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKNDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKNEDGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nKQEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKSEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKNDDGAP(X₇)_m, (X₁)_nRNDEGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nRNEDGAP(X₇)_m, (X₁)_nRQEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRSEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nANDEGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nANEDGAP(X₇)_m, (X₁)_nHSEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nASEEGAP(X₇)_m, (X₁)_nHNEDGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nHNDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRNAEGAP(X₇)_m, (X₁)_nHNAEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKSAEGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nKSDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nKSEDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRQDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRQEDGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nHSAEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRSAEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRSDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nRSDEGAP(X₇)_m,
 (X₁)_nHSDEGAP(X₇)_m, (X₁)_nHSEDEGAP(X₇)_m and (X₁)_nRQDDGAP(X₇)_m,

oder eine Aminosäuresequenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

(X₁)_nKNEEAAP(X₇)_m, (X₁)_nKNEEGAA(X₇)_m, (X₁)_nKPSFKNE(X₇)_m, (X₁)_nQPSFAME(X₇)_m,
 (X₁)_nSPSFKQE(X₇)_m, (X₁)_nTPSWKGE(X₇)_m, (X₁)_nDPSFALE(X₇)_m, (X₁)_nLPSFRLE(X₇)_m,
 (X₁)_nEPNSRMD(X₇)_m, (X₁)_nQPSSKLD(X₇)_m, (X₁)_nHIHQSKFFDAPP(X₇)_m,
 (X₁)_nQASFAME(X₇)_m, (X₁)_nTASWKGE(X₇)_m, (X₁)_nQASSKLD(X₇)_m, (X₁)_nQPAFAME(X₇)_m,
 (X₁)_nTPAWKGE(X₇)_m, (X₁)_nQPASKLD(X₇)_m, (X₁)_nQPSFAMA(X₇)_m, (X₁)_nTPSWKGA(X₇)_m,
 (X₁)_nQPSSKLA(X₇)_m, (X₁)_nAPSWKGE(X₇)_m, (X₁)_nTPSAKGE(X₇)_m, (X₁)_nTPSWAGE(X₇)_m,
 (X₁)_nTPSWKAE(X₇)_m, (X₁)_nTPSWKGE(X₇)_m,

umfasst, wobei

X₁ jedweder Aminosäurerest ist,
 X₂ ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Lysin (K), Arginin (R), Alanin (A) und Histidin (H),

- X_3 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Asparagin (N), Glutamin (Q), Serin (S), Glycin (G) und Alanin (A),
 X_4 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E), Asparaginsäure (D) und Alanin (A),
 X_5 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Glutaminsäure (E) und Asparaginsäure (D),
 X_6 ein Aminosäurerest ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alanin (A) und Tyrosin (Y),
 X_7 jedweder Aminosäurerest ist,
n und m unabhängig 0 oder eine ganze Zahl über 0 sind,
und wobei die Aminosäuresequenz von Formel I nicht mit dem 7-mer-Polypeptidfragment von humanem Alpha-Synuklein mit der Aminosäuresequenz KNEEGAP identisch ist oder dieses nicht umfasst,
wobei das Peptid oder Polypeptid eine Bindungskapazität gegenüber einem Antikörper aufweist, der für ein Epitop von humanem Alpha-Synuklein, das die Aminosäuresequenz KNEEGAP umfasst, spezifisch ist,
zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention und/oder Behandlung von Synukleinoopathien.
2. Verwendung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass n und/oder m 1 und X_1 und/oder X_7 Cystein (C) sind.
 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid 7 bis 30, vorzugsweise 7 bis 20, mehr bevorzugt 7 bis 16 Aminosäurereste umfasst.
 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid eine Aminosäuresequenz umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 $(X_1)_n$ ANEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KAEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KNAEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KNEAGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ RNEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ HNEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KNDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KNEDGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ KQEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KSEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KNDDGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RNDEGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ RNEDGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RQEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RSEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ ANDEGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ ANEDGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ HSEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ ASEEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ HNEDGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ HNDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RNAEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ HNAEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KSAEGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ KSDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ KSEDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RQDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RQEDGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ HSAEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RSAEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RSDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ RSDEGAP(X_7)_m,
 $(X_1)_n$ HSDEGAP(X_7)_m, $(X_1)_n$ HSDEGAP(X_7)_m und $(X_1)_n$ RQDDGAP(X_7)_m.
 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Synukleinoopathie aus der Gruppe bestehend aus Lewy-Body-Erkrankungen (LBDs), vorzugsweise Parkinson'scher Krankheit (PK), Parkinson'scher Krankheit mit Demenz (PKD) und Demenz mit Lewy Bodies (DLB), sowie Multisystematrophie (MSA) oder Neurodegeneration mit Eisenablagerung im Gehirn des Typ I (NBIA-Typ I) ausgewählt ist.
 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid an einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, vorzugsweise KLH (Schlüssellochschnecken-Hämocyanin) gebunden ist.
 7. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid zur subkutanen, intradermalen oder intramuskulären Verabreichung formuliert ist.
 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid mit einem Adjuvans, vorzugsweise Aluminiumhydroxid formuliert ist.
 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid oder Polypeptid im Medikament in einer Menge von 0,1 ng bis 10 mg, vorzugsweise 10 ng bis 1 mg, insbesondere 100 ng bis 100 µg, enthalten ist.

10. Peptid mit einer Aminosäuresequenz, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
 $(C)_n$ ANEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KAEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KNAEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KNEAGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ KNEEAAP $(C)_m$, $(C)_n$ KNEEGAA $(C)_m$, $(C)_n$ RNEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HNEEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ KNDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KNEDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KQEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KSEEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ KNDDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KPSFKNE $(C)_m$, $(C)_n$ QPSFAME $(C)_m$, $(C)_n$ SPSFKQE $(C)_m$,
 $(C)_n$ TPSWKGE $(C)_m$, $(C)_n$ DPSFALE $(C)_m$, $(C)_n$ LPSFRLE $(C)_m$, $(C)_n$ EPNSRMD $(C)_m$,
 $(C)_n$ QPSSKLD $(C)_m$, $(C)_n$ HIHQSKFFDAPP $(C)_m$, $(C)_n$ QASFAME $(C)_m$,
 $(C)_n$ TASWKGE $(C)_m$, $(C)_n$ QASSKLD $(C)_m$, $(C)_n$ QPAFAME $(C)_m$, $(C)_n$ TPAWKGE $(C)_m$,
 $(C)_n$ QPASKLD $(C)_m$, $(C)_n$ QPSFAMA $(C)_m$, $(C)_n$ TPSWKGA $(C)_m$, $(C)_n$ QPSSKLA $(C)_m$,
 $(C)_n$ APSWKGE $(C)_m$, $(C)_n$ TPSAKGE $(C)_m$, $(C)_n$ TPSWAGE $(C)_m$, $(C)_n$ TPSWKAE $(C)_m$,
 $(C)_n$ TPSWKGE $(C)_m$, $(C)_n$ RNDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RNEDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RQEEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ RSEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ ANDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ ANEDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HSEEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ ASEEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HNEDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HNDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RNAEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ HNAEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KSAEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KSDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ KSEDEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ RQDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RQEDGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HSAEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RSAEGAP $(C)_m$,
 $(C)_n$ RSDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ RSEDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HSDEGAP $(C)_m$, $(C)_n$ HSEDEGAP $(C)_m$
und $(C)_n$ RQDDGAP $(C)_m$, wobei n und m unabhängig 0 oder 1 sind.
11. Peptid nach Anspruch 10, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Peptid an einen pharmazeutisch akzeptablen Träger, vorzugsweise KLH, gebunden ist.
12. Peptid nach Anspruch 10 oder 11 zur Verwendung in der Prävention und/oder Behandlung von Synukleinopathien.
13. Pharmazeutische Formulierung, vorzugsweise ein Vakzin, umfassend zumindest ein Peptid nach einem der Ansprüche 10 bis 12.

Hierzu 4 Blatt Zeichnungen

1/4

Alpha-Synuklein-Protein-Sequenz:

10 20 30 40 50 60
MDVFMKGLSK AKEGVVAAAE KTKQGVAAEA GKTKEGVLYV GSKTKEGVVH GVAITVAEKK
70 80 90 100 110 120
EQVTNVGGAV VTGVTAVAQK TVEGAGSIAA ATGFVKKDQL GKNEEGAPOE GILEDMPVDP
130 140
DNEAYEMPSE EGYQDYEPEA

Fig. 1

2/4

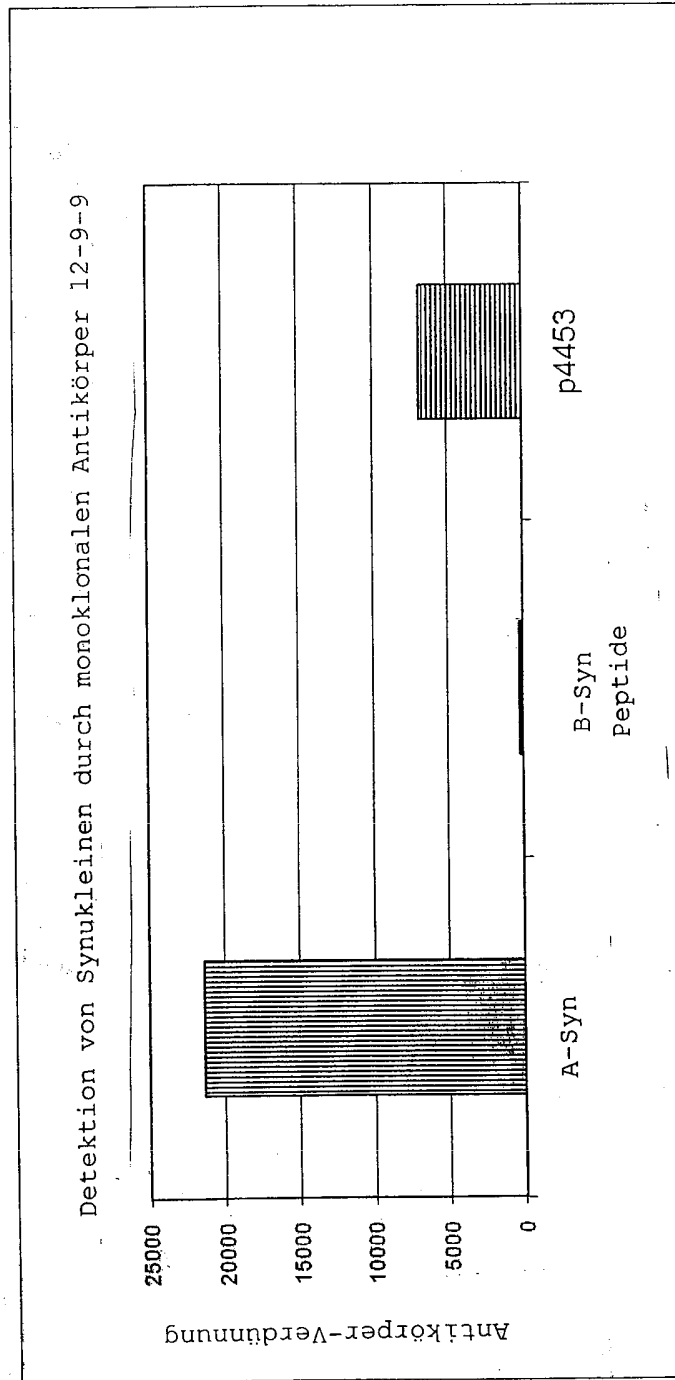


Fig. 2

3/4

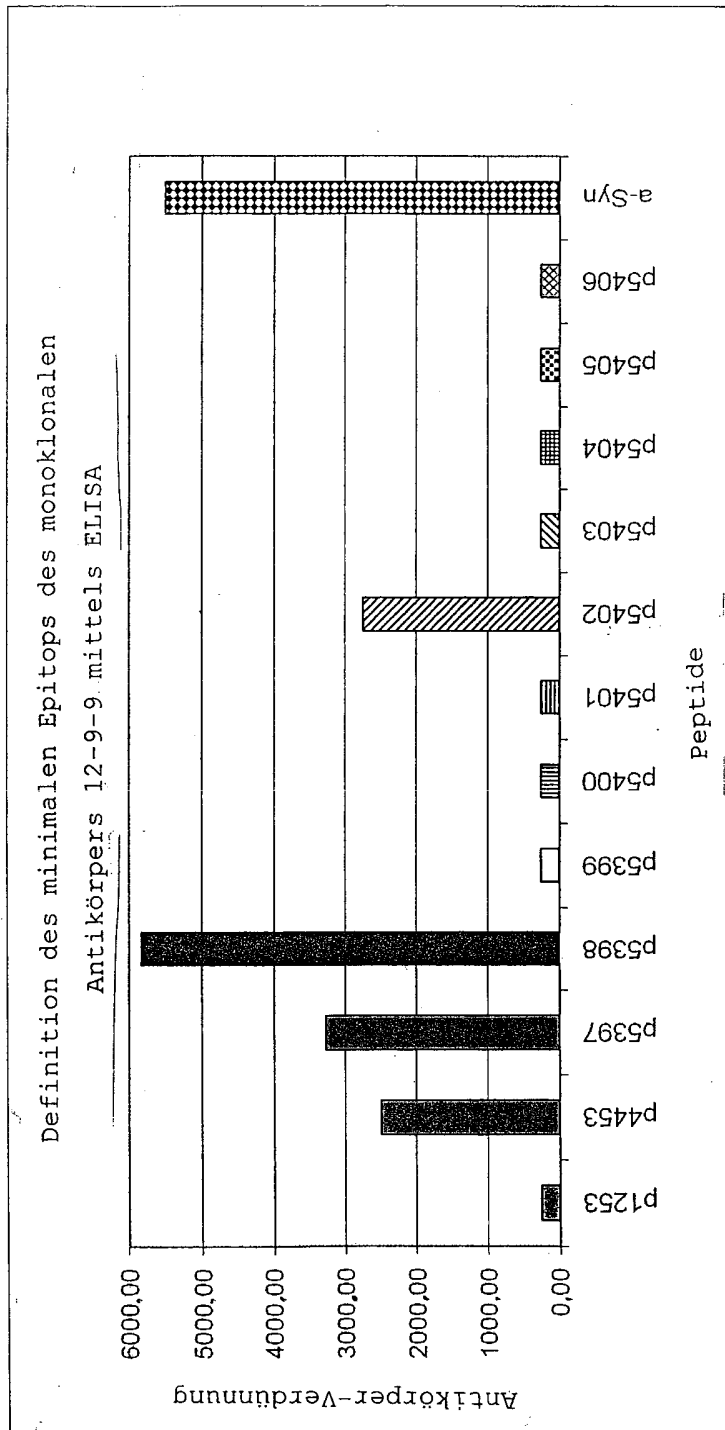


Fig. 3

4/4

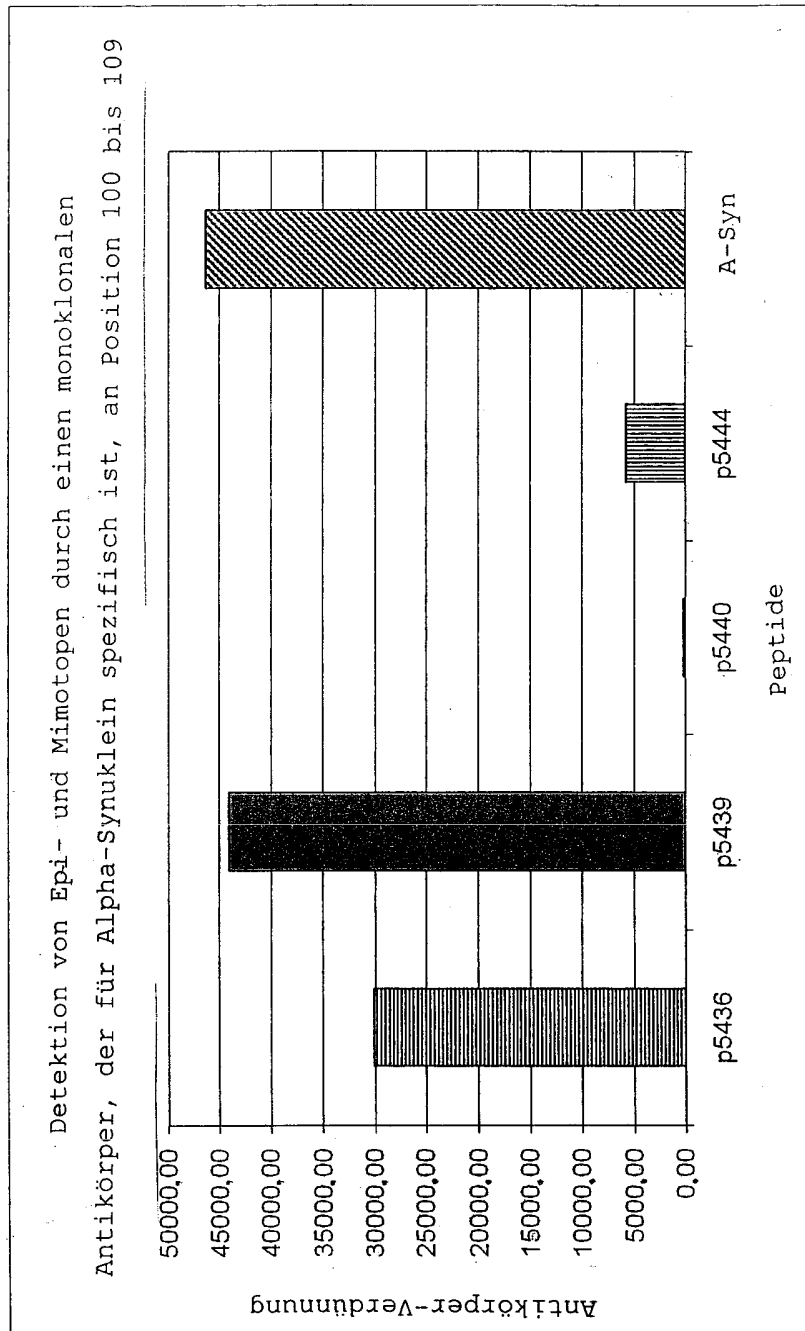


Fig. 4