

Recursos compilados:

1. Documento de panorama inmune Pan-can (Ready *et al.* (2019) Journal of Clinical Oncology, 37:992-1000)
2. Conjunto de datos de TCGA RNA-seq / Exoma-seq de Omicsoft
3. Firmas de genes inmunes (Thorsson *et al.* (2018) Immunity, 48, 812-830)
4. Datos GTEx v7

La carga de mutaciones tumorales se calculó a partir del llamado de mutaciones TCGA exoma-seq usando datos de Omicsoft. Se usó la firma de células T PLoS One (CD3D, CD3E, CD2) para cuantificar la infiltración inmune de las muestras. El puntaje Z se generó usando el valor $\log_2(\text{TPM}+1)$ a partir de datos de TCGA RNA-seq.

Surfaceoma.Filtro: La probabilidad del paciente individual de tener un valor de expresión >2 veces ($\log_2(\text{TPM} + 1)$) en comparación con el tejido normal GTEx con la mayor mediana se calculó de la siguiente manera:

1. Identificar el tejido normal GTEx que tiene el mayor valor de mediana para este gen entre todos los tejidos normales GTEx, suponer que es T_h
2. Sintetizar los datos de GTEx para este gen con 1000 pacientes para cada tejido usando la Técnica de Sobremuestreo de Minoridad Sintética (SMOTE (Siemers *et al.* (2017) PLoS One, 12(7):e0179726) manteniendo la distribución de datos por tejido
3. Contar el número de veces (n veces) que este paciente tendrá > 2 veces los datos sintetizados GTEx para el tejido T_h , la probabilidad de que este paciente tenga > 2 veces el GTEx normal es $n / 1000$
4. Calcular esta probabilidad para cada paciente
5. La suma de la probabilidad individual es la

estimación probabilística de la población de la cohorte con > 2 veces más que GTEX normal

6. Cuando se aplican otros filtros juntos, la suma de la probabilidad individual será solo para los pacientes que pasan los otros filtros

10.1.3 Ejemplos

[01] Los antígenos blanco y las indicaciones identificadas usando el análisis predictivo de bioinformática ilustrativo anterior se presentan en la Tabla 27.

Tabla 27. Antígenos blanco e indicaciones ilustrativas

Antígeno blanco	Indicaciones
MSLN	Cáncer de ovario Cáncer de cérvix Cáncer de páncreas Adenocarcinoma de pulmón
EPHA2	Cáncer de esófago
FOLH1	Cáncer de próstata
CDH6	Cáncer de riñón
CEACAM5	Cáncer colorrectal
CFC1B	Cáncer de páncreas
ENPP3	Cáncer de riñón
FOLR1	Cáncer de ovario
HAVCR1	Cáncer de riñón Cáncer de esófago
KIT	Cáncer de riñón
MET	Cáncer de riñón Cáncer de esófago
MUC16	Cáncer de ovario Cáncer de cérvix Cáncer de mama
SLC39A6	Cáncer de mama

	Cáncer de próstata
SLC44A4	Cáncer de próstata
STEAP1	Cáncer de próstata

Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es un modulador de empalme;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

2. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a un célula neoplásica derivada de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

3. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a un célula neoplásica derivada de una neoplasia maligna hematológica.

4. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 3, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

5. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 3 o la reivindicación 4, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

6. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una

célula neoplásica derivada de un tumor sólido.

7. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 6, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cérvix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

8. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

9. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 8, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

10. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 8 o la reivindicación 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

11. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

12. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

13. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

14. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CD138.

15. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 14, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CD138 o fragmento de unión a antígeno.

16. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 14 o la reivindicación 15, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3).

17. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

18. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG2a humana.

19. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

20. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa EPHA2.

21. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 20, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 o fragmento de unión a antígeno.

22. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 20 o la reivindicación 21, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3).

23. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

24. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

25. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 24, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

26. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el enlazador es un enlazador escindible.

27. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 26, en donde el enlazador comprende un resto peptídico escindible.

28. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 27, en donde el resto peptídico escindible es escindible por una enzima.

29. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, en donde el resto peptídico o enlazador escindible comprende una unidad de aminoácido.

30. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad de aminoácido comprende valina-citrulina (Val-Cit).

31. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad de aminoácido comprende valina-alanina (Val-Ala).

32. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 26, en donde el enlazador comprende un resto de glucuronida escindible.

33. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 32, en donde el resto de glucuronida escindible es escindible por una enzima.

34. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 32 o la reivindicación 33, en donde el resto de glucuronida escindible es escindible por una glucuronidasa.

35. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 32 a 34, en donde el resto de glucuronida escindible es escindible por β -glucuronidasa.

36. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35, en donde el enlazador comprende al menos una unidad espaciadora.

37. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 36, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto de polietilenglicol (PEG).

38. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 37, en donde el resto PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.

39. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 38, en donde m es 2.

40. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 36, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto alquilo.

41. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 40, en donde el resto alquilo comprende $-(\text{CH}_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.

42. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 41, en donde n es 2.

43. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 41, en donde n es 5.

44. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 41, en donde n es 6.

45. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 44, en donde la unidad espaciadora

une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").

46. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 45, en donde la Mal-unidad espaciadora es reactiva con un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

47. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 45 o la reivindicación 46, en donde la Mal-unidad espaciadora se une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

48. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 47, en donde el enlazador comprende la Mal-unidad espaciadora y un resto peptídico escindible.

49. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 48, en donde el resto peptídico escindible comprende una unidad de aminoácido.

50. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el resto peptídico escindible o unidad de aminoácido comprende Val-Cit.

51. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el resto peptídico escindible o unidad de aminoácido comprende Val-Ala.

52. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto alquilo.

53. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 51, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto PEG.

54. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 45 a 52, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC).

55. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 45 a 54, en donde la Mal-unidad espaciadora une el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con el resto escindible en el enlazador.

56. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 55, en donde el resto escindible en el enlazador comprende un resto peptídico escindible.

57. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 56, en donde el resto peptídico escindible comprende una unidad de aminoácido.

58. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 56 o la reivindicación 57, en donde el resto peptídico escindible o unidad de aminoácido comprende Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn

59. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 58, en donde el enlazador comprende MC-Val-Cit.

60. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 58, en donde el enlazador comprende MC-Val-Ala.

61. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 60, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto alquilo.

62. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 60, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto PEG.

63. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 61, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC).

64. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 36 a 63, en donde el resto escindible en el enlazador se une directamente al modulador de empalme, o en donde una unidad espaciadora une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme.

65. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 64, en donde la escisión del conjugado libera el modulador de empalme del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno y enlazador.

66. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 64 o la reivindicación 65, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme es auto-inmolante.

67. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme comprende un p-aminobenciloxicarbonilo (pABC).

68. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 67, en donde el pABC une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme.

69. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 67 o la reivindicación 68, en donde el resto escindible en el enlazador comprende un resto peptídico escindible.

70. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 69, en donde el resto peptídico escindible comprende una unidad de aminoácido.

71. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 69 o la reivindicación 70, en donde el resto peptídico escindible o unidad de aminoácido comprende Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn.

72. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71, en donde el enlazador comprende

Val-Cit-pABC.

73. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71, en donde el enlazador comprende Val-Ala-pABC.

74. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 64 a 66, en donde la unidad espaciadora que une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme comprende un p-aminobencilo (pAB).

75. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 74, en donde el pAB une el resto escindible en el enlazador al modulador de empalme.

76. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 74 o la reivindicación 75, en donde el resto escindible en el enlazador comprende un resto peptídico escindible.

77. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 76, en donde el resto peptídico escindible comprende una unidad de aminoácido.

78. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 76 o la reivindicación 77, en donde el resto peptídico escindible o unidad de aminoácido comprende Val-Cit, Val-Ala, Glu-Val-Cit o Ala-Ala-Asn.

79. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 78, en donde el enlazador comprende Val-Cit-pAB.

80. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 78, en donde el enlazador comprende Val-Ala-pAB.

81. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en donde el enlazador es un enlazador no escindible.

82. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 81, en donde el enlazador comprende al menos una unidad espaciadora.

83. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 81 o la reivindicación 82, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto de polietilenglicol (PEG).

84. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 83, en donde el resto PEG comprende $-(\text{PEG})_m-$ y m es un número entero de 1 a 10.

85. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 84, en donde m es 2.

86. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 81 o la reivindicación 82, en donde la unidad espaciadora o el enlazador comprende un resto alquilo.

87. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 86, en donde el resto alquilo comprende $-(\text{CH}_2)_n-$ y n es un número entero de 1 a 10.

88. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 87, en donde n es 2.

89. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 87, en donde n es 5.

90. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 87, en donde n es 6.

91. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 81 a 90, en donde la unidad espaciadora une el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un resto maleimida (Mal) ("Mal-unidad espaciadora").

92. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 91, en donde la Mal-unidad espaciadora es reactiva con un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

93. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 91 o la reivindicación 92, en donde la Mal-unidad espaciadora se une al anticuerpo o fragmento de unión a antígeno a través de un residuo de cisteína en el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

94. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 93, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto alquilo.

95. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 93, en donde la Mal-unidad espaciadora comprende un resto PEG.

96. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC).

97. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 96, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende un maleimidocaproílo (MC) y al menos una unidad espaciadora adicional.

98. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende MC-(PEG)₂.

99. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 98, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende MC-(PEG)₂ y al menos una unidad espaciadora adicional.

100. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Hex.

101. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 100, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Hex y al menos una unidad espaciadora adicional.

102. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 91 a 95, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Et.

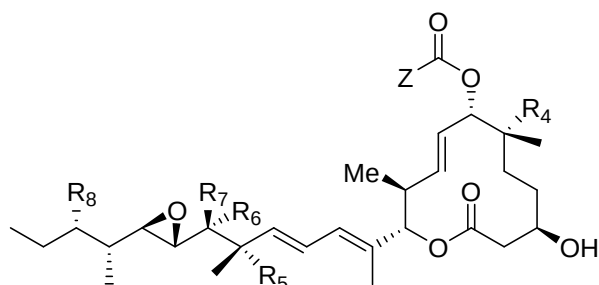
103. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 102, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Et y al menos una unidad espaciadora adicional.

104. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Et-O-Et.

105. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 104, en donde el enlazador o Mal-unidad espaciadora comprende Mal-Et-O-Et y al menos una unidad espaciadora adicional.

106. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 91 a 105, en donde la Mal-unidad espaciadora une el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno al modulador de empalme.

107. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende un modulador de empalme de Fórmula (II):



(II), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

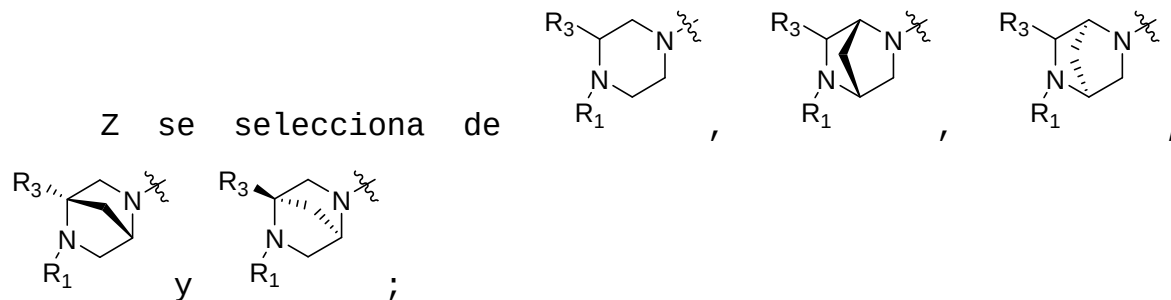
R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6); y

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6 y -NR¹⁵R¹⁶;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

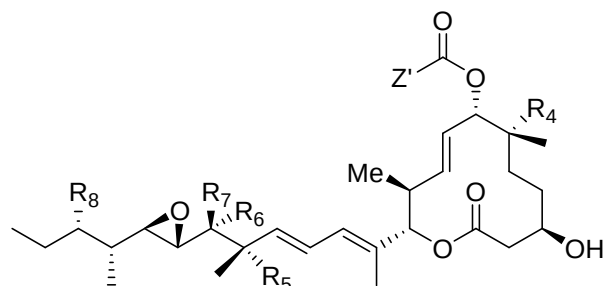


en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8,

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno.

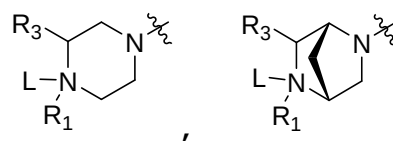
108. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 107, en donde el enlazador se une

covalentemente al modulador de empalme ("L-D"), y L-D tiene una estructura de Fórmula (II-A):

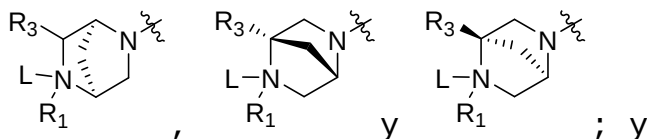


(II-A), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo,

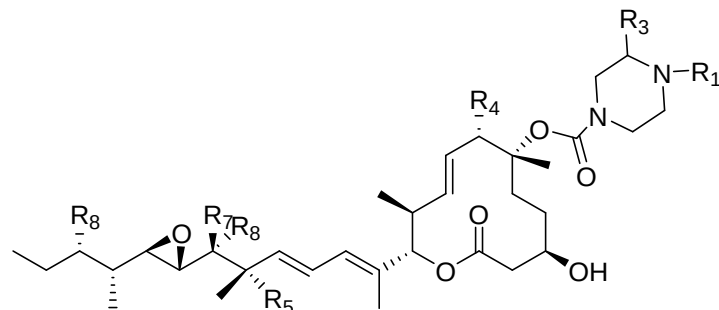


en donde Z' se selecciona de



en donde todas las demás variables son como se define para la Fórmula (II).

109. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme es un modulador de empalme de Fórmula (IV):



(IV), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6); y

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6 y -NR¹⁵R¹⁶;

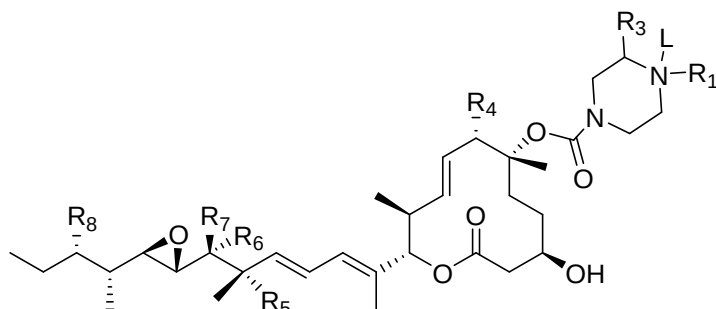
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷; y

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8,

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno.

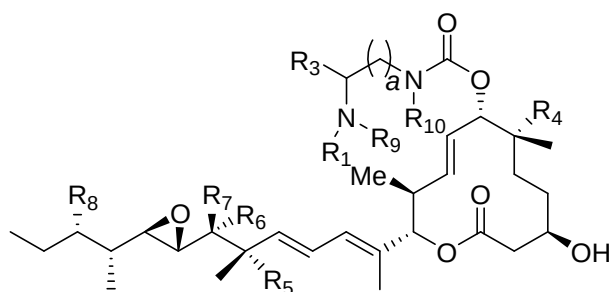
110. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 109, en donde el enlazador se une covalentemente al modulador de empalme ("L-D"), y L-D tiene una estructura de Fórmula (IV-A):



(IV-A), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

111. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme es un modulador de empalme de Fórmula (VI):



(VI), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C1-C6) y $-CD_3$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C1-C6);

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-$ (alquilo C1-C6), grupos $-O-C(=O)-$ (alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6, $-NR^{15}R^{16}$ y un enlazador;

R^{10} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos $-C(=O)-(\text{alquilo C1-C6})$ y $-CD_3$;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$;

R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

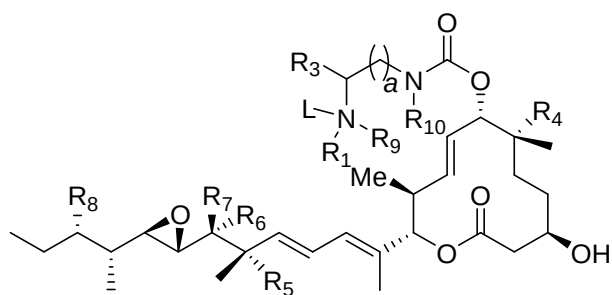
a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos $-O-(\text{alquilo C1-C6})$, $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno; y

en donde R^1 y R^9 no pueden estar ambos ausentes.

112. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 111, en donde el enlazador se une covalentemente al modulador de empalme ("L-D"), y L-D tiene una estructura de Fórmula (VI-A):

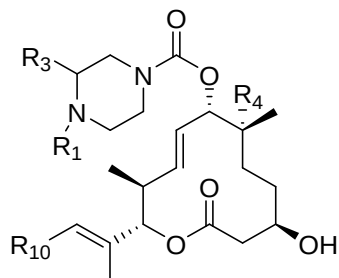


(VI-A), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo.

113. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme es un modulador de empalme de Fórmula (VIII):



(VIII), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6);

R⁴ se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6; y

R¹⁰ se selecciona de carbociclos de 3 a 10 miembros y heterociclos de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^a, en donde cada R^a se selecciona independientemente de halógenos, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, -S(=O)_w-(heterociclos de 4 a 7 miembros), carbociclos de 4 a 7 miembros y heterociclos de 4 a 7 miembros;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷; y

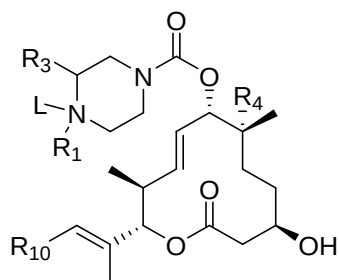
R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

en donde cada R^a está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, $-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6, grupos -(C=O)-(alquilo C1-C6), grupos -(C=O)-(alquilo C1-C6)-(heterociclilo C3-C10), $-S(=O)_w$ -(grupos heterociclilo C3-C8) y grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halógenos, grupos hidroxilo, $-NR^{15}R^{16}$ y grupos alquilo C1-C3; y

w es 0, 1 o 2.

114. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 113, en donde el enlazador se une covalentemente al modulador de empalme ("L-D"), y L-D tiene una estructura de Fórmula (VIII-A):



(VIII-A), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo.

115. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende un modulador del complejo SF3b.

116. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115, en donde el modulador de empalme comprende una pladienolida o un derivado de pladienolida.

117. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 o la reivindicación 116, en donde el modulador de empalme comprende pladienolida D o un derivado de pladienolida D.

118. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D2, D1, D4, D8, D10, D11 (E7107), D20, D21, D22, D12 o D25.

119. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117 o la reivindicación 118, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D2.

120. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117 o la reivindicación 118, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D1.

121. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117 o la reivindicación 118, en donde la pladienolida D o el derivado es una pladienolida D zwitteriónica o derivado.

122. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 121, en donde la pladienolida D zwitteriónica o derivado comprende D22 o D25.

123. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 o la reivindicación 116, en donde el modulador de empalme comprende pladienolida B o un derivado de pladienolida B.

124. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 123, en donde la pladienolida B o derivado

comprende D9, D18, D19 o D13.

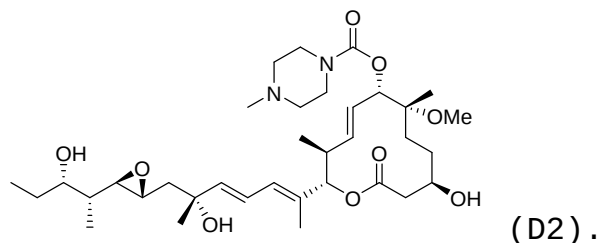
125. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 115 o la reivindicación 116, en donde el modulador de empalme comprende una aril pladienolida.

126. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 125, en donde la aril pladienolida comprende D15, D14, D16, D17, D26 o D33.

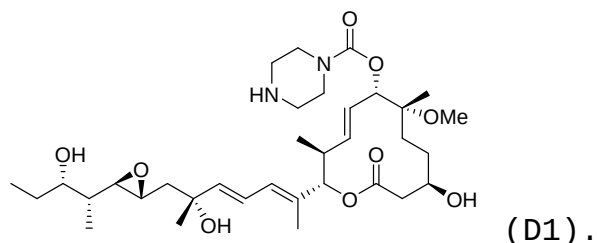
127. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la aril pladienolida es una aril pladienolida zwitteriónica.

128. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 127, en donde la aril pladienolida zwitteriónica comprende D33.

129. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D2:



130. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D1:



131. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D4, D12, D15, D8, D9, D10, D13, D18, D19,

D20, D21, D22, D25 o D33.

132. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 131, en donde p es de 1 a 10.

133. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 132, en donde p es de 2 a 8.

134. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 133, en donde p es de 4 a 8.

135. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 134, en donde p es 4.

136. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 134, en donde p es 8.

137. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D2;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

138. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 137, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

139. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 138, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

140. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 138 o la reivindicación 139, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ

ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

141. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 138 a 140, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

142. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 138 a 141, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

143. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 138 a 142, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

144. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 137, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CD138.

145. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 144, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CD138 o fragmento de unión a antígeno.

146. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 144 o la reivindicación 145, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de

complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3).

147. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 144 a 146, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

148. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 144 a 147, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG2a humana.

149. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 144 a 148, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

150. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 137, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa EPHA2.

151. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 150, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 o fragmento de unión a antígeno.

152. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 150 o la reivindicación 151, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3)

que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3).

153. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 150 a 152, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

154. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 150 a 153, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

155. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 150 a 154, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

156. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D1;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

157. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 156, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

158. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 157, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

159. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 157 o la reivindicación 158, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

160. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 157 a 159, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

161. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 157 a 160, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

162. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 157 a 161, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

163. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 156, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CD138.

164. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 163, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CD138 o fragmento de unión a antígeno.

165. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 163 o la reivindicación 164, en donde el

anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3).

166. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 165, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

167. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 166, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG2a humana.

168. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 163 a 167, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

169. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 156, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa EPHA2.

170. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 169, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 o fragmento de unión a antígeno.

171. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 169 o la reivindicación 170, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres

regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3).

172. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 169 a 171, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

173. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 169 a 172, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

174. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 169 a 173, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

175. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6

(LCDR3);

D es D2, D1, D4, D12 o D15;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

176. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 175, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

177. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo anti-CD138 o fragmento de unión a antígeno que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3);

D es D2, D1, D4, D12 o D15;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

178. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 177, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

179. Un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo anti-EPHA2 o fragmento de unión a antígeno que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3);

D es D2, D1, D4, D12 o D15;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

180. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 179, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

181. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 180, en donde el enlazador es un enlazador escindible.

182. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 181, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Cit-pABC.

183. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 181, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pABC.

184. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 181, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pAB.

185. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 180, en donde el enlazador es un enlazador no escindible.

186. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 185, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Hex.

187. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 185, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et.

188. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 185, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et-O-Et.

189. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 188, en donde p es de 1 a 10.

190. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 189, en donde p es de 2 a 8.

191. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 190, en donde p es de 4 a 8.

192. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 191, en donde p es 4.

193. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 156 a 191, en donde p es 8.

194. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.5.

195. La composición de la reivindicación 194, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es aproximadamente 4.

196. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 193, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es de aproximadamente 7 a aproximadamente 9.

197. La composición de la reivindicación 196, en donde el p promedio de los conjugados de anticuerpo-fármaco en la composición es aproximadamente 8.

198. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

199. El método de la reivindicación 198, en donde el trastorno neoplásico es una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

200. El método de la reivindicación 198 o la reivindicación 199, en donde el trastorno neoplásico es una neoplasia maligna hematológica.

201. El método de la reivindicación 199 o la reivindicación 200, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

202. El método de la reivindicación 198 o la reivindicación 199, en donde el trastorno neoplásico es un tumor sólido.

203. El método de la reivindicación 199 o la reivindicación 202, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cervix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

204. El método de cualquiera de las reivindicaciones 198 a 203, en donde el tratamiento con el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición induce la destrucción adicional de células neoplásicas que no expresan un antígeno blanco pero son adyacentes a células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

205. El método de cualquiera de las reivindicaciones 198 a 204, en donde el sujeto tiene una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

206. El método de la reivindicación 205, en donde el antígeno blanco es HER2.

207. El método de la reivindicación 206, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

208. El método de la reivindicación 207, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

209. El método de cualquiera de las reivindicaciones 206 a 208, en donde el sujeto no responde o responde poco al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-HER2 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme cuando se administra solo.

210. El método de cualquiera de las reivindicaciones 206 a 209, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al tratamiento con un modulador de empalme cuando se administra solo.

211. El método de la reivindicación 205, en donde el antígeno blanco es CD138.

212. El método de la reivindicación 211, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un mieloma múltiple

que expresa CD138.

213. El método de la reivindicación 211 o la reivindicación 212, en donde el sujeto no responde o responde poco al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-CD138 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme cuando se administra solo.

214. El método de cualquiera de las reivindicaciones 211 a 213, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al tratamiento con un modulador de empalme cuando se administra solo.

215. El método de la reivindicación 205, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

216. El método de la reivindicación 215, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

217. El método de la reivindicación 215 o la reivindicación 216, en donde el sujeto no responde o responde poco al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-EPHA2 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme cuando se administra solo.

218. El método de cualquiera de las reivindicaciones 215 a 217, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al tratamiento con un modulador de empalme cuando se administra solo.

219. Un método para reducir o inhibir el crecimiento de un tumor en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

220. El método de la reivindicación 219, en donde el

tratamiento con el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición induce la destrucción adicional de células tumorales neoplásicas que no expresan un antígeno blanco pero son adyacentes a células tumorales neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

221. El método de la reivindicación 219 o la reivindicación 220, en donde el tumor comprende una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

222. El método de la reivindicación 221, en donde el antígeno blanco es HER2.

223. El método de la reivindicación 222, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

224. El método de la reivindicación 223, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

225. El método de cualquiera de las reivindicaciones 222 a 224, en donde el tumor es resistente o refractario al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-HER2 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme cuando se administra solo.

226. El método de la reivindicación 221, en donde el antígeno blanco es CD138.

227. El método de la reivindicación 226, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un mieloma múltiple que expresa CD138.

228. El método de la reivindicación 226 o la reivindicación 227, en donde el tumor es resistente o refractario al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-CD138 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme

cuando se administra solo.

229. El método de la reivindicación 221, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

230. El método de la reivindicación 229, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

231. El método de la reivindicación 229 o la reivindicación 230, en donde el tumor es resistente o refractario al tratamiento con (a) un anticuerpo anti-EPHA2 cuando se administra solo y/o (b) un modulador de empalme cuando se administra solo.

232. Un método para determinar si un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico responderá al tratamiento con el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197, que comprende proporcionar una muestra biológica del sujeto y poner en contacto la muestra biológica con el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

233. El método de la reivindicación 232, en donde la muestra biológica es una muestra tumoral.

234. El método de la reivindicación 233, en donde la muestra tumoral es una biopsia tumoral o muestra de sangre.

235. El método de la reivindicación 234, en donde la muestra de sangre se selecciona de sangre, una fracción de sangre o una célula obtenida de la sangre o la fracción de sangre.

236. El método de cualquiera de las reivindicaciones 232 a 235, en donde el sujeto tiene una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

237. El método de la reivindicación 236, en donde el antígeno blanco es HER2.

238. El método de la reivindicación 237, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

239. El método de la reivindicación 238, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

240. El método de la reivindicación 236, en donde el antígeno blanco es CD138.

241. El método de la reivindicación 240, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un mieloma múltiple que expresa CD138.

242. El método de la reivindicación 236, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

243. El método de la reivindicación 242, en donde la una o más células neoplásicas se derivan de un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

244. Un conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197 para usar en el tratamiento de un trastorno neoplásico.

245. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 244, en donde el trastorno neoplásico se caracteriza por tener una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

246. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 245, en donde el antígeno blanco es HER2.

247. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la

reivindicación 246, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

248. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 247, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

249. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 245, en donde el antígeno blanco es CD138.

250. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 249, en donde el trastorno neoplásico es un mieloma múltiple que expresa CD138.

251. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 245, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

252. El conjugado anticuerpo-fármaco para el uso de la reivindicación 251, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

253. El uso de un conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197 en el tratamiento de un trastorno neoplásico.

254. El uso de la reivindicación 253, en donde el trastorno neoplásico se caracteriza por tener una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

255. El uso de la reivindicación 254, en donde el antígeno blanco es HER2.

256. El uso de la reivindicación 255, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer

de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

257. El uso de la reivindicación 256, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

258. El uso de la reivindicación 254, en donde el antígeno blanco es CD138.

259. El uso de la reivindicación 258, en donde el trastorno neoplásico es un mieloma múltiple que expresa CD138.

260. El uso de la reivindicación 254, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

261. El uso de la reivindicación 260, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

262. El uso de un conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197 en un método de elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neoplásico.

263. El uso de la reivindicación 262, en donde el trastorno neoplásico se caracteriza por tener una o más células neoplásicas que expresan un antígeno blanco.

264. El uso de la reivindicación 263, en donde el antígeno blanco es HER2.

265. El uso de la reivindicación 264, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa HER2, cáncer de ovario, cáncer gástrico, cáncer de pulmón, cáncer de útero, osteosarcoma o carcinoma de conductos salivales.

266. El uso de la reivindicación 265, en donde el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón y/o el cáncer de útero es carcinoma endometrial uterino seroso.

267. El uso de la reivindicación 263, en donde el antígeno blanco es CD138.

268. El uso de la reivindicación 267, en donde el trastorno neoplásico es un mieloma múltiple que expresa CD138.

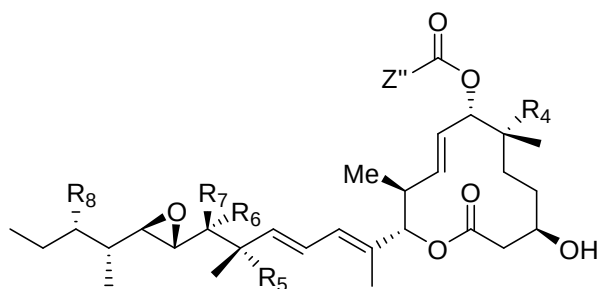
269. El uso de la reivindicación 263, en donde el antígeno blanco es EPHA2.

270. El uso de la reivindicación 269, en donde el trastorno neoplásico es un cáncer de mama que expresa EPHA2, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, melanoma, cáncer de colon o cáncer de esófago.

271. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193 o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197, y un portador farmacéuticamente aceptable.

272. Un método para producir el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, que comprende hacer reaccionar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con un enlazador unido a un modulador de empalme en condiciones que permiten la conjugación.

273. Un compuesto de Fórmula (III):



(III), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi

C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R² está ausente o es un enlazador;

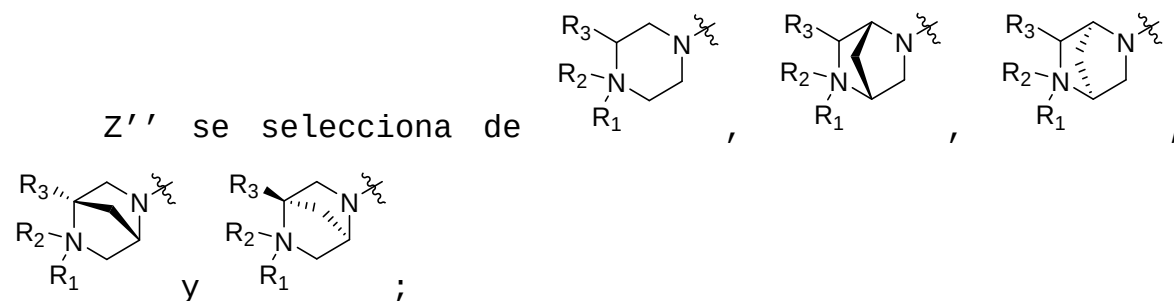
R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6); y

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6, -NR¹⁵R¹⁶ y un enlazador;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷;

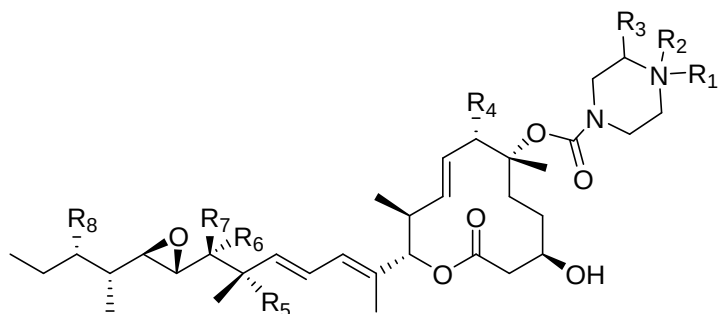
R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno; y
 en donde si R^2 es un enlazador, entonces ni R^6 ni R^7 es un enlazador, y si R^6 o R^7 es un enlazador, entonces R^2 está ausente.

274. Un compuesto de Fórmula (V):



(V), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y $-CD_3$;

R^2 está ausente o es un enlazador;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$; y

R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(alquilo\ C1-C6)$, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y grupos alquilo C1-C6;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6, $-NR^{15}R^{16}$ y un enlazador;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$; y

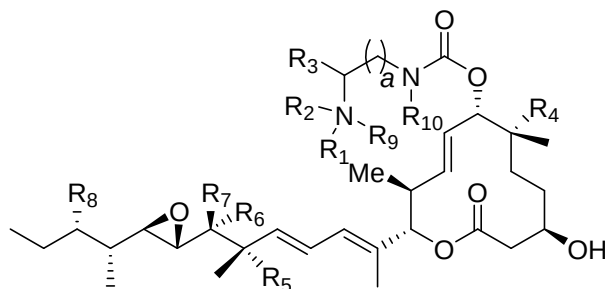
R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno; y

en donde si R² es un enlazador, entonces ni R⁶ ni R⁷ es un enlazador, y si R⁶ o R⁷ es un enlazador, entonces R² está ausente.

275. Un compuesto de Fórmula (VII):



(VII), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R² está ausente o es un enlazador;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6,

grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6);

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6, -NR¹⁵R¹⁶ y un enlazador;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos -C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

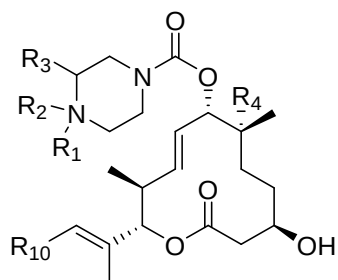
en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno;

en donde si R² es un enlazador, entonces ni R⁶ ni R⁷ es un enlazador, y si R⁶ o R⁷ es un enlazador, entonces R² está ausente; y

en donde R¹ y R⁹ no pueden estar ambos ausentes.

276. Un compuesto de Fórmula (IX):



(IX), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y $-CD_3$;

R^2 es un enlazador;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$;

R^4 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(alquilo\ C1-C6)$, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y grupos alquilo C1-C6;

R^{10} se selecciona de carbociclos de 3 a 10 miembros y heterociclos de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^a , en donde cada R^a se selecciona independientemente de halógenos, grupos alquilo C1-C6, grupos $-O-(alquilo\ C1-C6)$, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, $-S(=O)_w-(heterociclos\ de\ 4\ a\ 7\ miembros)$, carbociclos de 4 a 7 miembros y heterociclos de 4 a 7 miembros;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$; y

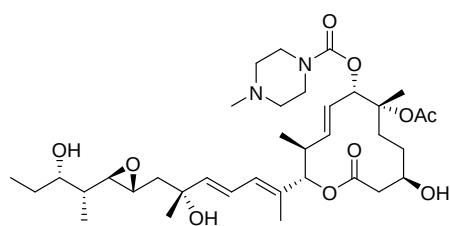
R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6,

grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), - $NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

en donde cada R^a está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, - $NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6, grupos -(C=O)-(alquilo C1-C6), grupos -(C=O)-(alquilo C1-C6)-(heterociclilo C3-C10), grupos -S(=O)_w-(heterociclilo C3-C8 y grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halógenos, grupos hidroxilo, - $NR^{15}R^{16}$ y grupos alquilo C1-C3.

277. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

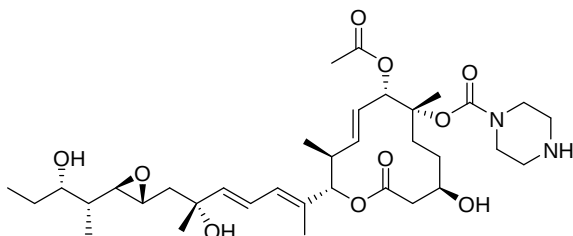


(D4), y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

278. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 277, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

279. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

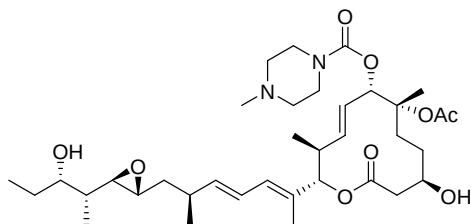


(D8), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

280. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 279, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

281. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

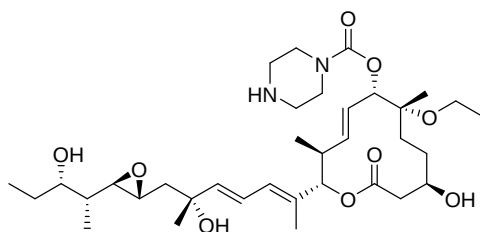


(D9), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

282. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 281, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

283. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

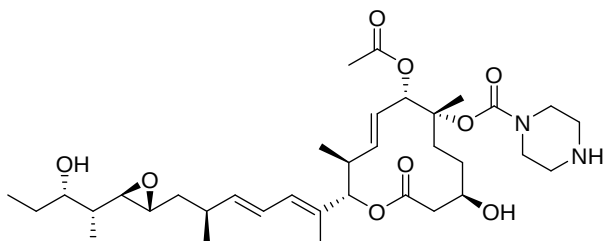


(D10), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

284. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 283, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

285. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

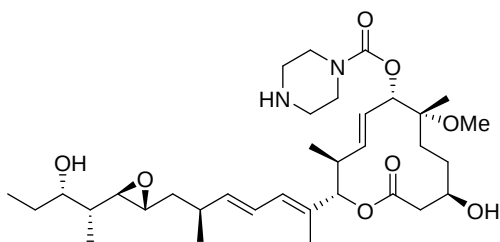


(D13), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

286. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 285, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

287. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

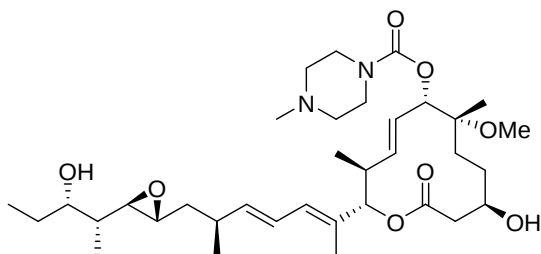


(D18), y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

288. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 287, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

289. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula



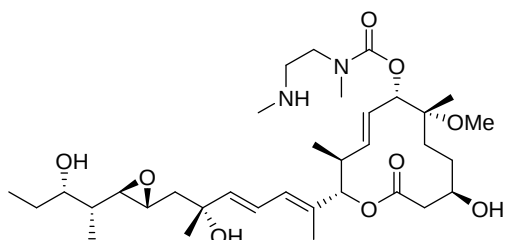
(D19), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

290. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 289, o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

291. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

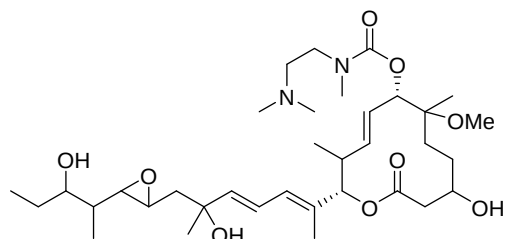


(D20), y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

292. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 291, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

293. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

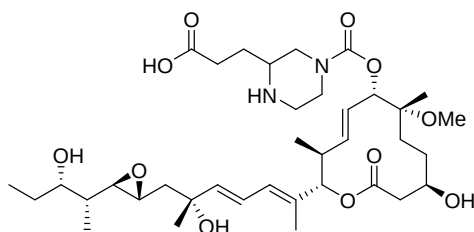


(D21), y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

294. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 293, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

295. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula



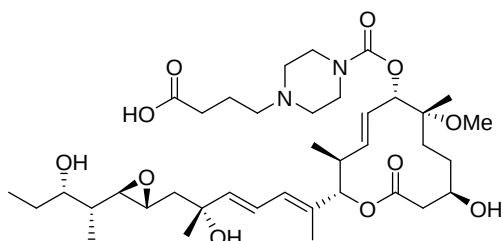
(D22), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

296. Una composición farmacéutica que comprende el

compuesto de la reivindicación 295, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

297. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula

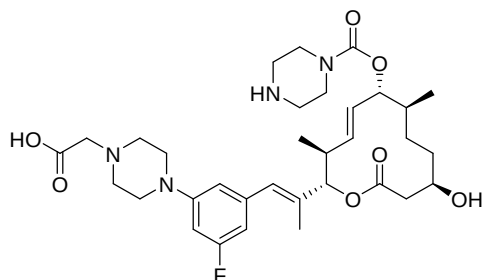


(D25), y sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

298. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 297, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

299. Un compuesto elegido de un compuesto de Fórmula



(D33), y sales

farmacéuticamente aceptables del mismo.

300. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 299, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

301. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 273 a 300.

302. Un método para reducir o inhibir el crecimiento de

un tumor en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 273 a 300.

303. Un método para inducir al menos un neoantígeno, que comprende poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197, con lo cual se induce la producción de al menos un neoantígeno.

304. El método de la reivindicación 303, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

305. El método de la reivindicación 304, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

306. El método de la reivindicación 304, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

307. El método de la reivindicación 304, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

308. El método de cualquiera de las reivindicaciones 303 a 307, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

309. El método de la reivindicación 308, en donde la célula neoplásica se obtiene de un sujeto.

310. El método de cualquiera de las reivindicaciones 303 a 307, en donde la célula neoplásica está presente en un sujeto.

311. El método de cualquiera de las reivindicaciones 303 a 310, en donde la célula neoplásica se deriva de una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

312. El método de la reivindicación 311, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

313. El método de la reivindicación 311 o la reivindicación 312, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

314. El método de la reivindicación 311, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cervix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

315. Un método para inducir al menos un neoantígeno y/o una respuesta de células T en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

316. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición induce al menos un neoantígeno y/o una

respuesta de células T.

317. El método de la reivindicación 315 o la reivindicación 316, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

318. El método de la reivindicación 317, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

319. El método de la reivindicación 317, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

320. El método de la reivindicación 317, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

321. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 320, en donde la cantidad administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de células T, en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, conjugado anticuerpo-fármaco o composición.

322. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 321, en donde la cantidad administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se reduce en 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, conjugado anticuerpo-fármaco o composición.

323. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 322, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra al menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% menos frecuentemente, en comparación con un régimen posológico

estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

324. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 323, en donde la cantidad y/o dosis administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición da por resultado menor toxicidad sistémica y/o mayor tolerancia.

325. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 324, que además comprende administrar al menos una terapia adicional.

326. El método de la reivindicación 325, en donde la cantidad administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional se reduce debido a la inducción de al menos un neoantígeno y/o una respuesta de células T, en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, conjugado anticuerpo-fármaco, composición y/o la al menos una terapia adicional.

327. El método de la reivindicación 325 o la reivindicación 326, en donde la cantidad administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90%, en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional.

328. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 327, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% menos frecuentemente, en comparación con un régimen posológico estándar del modulador

de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional.

329. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 328, en donde la cantidad y/o dosis administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco, la composición y/o la al menos una terapia adicional da por resultado menor toxicidad sistémica y/o mayor tolerancia.

330. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 329, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia antes de la administración de la al menos una terapia adicional.

331. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 329, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional.

332. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 329, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia concurrentemente con la administración de la al menos una terapia adicional.

333. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 332, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se repite al menos una vez después de la administración inicial.

334. El método de la reivindicación 333, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

335. El método de la reivindicación 333 o la

reivindicación 334, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

336. El método de cualquiera de las reivindicaciones 333 a 335, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90%, en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

337. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 336, en donde la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial.

338. El método de la reivindicación 337, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

339. El método de la reivindicación 337 o la reivindicación 338, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar de la al menos una terapia adicional.

340. El método de cualquiera de las reivindicaciones 337 a 339, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar de la al menos una terapia adicional.

341. El método de cualquiera de las

reivindicaciones 337 a 340, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

342. El método de cualquiera de las reivindicaciones 337 a 340, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

343. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 342, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de punto de control.

344. El método de la reivindicación 343, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al inhibidor de punto de control cuando se administra solo.

345. El método de la reivindicación 343 o la reivindicación 344, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, PD1, PDL1, OX40, CD40, GITR, LAG3, TIM3 y/o KIR.

346. El método de cualquiera de las reivindicaciones 343 a 345, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR.

347. El método de cualquiera de las reivindicaciones 343 a 346, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado con linfocito T citotóxico (CTLA4).

348. El método de la reivindicación 347, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

349. El método de la reivindicación 348, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

350. El método de cualquiera de las reivindicaciones 343 a 346, en donde el inhibidor de punto de control comprende un

inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1).

351. El método de la reivindicación 350, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

352. El método de la reivindicación 351, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

353. El método de la reivindicación 350, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

354. El método de la reivindicación 353, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

355. El método de cualquiera de las reivindicaciones 343 a 346, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1.

356. El método de la reivindicación 355, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

357. El método de la reivindicación 356, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

358. El método de la reivindicación 355, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

359. El método de la reivindicación 358, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

360. El método de la reivindicación 355, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

361. El método de la reivindicación 360, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

362. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 342, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una vacuna de neoantígeno.

363. El método de la reivindicación 362, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno.

364. El método de la reivindicación 362, en donde el

modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno.

365. El método de la reivindicación 362, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno.

366. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 365, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se repite al menos una vez después de la administración inicial.

367. El método de la reivindicación 366, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

368. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno.

369. El método de la reivindicación 368, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 o aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud.

370. El método de la reivindicación 368 o la reivindicación 369, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

371. El método de cualquiera de las reivindicaciones 368 a 370, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígenos.

372. El método de la reivindicación 371, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos

específica para el sujeto.

373. El método de la reivindicación 371, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos universal.

374. El método de cualquiera de las reivindicaciones 371 a 373, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

375. El método de la reivindicación 374, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

376. El método de la reivindicación 374, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

377. El método de la reivindicación 374, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

378. El método de cualquiera de las reivindicaciones 371 a 373, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

379. El método de la reivindicación 378, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

380. El método de la reivindicación 378, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

381. El método de cualquiera de las reivindicaciones 374 a 380, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de

aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

382. El método de cualquiera de las reivindicaciones 374 a 381, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto.

383. El método de la reivindicación 382, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica ha sido identificada secuenciando al menos un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

384. El método de la reivindicación 382 o la reivindicación 383, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en el sujeto.

385. El método de cualquiera de las reivindicaciones 374 a 381, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno universal.

386. El método de la reivindicación 385, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

387. El método de la reivindicación 385 o la reivindicación 386, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos 5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

388. El método de cualquiera de las reivindicaciones 385 a 387, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende

una secuencia de neoantígenos inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

389. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

390. El método de la reivindicación 389, en donde el al menos un péptido neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

391. El método de la reivindicación 389 o la reivindicación 390, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

392. El método de cualquiera de las reivindicaciones 389 a 391, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable están unidos covalentemente a través de un enlazador.

393. El método de cualquiera de las reivindicaciones 389 a 391, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

394. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

395. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

396. El método de la reivindicación 388, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

397. El método de la reivindicación 396, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

398. El método de la reivindicación 388, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

399. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno.

400. El método de la reivindicación 399, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígenos.

401. El método de la reivindicación 400, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos específica para el sujeto.

402. El método de la reivindicación 400, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos universal.

403. El método de cualquiera de las reivindicaciones 400 a 402, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

404. El método de la reivindicación 403, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

405. El método de la reivindicación 403, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

406. El método de la reivindicación 403, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

407. El método de cualquiera de las reivindicaciones 400

a 402, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

408. El método de la reivindicación 407, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

409. El método de la reivindicación 407, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

410. El método de cualquiera de las reivindicaciones 403 a 409, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

411. El método de cualquiera de las reivindicaciones 403 a 410, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto.

412. El método de la reivindicación 411, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica ha sido identificada secuenciando al menos un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

413. El método de la reivindicación 411 o la reivindicación 412, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en el sujeto.

414. El método de cualquiera de las reivindicaciones 403 a 410, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción

antigénica es una vacuna de neoantígeno universal.

415. El método de la reivindicación 414, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

416. El método de la reivindicación 414 o la reivindicación 415, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos 5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

417. El método de cualquiera de las reivindicaciones 414 a 416, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una secuencia de neoantígenos inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

418. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

419. El método de la reivindicación 418, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

420. El método de la reivindicación 418 o la reivindicación 419, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

421. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362

a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

422. El método de cualquiera de las reivindicaciones 362 a 367, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

423. El método de cualquiera de las reivindicaciones 399 a 422, en donde el ARNm de neoantígeno está encapsulado por un agente encapsulante.

424. El método de la reivindicación 423, en donde el agente encapsulante es un liposoma.

425. El método de la reivindicación 423, en donde el agente encapsulante es una nanopartícula.

426. El método de la reivindicación 417, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

427. El método de la reivindicación 426, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

428. El método de la reivindicación 417, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

429. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 342, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una citoquina o análogo de citoquina.

430. El método de la reivindicación 429, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco a la citoquina o análogo de citoquina cuando se administra sola.

431. El método de la reivindicación 429 o la reivindicación 430, en donde la citoquina o análogo de citoquina comprende un potenciador de células T.

432. El método de cualquiera de las reivindicaciones 429 a 431, en donde la citoquina o análogo de citoquina comprende

IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFN γ y/o TNF α .

433. El método de cualquiera de las reivindicaciones 325 a 342, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar células T dirigidas al tumor modificadas por ingeniería genética.

434. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 433, que además comprende detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T en el sujeto después de la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

435. El método de la reivindicación 434, que además comprende continuar con la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición si se detecta uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T.

436. El método de la reivindicación 434 o la reivindicación 435, que además comprende continuar con la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición menos frecuentemente y/o en una dosis reducida si se detecta uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T.

437. El método de cualquiera de las reivindicaciones 434 a 436, en donde detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

438. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 437, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos.

439. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 438, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos.

440. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 439, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos.

441. El método de cualquiera de las reivindicaciones 315 a 440, en donde el trastorno neoplásico es una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

442. El método de la reivindicación 441, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

443. El método de la reivindicación 441 o la reivindicación 442, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

444. El método de la reivindicación 441, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cervix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

445. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende:

(a) administrar al sujeto una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de células T;

(b) detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T en el sujeto después de la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la

composición; y

(c) continuar con la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición si se detecta uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T.

446. El método de la reivindicación 445, en donde detectar uno o más neoantígenos y/o una respuesta de células T en el sujeto indica la eficacia del tratamiento con el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

447. El método de la reivindicación 445 o la reivindicación 446, en donde el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

448. El método de la reivindicación 447, en donde el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

449. El método de la reivindicación 447, en donde el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

450. El método de la reivindicación 447, en donde el uno o más neoantígenos comprenden una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

451. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197; y al menos una terapia adicional.

452. El método de la reivindicación 451, en donde la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos

dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco terapias adicionales.

453. El método de la reivindicación 451 o la reivindicación 452, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición induce al menos un neoantígeno y/o una respuesta de células T.

454. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 453, en donde la cantidad administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición y/o la al menos una terapia adicional se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90%, en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición y/o la al menos una terapia adicional.

455. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 454, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición y/o la al menos una terapia adicional se administra al menos 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% menos frecuentemente en comparación con un régimen posológico estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición y/o la al menos una terapia adicional.

456. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 455, en donde la cantidad y/o dosis administrada del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición y/o la al menos una terapia adicional da por resultado menor toxicidad sistémica y/o mayor tolerancia.

457. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 456, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia antes de la administración de la al menos una terapia

adicional.

458. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 456, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia después de la administración de la al menos una terapia adicional.

459. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 456, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia concurrentemente con la administración de la al menos una terapia adicional.

460. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 460, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se repite al menos una vez después de la administración inicial.

461. El método de la reivindicación 460, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

462. El método de la reivindicación 460 o la reivindicación 461, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

463. El método de cualquiera de las reivindicaciones 460 a 462, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado

anticuerpo-fármaco o la composición.

464. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 463, en donde la administración de la al menos una terapia adicional se repite al menos una vez después de la administración inicial.

465. El método de la reivindicación 464, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

466. El método de la reivindicación 464 o la reivindicación 465, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar de la al menos una terapia adicional.

467. El método de cualquiera de las reivindicaciones 464 a 466, en donde la cantidad de la al menos una terapia adicional usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar de la al menos una terapia adicional.

468. El método de cualquiera de las reivindicaciones 464 a 467, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición es concurrente con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

469. El método de cualquiera de las reivindicaciones 464 a 467, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición es secuencial o escalonada con la administración repetida de la al menos una terapia adicional.

470. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 469, en donde la al menos una terapia adicional comprende

administrar un inhibidor de punto de control.

471. El método de la reivindicación 470, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al inhibidor de punto de control cuando se administra solo.

472. El método de la reivindicación 470 o la reivindicación 471, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, PD1, PDL1, OX40, CD40, GITR, LAG3, TIM3 y/o KIR.

473. El método de cualquiera de las reivindicaciones 470 a 472, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR.

474. El método de cualquiera de las reivindicaciones 470 a 473, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado con linfocito T citotóxico (CTLA4).

475. El método de la reivindicación 474, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

476. El método de la reivindicación 475, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

477. El método de cualquiera de las reivindicaciones 470 a 473, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1).

478. El método de la reivindicación 477, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

479. El método de la reivindicación 478, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

480. El método de la reivindicación 477, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

481. El método de la reivindicación 480, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

482. El método de cualquiera de las reivindicaciones 470 a 473, en donde el inhibidor de punto de control comprende un

inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1.

483. El método de la reivindicación 482, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

484. El método de la reivindicación 483, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

485. El método de la reivindicación 482, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

486. El método de la reivindicación 485, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

487. El método de la reivindicación 482, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

488. El método de la reivindicación 487, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

489. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 469, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una vacuna de neoantígeno.

490. El método de la reivindicación 489, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra antes de la administración de la vacuna de neoantígeno.

491. El método de la reivindicación 489, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra después de la administración de la vacuna de neoantígeno.

492. El método de la reivindicación 489, en donde el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se administra concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno.

493. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 492, en donde la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se repite al menos una vez después de la administración inicial.

494. El método de la reivindicación 493, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

495. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno.

496. El método de la reivindicación 495, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud.

497. El método de la reivindicación 495 o la reivindicación 496, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

498. El método de cualquiera de las reivindicaciones 495 a 497, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígenos.

499. El método de la reivindicación 498, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos específica para el sujeto.

500. El método de la reivindicación 498, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos universal.

501. El método de cualquiera de las reivindicaciones 498 a 500, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

502. El método de la reivindicación 501, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

503. El método de la reivindicación 501, en donde la

secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

504. El método de la reivindicación 501, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

505. El método de cualquiera de las reivindicaciones 498 a 500, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

506. El método de la reivindicación 505, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

507. El método de la reivindicación 505, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

508. El método de cualquiera de las reivindicaciones 501 a 507, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

509. El método de cualquiera de las reivindicaciones 501 a 508, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto.

510. El método de la reivindicación 509, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica ha sido identificada secuenciando al menos un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

511. El método de la reivindicación 509 o la reivindicación 510, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en el sujeto.

512. El método de cualquiera de las reivindicaciones 501 a 508, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno universal.

513. El método de la reivindicación 512, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

514. El método de la reivindicación 512 o la reivindicación 513, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos 5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

515. El método de cualquiera de las reivindicaciones 512 a 514, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una secuencia de neoantígenos inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

516. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

517. El método de la reivindicación 516, en donde el al menos un péptido neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

518. El método de la reivindicación 516 o la

reivindicación 517, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

519. El método de cualquiera de las reivindicaciones 516 a 518, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable están unidos covalentemente a través de un enlazador.

520. El método de cualquiera de las reivindicaciones 516 a 518, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

521. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

522. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un péptido neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

523. El método de la reivindicación 515, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

524. El método de la reivindicación 523, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

525. El método de la reivindicación 515, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

526. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno.

527. El método de la reivindicación 526, en donde el al

menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígenos.

528. El método de la reivindicación 527, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos específica para el sujeto.

529. El método de la reivindicación 527, en donde la secuencia de neoantígenos es una secuencia de neoantígenos universal.

530. El método de cualquiera de las reivindicaciones 527 a 529, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

531. El método de la reivindicación 530, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

532. El método de la reivindicación 530, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

533. El método de la reivindicación 530, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

534. El método de cualquiera de las reivindicaciones 527 a 529, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

535. El método de la reivindicación 534, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

536. El método de la reivindicación 534, en donde la secuencia de neoantígenos comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

537. El método de cualquiera de las reivindicaciones 530 a 536, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

538. El método de cualquiera de las reivindicaciones 530 a 537, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno personalizada para el sujeto.

539. El método de la reivindicación 538, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica ha sido identificada secuenciando al menos un neoantígeno inducido en el sujeto administrando una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

540. El método de la reivindicación 538 o la reivindicación 539, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en el sujeto.

541. El método de cualquiera de las reivindicaciones 530 a 537, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es una vacuna de neoantígeno universal.

542. El método de la reivindicación 541, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

543. El método de la reivindicación 541 o la reivindicación 542, en donde la secuencia de neoantígenos y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos

5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

544. El método de cualquiera de las reivindicaciones 541 a 543, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una secuencia de neoantígenos inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

545. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

546. El método de la reivindicación 545, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

547. El método de la reivindicación 545 o la reivindicación 546, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

548. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

549. El método de cualquiera de las reivindicaciones 489 a 494, en donde la vacuna de neoantígeno comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

550. El método de cualquiera de las reivindicaciones 526 a 549, en donde el ARNm de neoantígeno está encapsulado por un agente encapsulante.

551. El método de la reivindicación 550, en donde el

agente encapsulante es un liposoma.

552. El método de la reivindicación 550, en donde el agente encapsulante es una nanopartícula.

553. El método de la reivindicación 544, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

554. El método de la reivindicación 553, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

555. El método de la reivindicación 544, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

556. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 469, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar una citoquina o análogo de citoquina.

557. El método de la reivindicación 556, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco a la citoquina o análogo de citoquina cuando se administra sola.

558. El método de la reivindicación 556 o la reivindicación 557, en donde la citoquina o análogo de citoquina comprende un potenciador de células T.

559. El método de cualquiera de las reivindicaciones 556 a 558, en donde la citoquina o análogo de citoquina comprende IL-2, IL-10, IL-12, IL-15, IFN γ y/o TNF α .

560. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 469, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar células T dirigidas al tumor modificadas por ingeniería genética.

561. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 560, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos.

562. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 561, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos.

563. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 562, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos.

564. El método de cualquiera de las reivindicaciones 451 a 563, en donde el trastorno neoplásico es una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

565. El método de la reivindicación 564, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

566. El método de la reivindicación 564 o la reivindicación 565, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

567. El método de la reivindicación 564, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cérvix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

568. Un método para identificar al menos un neoantígeno, que comprende:

(a) poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197;

(b) detectar al menos un transcripto de ARNm alternativamente empalmado después de poner en contacto la célula neoplásica con el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición;

(c) predecir la traducción del al menos un transcripto

de ARNm alternativamente empalmado en al menos un péptido; y

(d) comparar el al menos un péptido con un proteoma de referencia, en donde se identifica al menos un neoantígeno si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el proteoma de referencia.

569. El método de la reivindicación 568, en donde detectar al menos un transcripto de ARNm alternativamente empalmado comprende RNAseq.

570. El método de la reivindicación 568 o la reivindicación 569, en donde predecir la traducción del al menos un transcripto de ARNm alternativamente empalmado comprende cuantificar el cambio en el valor de empalme porcentual (dPSI) para el al menos un transcripto.

571. El método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 570, en donde predecir la traducción del al menos un transcripto de ARNm alternativamente empalmado comprende RiboSeq y/o perfilado ribosomal.

572. El método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 571, en donde el método además comprende evaluar el al menos un péptido para predecir la unión al complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).

573. El método de la reivindicación 572, en donde la unión al MHC predicha se determina midiendo la fuerza de unión predicha por afinidad en bruto del al menos un péptido.

574. El método de la reivindicación 573, en donde una fuerza de unión predicha por afinidad en bruto de aproximadamente 500 nM o más indica unión al MHC.

575. El método de la reivindicación 572, en donde la unión al MHC predicha se determina identificando una distribución de fuerzas de unión predichas para una serie de péptidos aleatorios; y comparando la fuerza de unión predicha del al menos un péptido con la distribución.

576. El método de la reivindicación 575, en donde una fuerza de unión predicha en el 2.0% superior de la distribución indica una unión débil al MHC.

577. El método de la reivindicación 575, en donde una fuerza de unión predicha en el 0.5% superior de la distribución indica una unión fuerte al MHC.

578. El método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 577, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

579. El método de la reivindicación 578, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

580. El método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 577, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

581. El método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 580, que además comprende poner en contacto una o más células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal.

582. Un método para identificar al menos un neoantígeno, que comprende:

(a) poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197;

(b) detectar al menos un péptido que comprende una secuencia de neoantígenos potencial después de poner en contacto la célula neoplásica con el modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición; y

(c) comparar el al menos un péptido con un proteoma de referencia, en donde se identifica al menos un neoantígeno si el al menos un péptido no coincide con ningún péptido en el

proteoma de referencia.

583. El método de la reivindicación 582, en donde el método además comprende evaluar el al menos un péptido para predecir la unión al complejo de histocompatibilidad mayor (MHC).

584. El método de la reivindicación 583, en donde la unión al MHC predicha se determina midiendo la fuerza de unión predicha por afinidad en bruto del al menos un péptido.

585. El método de la reivindicación 584, en donde una fuerza de unión predicha por afinidad en bruto de aproximadamente 500 nM o más indica unión al MHC.

586. El método de la reivindicación 583, en donde la unión al MHC predicha se determina identificando una distribución de fuerzas de unión predichas para una serie de péptidos aleatorios; y comparando la fuerza de unión predicha del al menos un péptido con la distribución.

587. El método de la reivindicación 586, en donde una fuerza de unión predicha en el 2.0% superior de la distribución indica una unión débil al MHC.

588. El método de la reivindicación 586, en donde una fuerza de unión predicha en el 0.5% superior de la distribución indica una unión fuerte al MHC.

589. El método de cualquiera de las reivindicaciones 582 a 588, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

590. El método de la reivindicación 589, en donde la célula neoplásica se obtiene del sujeto.

591. El método de cualquiera de las reivindicaciones 582 a 588, en donde la célula neoplásica está presente en el sujeto.

592. El método de cualquiera de las reivindicaciones 582 a 591, que además comprende poner en contacto una o más

células neoplásicas adicionales para identificar al menos un neoantígeno universal.

593. Un método para elaborar una vacuna de neoantígeno, que comprende:

(a) identificar al menos un neoantígeno usando el método de cualquiera de las reivindicaciones 568 a 592; y

(b) formular el al menos un neoantígeno junto con un portador, diluyente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

594. El método de la reivindicación 593, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID N0s: 37-65.

595. El método de la reivindicación 594, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 37.

596. El método de la reivindicación 594, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 39.

597. El método de la reivindicación 594, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID N0s: 46-49.

598. El método de la reivindicación 593, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID N0s: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID N0s: 66-93.

599. El método de la reivindicación 598, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID N0: 66, o una porción antigénica de SEQ ID N0: 66.

600. El método de la reivindicación 598, en donde el al menos un neoantígeno comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID N0s: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID N0s: 74-77.

601. El método de cualquiera de las reivindicaciones 593

a 600, en donde el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

602. El método de cualquiera de las reivindicaciones 593 a 601, en donde el al menos un neoantígeno y/o porción antigénica está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

603. El método de cualquiera de las reivindicaciones 593 a 602, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

604. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende:

(a) administrar al sujeto una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197;

(b) detectar uno o más neoantígenos en el sujeto después de la administración del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición;

(c) comparar el uno o más neoantígenos con un panel de neoantígenos universales; y

(d) administrar al sujeto una vacuna de neoantígeno universal que comprende al menos un neoantígeno universal presente en el sujeto.

605. El método de la reivindicación 604, en donde la vacuna de neoantígeno universal se administra sola o en combinación con al menos una terapia adicional.

606. El método de la reivindicación 605, en donde la al menos una terapia adicional comprende al menos una, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro o al menos cinco terapias adicionales.

607. El método de la reivindicación 605 o la reivindicación 606, en donde la al menos una terapia adicional comprende la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

608. El método de la reivindicación 607, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia antes de la administración de la vacuna de neoantígeno universal.

609. El método de la reivindicación 607, en donde la repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal.

610. El método de la reivindicación 607, en donde la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal.

611. El método de cualquiera de las reivindicaciones 607 a 610, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

612. El método de cualquiera de las reivindicaciones 607 a 611, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

613. El método de cualquiera de las reivindicaciones 607 a 612, en donde la cantidad del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

614. El método de cualquiera de las reivindicaciones 605 a 613, en donde la al menos una terapia adicional comprende administrar un inhibidor de punto de control.

615. El método de la reivindicación 614, en donde la administración del inhibidor de punto de control se inicia antes de la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

616. El método de la reivindicación 614, en donde la administración del inhibidor de punto de control se inicia después de la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

617. El método de la reivindicación 614, en donde la administración del inhibidor de punto de control se inicia concurrentemente con la administración de la vacuna de neoantígeno universal y/o la administración repetida del modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco o la composición.

618. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 617, en donde la administración del inhibidor de punto de control se repite al menos una vez después de la administración inicial.

619. El método de la reivindicación 618, en donde la cantidad del inhibidor de punto de control usada para

administración repetida se reduce en comparación con la cantidad usada para la administración inicial.

620. El método de la reivindicación 618 o la reivindicación 619, en donde la cantidad del inhibidor de punto de control usada para administración repetida se reduce en comparación con una dosis estándar del inhibidor de punto de control.

621. El método de cualquiera de las reivindicaciones 618 a 620, en donde la cantidad del inhibidor de punto de control usada para administración repetida se reduce en un 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 75% o 90% en comparación con una dosis estándar del inhibidor de punto de control.

622. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 621, en donde el sujeto es intolerante, no responde o responde poco al inhibidor de punto de control cuando se administra solo.

623. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 622, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, PD1, PDL1, OX40, CD40, GITR, LAG3, TIM3 y/o KIR.

624. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 623, en donde el inhibidor de punto de control apunta a CTLA4, OX40, CD40 y/o GITR.

625. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 624, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de la vía del antígeno 4 asociado con linfocito T citotóxico (CTLA4).

626. El método de la reivindicación 625, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

627. El método de la reivindicación 626, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

628. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 624, en donde el inhibidor de punto de control comprende un

inhibidor de la vía de muerte programada 1 (PD1).

629. El método de la reivindicación 628, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

630. El método de la reivindicación 629, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

631. El método de la reivindicación 628, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

632. El método de la reivindicación 631, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

633. El método de cualquiera de las reivindicaciones 614 a 624, en donde el inhibidor de punto de control comprende un inhibidor de CTLA4 y un inhibidor de PD1.

634. El método de la reivindicación 633, en donde el inhibidor de CTLA4 es un anticuerpo anti-CTLA4.

635. El método de la reivindicación 634, en donde el anticuerpo anti-CTLA4 es ipilimumab.

636. El método de la reivindicación 633, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PD1.

637. El método de la reivindicación 636, en donde el anticuerpo anti-PD1 es nivolumab.

638. El método de la reivindicación 633, en donde el inhibidor de PD1 es un anticuerpo anti-PDL1.

639. El método de la reivindicación 638, en donde el anticuerpo anti-PDL1 es atezolizumab.

640. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un péptido neoantígeno.

641. El método de la reivindicación 640, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud.

642. El método de la reivindicación 640 o la

reivindicación 641, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

643. El método de cualquiera de las reivindicaciones 640 a 642, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una o más de una secuencia de neoantígeno universal.

644. El método de la reivindicación 643, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

645. El método de la reivindicación 644, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

646. El método de la reivindicación 644, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

647. El método de la reivindicación 644, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

648. El método de la reivindicación 643, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

649. El método de la reivindicación 648, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

650. El método de la reivindicación 648, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

651. El método de cualquiera de las reivindicaciones 643 a 650, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o

porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

652. El método de cualquiera de las reivindicaciones 643 a 651, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

653. El método de cualquiera de las reivindicaciones 643 a 652, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos 5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

654. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un péptido neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

655. El método de la reivindicación 654, en donde el al menos un péptido neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

656. El método de la reivindicación 654 o la reivindicación 655, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

657. El método de cualquiera de las reivindicaciones 654

a 656, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable están unidos covalentemente a través de un enlazador.

658. El método de cualquiera de las reivindicaciones 654 a 656, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

659. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un péptido neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

660. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un péptido neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

661. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un ARNm de neoantígeno.

662. El método de la reivindicación 661, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una o más de una secuencia de neoantígeno universal.

663. El método de la reivindicación 662, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

664. El método de la reivindicación 663, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

665. El método de la reivindicación 663, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

666. El método de la reivindicación 663, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de

aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

667. El método de la reivindicación 662, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

668. El método de la reivindicación 667, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

669. El método de la reivindicación 667, en donde la secuencia de neoantígeno universal comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

670. El método de cualquiera de las reivindicaciones 662 a 669, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

671. El método de cualquiera de las reivindicaciones 662 a 670, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o porción antigénica es capaz de unirse a al menos un alelo de HLA expresado en al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40% o al menos 45% de los sujetos de una población de sujetos que sufren el trastorno neoplásico.

672. El método de cualquiera de las reivindicaciones 662 a 671, en donde la secuencia de neoantígeno universal y/o porción antigénica es capaz de generar una respuesta de células T contra un tumor presente en al menos 1%, al menos 5% o al menos 10% de una población de sujetos que sufren el

trastorno neoplásico.

673. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un portador farmacéuticamente aceptable.

674. El método de la reivindicación 673, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

675. El método de la reivindicación 673 o la reivindicación 674, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

676. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

677. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 639, en donde la vacuna de neoantígeno universal comprende al menos un ARNm de neoantígeno y un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

678. El método de cualquiera de las reivindicaciones 661 a 677, en donde el ARNm de neoantígeno está encapsulado por un agente encapsulante.

679. El método de la reivindicación 678, en donde el agente encapsulante es un liposoma.

680. El método de la reivindicación 678, en donde el agente encapsulante es una nanopartícula.

681. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 680, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 150 mutaciones o menos.

682. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 681, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 100 mutaciones o menos.

683. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 682, en donde el sujeto tiene una carga mutacional no sinónima de aproximadamente 50 mutaciones o menos.

684. El método de cualquiera de las reivindicaciones 604 a 683, en donde el trastorno neoplásico es una neoplasia maligna hematológica o un tumor sólido.

685. El método de la reivindicación 684, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de una neoplasia maligna de células B, una leucemia, un linfoma y un mieloma.

686. El método de la reivindicación 684 o la reivindicación 685, en donde la neoplasia maligna hematológica se selecciona de leucemia mieloide aguda y mieloma múltiple.

687. El método de la reivindicación 684, en donde el tumor sólido se selecciona de cáncer de mama, cáncer gástrico, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de útero, carcinoma de conductos salivales, melanoma, cáncer de colon, cáncer de cervix, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer colorrectal y cáncer de esófago.

688. El método de cualquiera de las reivindicaciones 303 a 687, en donde el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un conjugado anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$$\text{Ab}-(\text{L}-\text{D})_p \text{ (I)}$$

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D2, D1, D4, D12 o D15;

L es un enlazador que une covalentemente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

689. El método de la reivindicación 688, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

690. El método de la reivindicación 689, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

691. El método de la reivindicación 689 o la reivindicación 690, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

692. El método de cualquiera de las reivindicaciones 689 a 691, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

693. El método de la reivindicación 688, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CD138.

694. El método de la reivindicación 693, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CD138 o fragmento de unión a antígeno.

695. El método de la reivindicación 693 o la reivindicación 694, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de

complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:7 (HCDR1), SEQ ID NO:8 (HCDR2) y SEQ ID NO:9 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:10 (LCDR1), SEQ ID NO:11 (LCDR2) y SEQ ID NO:12 (LCDR3).

696. El método de cualquiera de las reivindicaciones 693 a 695, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:21, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:22.

697. El método de la reivindicación 688, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa EPHA2.

698. El método de la reivindicación 697, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-EPHA2 o fragmento de unión a antígeno.

699. El método de la reivindicación 697 o la reivindicación 698, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:13 (HCDR1), SEQ ID NO:14 (HCDR2) y SEQ ID NO:15 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:16 (LCDR1), SEQ ID NO:17 (LCDR2) y SEQ ID NO:18 (LCDR3).

700. El método de cualquiera de las reivindicaciones 697 a 699, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende

una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:24.

701. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 700, en donde el enlazador es un enlazador escindible.

702. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Cit-pABC.

703. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pABC.

704. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pAB.

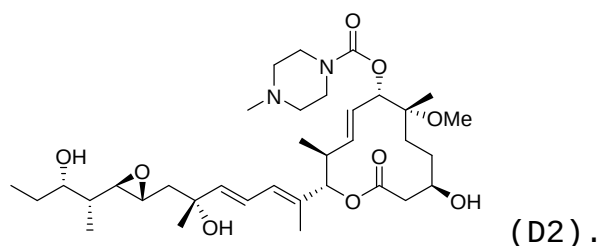
705. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 700, en donde el enlazador es un enlazador no escindible.

706. El método de la reivindicación 705, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Hex.

707. El método de la reivindicación 705, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et.

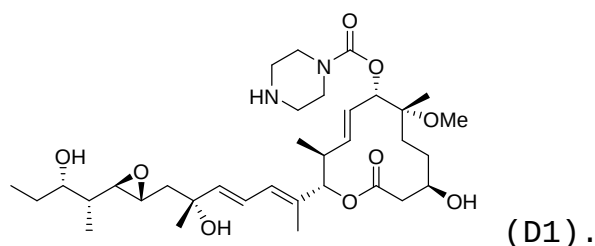
708. El método de la reivindicación 705, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et-O-Et.

709. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende D2:



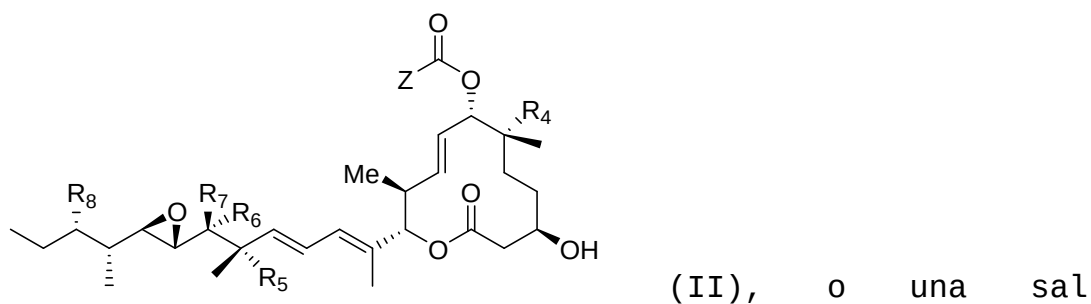
710. El método de la reivindicación 709, en donde el modulador de empalme comprende D2 y el enlazador comprende MC-Val-Ala-pAB.

711. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende D1:



712. El método de la reivindicación 711, en donde el modulador de empalme comprende D1 y el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

713. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende un modulador de empalme de Fórmula (II):



farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y $-CD_3$;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$; y

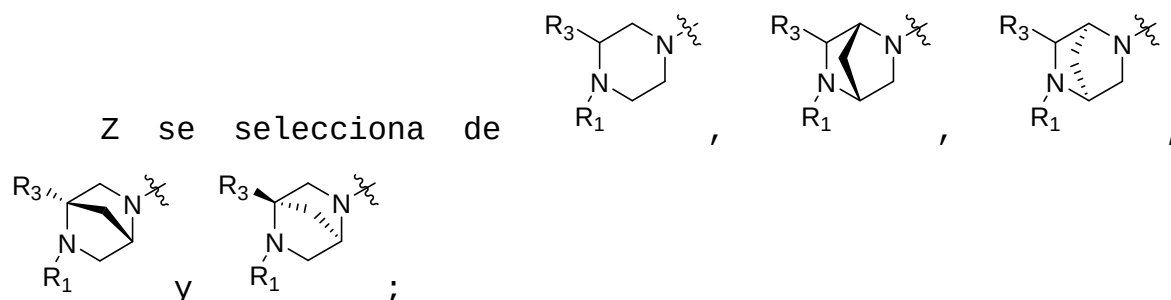
R^4 , R^5 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos $-O-(alquilo\ C1-C6)$, grupos $-O-C(=O)-(alquilo\ C1-C6)$ y grupos alquilo C1-C6;

R^6 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente de

hidrógeno, $-O-R^{17}$, $-O-C(=O)-R^{17}$, $-O-C(=O)-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6 y $-NR^{15}R^{16}$;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$;

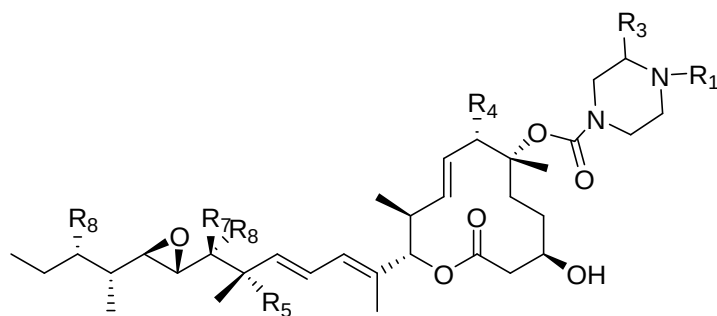
R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos $-O-(\text{alquilo C1-C6})$, $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8,

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno.

714. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende un modulador de empalme de Fórmula (IV):



(IV), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y -CD₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6); y

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6 y -NR¹⁵R¹⁶;

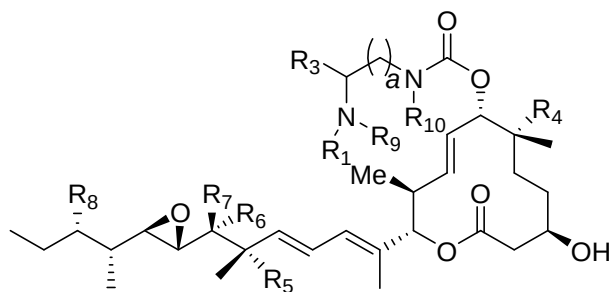
R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷; y

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), -NR¹⁵R¹⁶, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8,

en donde al menos uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno.

715. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende un modulador de empalme de Fórmula (VI):



(VI), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R¹ y R⁹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)- (alquilo C1-C6) y -CD₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)- (alquilo C1-C6);

R⁴, R⁵ y R⁸ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O- (alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)- (alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6;

R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, -O-R¹⁷, -O-C(=O)-R¹⁷, -O-C(=O)-NR¹⁵R¹⁶, grupos alquilo C1-C6, -NR¹⁵R¹⁶ y un enlazador;

R¹⁰ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos -C(=O)- (alquilo C1-C6) y -CD₃;

R¹⁵ y R¹⁶ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R¹⁷, -C(=O)-R¹⁷ y -C(=O)-O-R¹⁷;

R¹⁷ se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

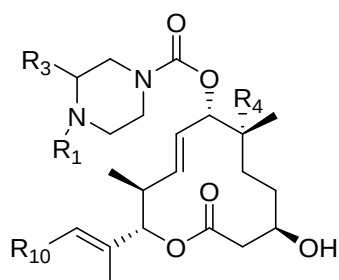
a es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), - $NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde al menos uno de R^6 y R^7 es hidrógeno; y

en donde R^1 y R^9 no pueden estar ambos ausentes.

716. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende un modulador de empalme de Fórmula (VIII):



(VIII), o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en donde:

R^1 se selecciona de ausente, hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8, grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y - CD_3 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilamino C1-C6, grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, grupos alquilhidroxilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo, grupos heterociclilo C3-C8 y grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6);

R^4 se selecciona de hidrógeno, grupos hidroxilo, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos -O-C(=O)-(alquilo C1-C6) y grupos alquilo C1-C6; y

R^{10} se selecciona de carbociclos de 3 a 10 miembros y heterociclos de 3 a 10 miembros, cada uno de los cuales está sustituido con 0 a 3 R^a , en donde cada R^a se selecciona independientemente de halógenos, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos alquilhidroxi C1-C6, $-S(=O)_w$ -(heterociclos de 4 a 7 miembros), carbociclos de 4 a 7 miembros y heterociclos de 4 a 7 miembros;

R^{15} y R^{16} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, R^{17} , $-C(=O)-R^{17}$ y $-C(=O)-O-R^{17}$; y

R^{17} se selecciona de hidrógeno, grupos alquilo C1-C6, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8;

en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^{10} , R^{15} , R^{16} y R^{17} están sustituidos cada uno independientemente con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, grupos alquilo C1-C6, grupos -O-(alquilo C1-C6), $-NR^{15}R^{16}$, grupos cicloalquilo C3-C8, grupos alquilhidroxi C1-C6, grupos alquilalcoxi C1-C6, grupos bencilo y grupos heterociclilo C3-C8; y

en donde cada R^a está independientemente sustituido con 0 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógenos, grupos hidroxilo, $-NR^{15}R^{16}$, grupos alquilo C1-C6, grupos $-(C=O)-(alquilo\ C1-C6)$, grupos $-(C=O)-(alquilo\ C1-C6)-(heterociclilo\ C3-C10)$, $-S(=O)_w$ -(grupos heterociclilo C3-C8) y grupos ácido alquilcarboxílico C1-C6, cada uno de los cuales está sustituido con 0, 1 o 2 grupos independientemente seleccionados de halógenos, grupos hidroxilo, $-NR^{15}R^{16}$ y grupos alquilo C1-C3; y

w es 0, 1 o 2.

717. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende un

modulador del complejo SF3b.

718. El método de la reivindicación 717, en donde el modulador de empalme comprende una pladienolida o un derivado de pladienolida.

719. El método de la reivindicación 717 o la reivindicación 718, en donde el modulador de empalme comprende pladienolida D o un derivado de pladienolida D.

720. El método de la reivindicación 719, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D2, D1, D4, D8, D10, D11 (E7107), D20, D21, D22, D12 o D25.

721. El método de la reivindicación 719 o la reivindicación 720, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D2.

722. El método de la reivindicación 719 o la reivindicación 720, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D1.

723. El método de la reivindicación 719 o la reivindicación 720, en donde la pladienolida D o el derivado es una pladienolida D zwitteriónica o derivado.

724. El método de la reivindicación 723, en donde la pladienolida D zwitteriónica o derivado comprende D22 o D25.

725. El método de la reivindicación 717 o la reivindicación 718, en donde el modulador de empalme comprende pladienolida B o un derivado de pladienolida B.

726. El método de la reivindicación 725, en donde la pladienolida B o derivado comprende D9, D18, D19 o D13.

727. El método de la reivindicación 717 o la reivindicación 718, en donde el modulador de empalme comprende una aril pladienolida.

728. El método de la reivindicación 727, en donde la aril pladienolida comprende D15, D14, D16, D17, D26 o D33.

729. El método de la reivindicación 727 o la

reivindicación 728, en donde la aril pladienolida es una aril pladienolida zwitteriónica.

730. El método de la reivindicación 729, en donde la aril pladienolida zwitteriónica comprende D33.

731. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende D4, D12, D15, D8, D9, D10, D13, D18, D19, D20, D21, D22, D25 o D33.

732. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 731, en donde p es de 2 a 8.

733. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 732, en donde p es de 4 a 8.

734. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 733, en donde p es 4 u 8.

735. Una vacuna de neoantígeno que comprende al menos un péptido neoantígeno, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno modificada o nueva inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

736. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 735, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 o de aproximadamente 10 a aproximadamente 35 aminoácidos de longitud.

737. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 735 o la reivindicación 736, en donde el al menos un péptido neoantígeno oscila de aproximadamente 15 a aproximadamente 25 aminoácidos de longitud.

738. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 737, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de

aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 37-65.

739. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 738, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

740. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 738, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

741. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 738, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 46-49.

742. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 737, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 66-93.

743. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 742, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

744. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 742, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

745. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 744, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

746. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 745, que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

747. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 746, en donde el al menos un péptido neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

748. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 746 o la reivindicación 747, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

749. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 746 a 748, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable están unidos covalentemente a través de un enlazador.

750. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 746 a 748, en donde el péptido neoantígeno y el portador farmacéuticamente aceptable se expresan como una proteína de fusión.

751. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 745, que además comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

752. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 745, que además comprende un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

753. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 735 a 752, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

754. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 753, en donde la célula neoplásica se obtiene de un sujeto.

755. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las

reivindicaciones 735 a 752, en donde la célula neoplásica está presente en un sujeto.

756. Una vacuna de neoantígeno que comprende al menos un ARNm de neoantígeno, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una secuencia de neoantígeno modificada o nueva inducida al poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 193, o la composición de cualquiera de las reivindicaciones 194 a 197.

757. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 756, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOS: 37-65.

758. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 757, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37.

759. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 757, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39.

760. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 757, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOS: 46-49.

761. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 756, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOS: 66-93, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOS: 66-93.

762. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 761, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, o

una porción antigénica de SEQ ID NO: 66.

763. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 761, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77, o una porción antigénica de cualquiera de SEQ ID NOs: 74-77.

764. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 763, en donde la secuencia de neoantígeno modificada o nueva y/o porción antigénica oscila de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, de aproximadamente 10 a aproximadamente 35, de aproximadamente 15 a aproximadamente 25, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 aminoácidos de longitud.

765. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 764, que además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

766. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 765, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno está unido al portador farmacéuticamente aceptable.

767. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 765 o la reivindicación 766, en donde el portador farmacéuticamente aceptable se selecciona de un péptido, una albúmina sérica, una hemocianina de lapa californiana, una inmunoglobulina, una tiroglobulina, una ovalbúmina, un toxoide o un derivado de toxoide atenuado, una citoquina, y una quimioquina.

768. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 764, que además comprende un diluyente farmacéuticamente aceptable.

769. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 764, que además comprende un adyuvante farmacéuticamente aceptable.

770. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las

reivindicaciones 756 a 769, en donde el ARNm de neoantígeno está encapsulado por un agente encapsulante.

771. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 770, en donde el agente encapsulante es un liposoma.

772. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 770, en donde el agente encapsulante es una nanopartícula.

773. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 772, en donde la célula neoplásica está presente en un cultivo celular *in vitro*.

774. La vacuna de neoantígeno de la reivindicación 773, en donde la célula neoplásica se obtiene de un sujeto.

775. La vacuna de neoantígeno de cualquiera de las reivindicaciones 756 a 772, en donde la célula neoplásica está presente en un sujeto.

776. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa MSLN.

777. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 776, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-MSLN o fragmento de unión a antígeno.

778. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa FOLH1.

779. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 778, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-FOLH1 o fragmento de unión a antígeno.

780. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CDH6.

781. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 780, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CDH6 o fragmento de unión a antígeno.

782. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CEACAM5.

783. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 782, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CEACAM5 o fragmento de unión a antígeno.

784. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa CFC1B.

785. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 784, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-CFC1B o fragmento de unión a antígeno.

786. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa ENPP3.

787. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 786, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-ENPP3 o fragmento de unión a antígeno.

788. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa FOLR1.

789. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 788, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-FOLR1 o fragmento de unión a antígeno.

790. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HAVCR1.

791. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 790, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HAVCR1 o fragmento de unión a antígeno.

792. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa KIT.

793. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 792, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-KIT o fragmento de unión a antígeno.

794. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa MET.

795. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 794, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-MET o fragmento de unión a antígeno.

796. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o

fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa MUC16.

797. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 796, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-MUC16 o fragmento de unión a antígeno.

798. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa SLC39A6.

799. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 798, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-SLC39A6 o fragmento de unión a antígeno.

800. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa SLC44A4.

801. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 800, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-SLC44A4 o fragmento de unión a antígeno.

802. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa STEAP1.

803. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 802, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-STEAP1 o fragmento de unión a antígeno.

804. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad de aminoácido comprende

glutamina-valina-citrulina (Glu-Val-Cit).

805. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 29, en donde la unidad de aminoácido comprende alanina-alanina-asparagina (Ala-Ala-Asn).

806. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el resto peptídico escindible o la unidad de aminoácido comprende Glu-Val-Cit.

807. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 48 o la reivindicación 49, en donde el resto peptídico escindible o la unidad de aminoácido comprende Ala-Ala-Asn.

808. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 58, en donde el enlazador comprende MC-Glu-Val-Cit.

809. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 55 a 58, en donde el enlazador comprende MC-Ala-Ala-Asn.

810. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71, en donde el enlazador comprende Glu-Val-Cit-pABC.

811. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 67 a 71, en donde el enlazador comprende Ala-Ala-Asn-pABC.

812. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 78, en donde el enlazador comprende Glu-Val-Cit-pAB.

813. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 74 a 78, en donde el enlazador comprende Ala-Ala-Asn-pAB.

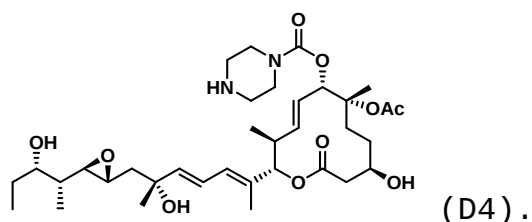
814. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117 o la reivindicación 118, en donde la

pladienolida D o el derivado comprende D4.

815. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 117 o la reivindicación 118, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D12.

816. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 125 o la reivindicación 126, en donde la aril pladienolida comprende D15.

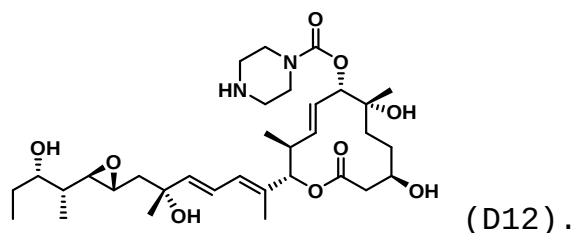
817. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D4:



818. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 817, en donde el modulador de empalme comprende D4 y el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

819. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 817, en donde el modulador de empalme comprende D4 y el enlazador comprende MC- β -glucuronida.

820. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D12:

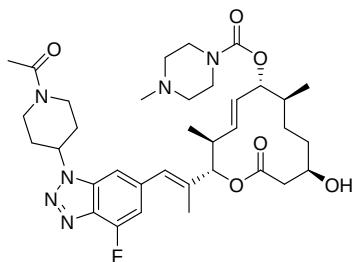


821. El conjugado anticuerpo-fármaco de 820, en donde el modulador de empalme comprende D12 y el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

822. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 820, en donde el modulador de empalme comprende D12 y el enlazador comprende MC- β -glucuronida.

823. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 106, en donde el modulador de empalme comprende D15:



(D15).

824. El conjugado anticuerpo-fármaco de 823, en donde el modulador de empalme comprende D15 y el enlazador comprende MC-Val-Ala-pAB.

825. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 137, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

826. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 156, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

827. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$\text{Ab}-(\text{L-D})_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D4;

L es un enlazador que une en forma covalente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

828. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 827, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

829. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 828, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

830. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 828 o la reivindicación 829, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

831. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 828 a 830, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

832. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 828 a 831, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

833. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 828 a 832, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

834. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 827, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

835. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D12;

L es un enlazador que une en forma covalente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

836. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 835, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

837. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 836, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

838. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 836 o la reivindicación 837, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

839. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 836 a 838, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable

de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

840. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 836 a 839, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

841. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 836 a 840, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

842. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 835, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

843. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de Fórmula (I):

$Ab-(L-D)_p$ (I)

en donde

Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que apunta a una célula neoplásica;

D es D15;

L es un enlazador que une en forma covalente Ab a D; y

p es un número entero de 1 a 15.

844. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 843, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

845. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 844, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

846. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 844 o la reivindicación 845, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

847. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 844 a 846, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19, y una región variable de cadena liviana que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

848. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 844 a 847, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

849. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 844 a 848, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana de Ig kappa humana.

850. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 843, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

851. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 850, en donde el enlazador es un enlazador escindible.

852. El conjugado anticuerpo-fármaco de la

reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Cit-pABC.

853. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pABC.

854. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC-Val-Ala-pAB.

855. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC-Glu-Val-Cit-pABC.

856. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC-Ala-Ala-Asn-pABC.

857. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 851, en donde el enlazador escindible comprende MC- β -glucuronida.

858. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 850, en donde el enlazador es un enlazador no escindible.

859. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 858, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Hex.

860. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 858, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et.

861. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 858, en donde el enlazador no escindible comprende Mal-Et-O-Et.

862. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 861, en donde p es de 1 a 10.

863. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de

las reivindicaciones 827 a 862, en donde p es de 2 a 8.

864. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 863, en donde p es de 4 a 8.

865. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 864, en donde p es 4.

866. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 827 a 864, en donde p es 8.

867. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 181, en donde el enlazador escindible comprende MC-Glu-Val-Cit-pABC.

868. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 181, en donde el enlazador escindible comprende MC-Ala-Ala-Asn-pABC.

869. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868, en donde el valor p promedio de los conjugados anticuerpo-fármaco en la composición es de aproximadamente 3.5 a aproximadamente 5.5.

870. Una composición que comprende múltiples copias del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868, en donde el valor p promedio de los conjugados anticuerpo-fármaco en la composición es de aproximadamente 7 a aproximadamente 9.

871. Un método para tratar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870.

872. Un método para reducir o inhibidor el crecimiento de un tumor en un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico, que comprende administrar al sujeto una

cantidad terapéuticamente efectiva del conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870.

873. Un método para determinar si un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno neoplásico responderá al tratamiento con el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870, que comprende proporcionar una muestra biológica del sujeto y poner en contacto la muestra biológica con el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870.

874. Un conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870 para usar en el tratamiento de un trastorno neoplásico.

875. El uso de un conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870 en el tratamiento de un trastorno neoplásico.

876. El uso de un conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870 en un método para elaborar un medicamento para el tratamiento de un trastorno neoplásico.

877. Una composición farmacéutica que comprende el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870, y un portador farmacéuticamente aceptable.

878. Un método para producir el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868, que

comprende hacer reaccionar un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno con un enlazador unido a un modulador de empalme en condiciones que permiten la conjugación.

879. El método de cualquiera de las reivindicaciones 303 a 687, en donde el conjugado anticuerpo-fármaco comprende un conjugado de anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868.

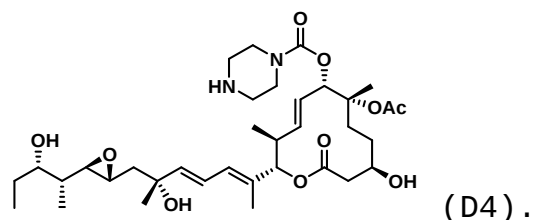
880. El método de la reivindicación 688, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2, CD138, EPHA2, MSLN, FOLH1, CDH6, CEACAM5, CFC1B, ENPP3, FOLR1, HAVCR1, KIT, MET, MUC16, SLC39A6, SLC44A4 y/o STEAP1.

881. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC-Glu-Val-Cit-pABC.

882. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC-Ala-Ala-Asn-pABC.

883. El método de la reivindicación 701, en donde el enlazador escindible comprende MC- β -glucuronida.

884. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende D4:

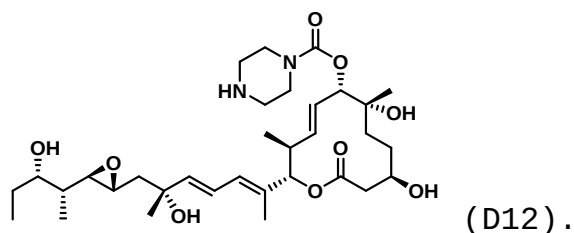


885. El método de la reivindicación 884, en donde el modulador de empalme comprende D4 y el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

886. El método de la reivindicación 884, en donde el modulador de empalme comprende D4 y el enlazador comprende MC- β -glucuronida.

887. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688

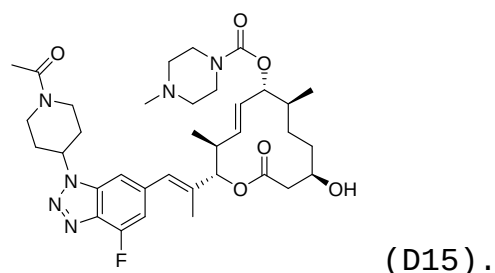
a 708, en donde el modulador de empalme comprende D12:



888. El método de la reivindicación 887, en donde el modulador de empalme comprende D12 y el enlazador comprende MC-Val-Cit-pABC.

889. El método de la reivindicación 887, en donde el modulador de empalme comprende D12 y el enlazador comprende MC- β -glucuronida.

890. El método de cualquiera de las reivindicaciones 688 a 708, en donde el modulador de empalme comprende D15:



891. El método de la reivindicación 890, en donde el modulador de empalme comprende D15 y el enlazador comprende MC-Val-Ala-pAB.

892. El método de la reivindicación 719 o la reivindicación 720, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D4.

893. El método de la reivindicación 719 o la reivindicación 720, en donde la pladienolida D o el derivado comprende D12.

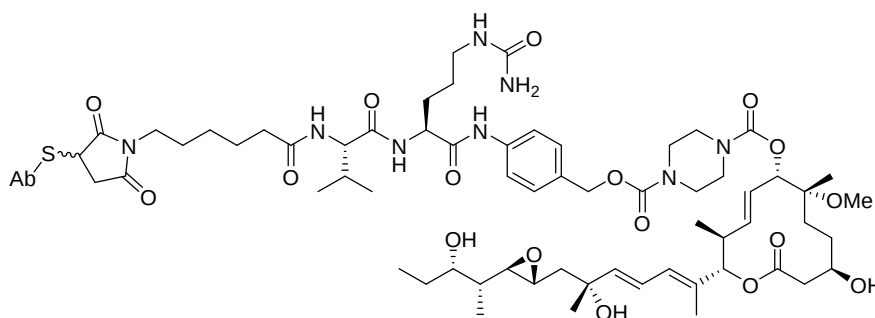
894. El método de la reivindicación 727 o la reivindicación 728, en donde la aril pladienolida comprende D15.

895. Una vacuna de neoantígeno que comprende al menos un

péptido neoantígeno, en donde el al menos un péptido neoantígeno comprende una secuencia de neoantígeno modificada o nueva inducida por contacto de una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870.

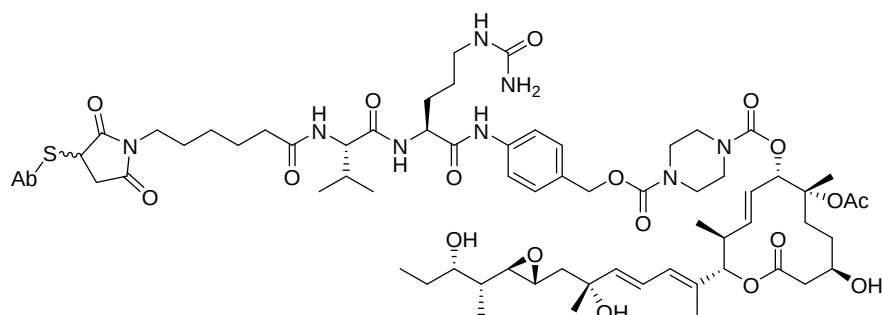
896. Una vacuna de neoantígeno que comprende al menos un ARNm de neoantígeno, en donde el al menos un ARNm de neoantígeno codifica una secuencia de neoantígeno modificada o nueva inducida por contacto de una célula neoplásica con una cantidad efectiva de un modulador de empalme, el conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 776 a 868 o la composición de la reivindicación 869 o la reivindicación 870.

897. Un conjugado de anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



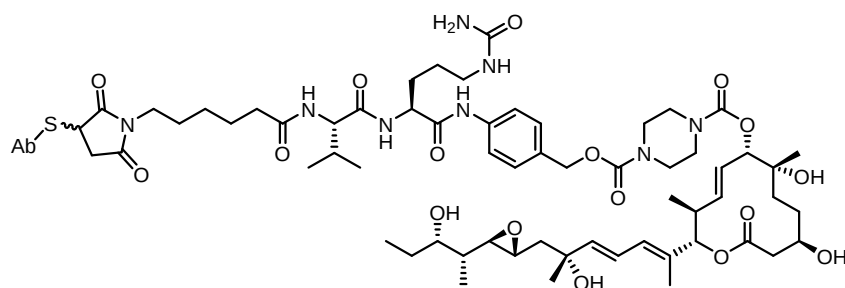
(Ab-ADL1-D1), en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL1-D1 a través del átomo de azufre de un grupo tiol del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

898. Un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



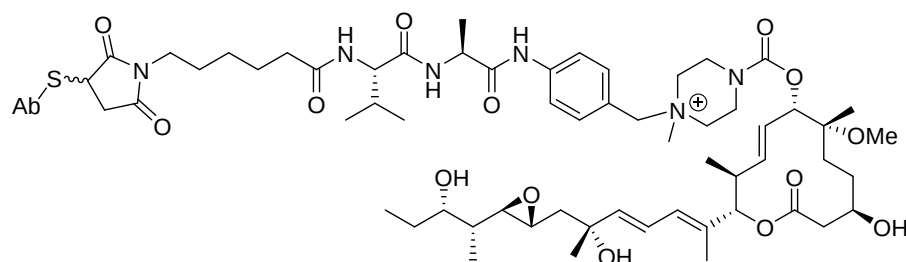
(Ab-ADL1-D4), en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL1-D4 a través del átomo de azufre de un grupo tiol del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

899. Un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



(Ab-ADL1-D12), en donde Ab es un antiuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL1-D12 a través del átomo de azufre de un grupo tiol del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

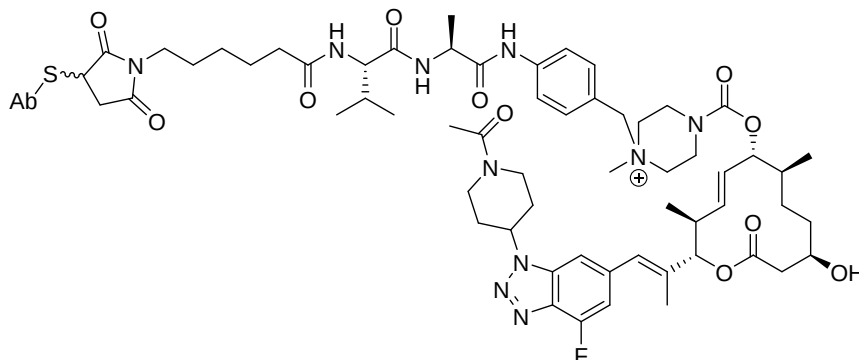
900. Un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



(Ab-ADL5-D2), en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL5-D2 a través del átomo de azufre de un grupo

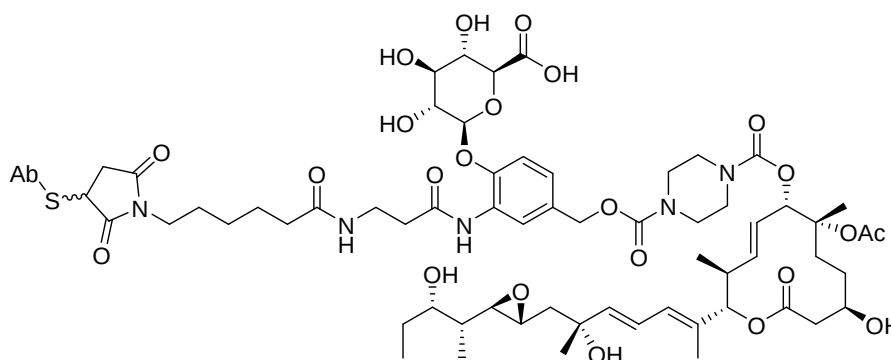
tiol del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

901. Un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



(Ab-ADL5-D15), en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL5-D15 a través del átomo de azufre de un grupo tiol en el anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno.

902. Un conjugado anticuerpo-fármaco que tiene la estructura



(Ab-ADL13-D4), en donde Ab es un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno unido covalentemente a un grupo de maleimida de ADL14-D4 a través del átomo de azufre de un grupo tiol del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

903. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las realizaciones 897 a 902, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno apunta a una célula que expresa HER2.

904. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 903, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo anti-HER2 o fragmento de unión a antígeno.

905. El conjugado anticuerpo-fármaco de la reivindicación 903 o la reivindicación 904, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) que comprenden las secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:1 (HCDR1), SEQ ID NO:2 (HCDR2) y SEQ ID NO:3 (HCDR3); y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena liviana (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) que comprenden secuencias de aminoácidos de SEQ ID NO:4 (LCDR1), SEQ ID NO:5 (LCDR2) y SEQ ID NO:6 (LCDR3).

906. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 903 a 905, en donde el antígeno o fragmento de unión a antígeno comprende una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:19 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:20.

907. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 903 a 906, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

908. El conjugado anticuerpo-fármaco de cualquiera de las reivindicaciones 903 a 907, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena liviana kappa de Ig humana.