VACUNAS NEUMOCÓCICAS MULTIVALENTES

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

[1] La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/730,471 presentada el 12 de septiembre de 2018, cuyo contenido se incorpora a la presente en su totalidad.

Antecedentes

[2] *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo una de las principales causas de enfermedades graves, que incluyen bacteriemia, sepsis, meningitis y neumonía, entre niños y adultos a nivel mundial. La morbilidad y la mortalidad son elevadas entre lactantes, niños pequeños, ancianos y sujetos que tienen determinadas afecciones médicas subyacentes.

[3] *S. pneumoniae* es un coco encapsulado Gram-positivo que coloniza la nasofaringe en alrededor de 5-10 % de los adultos saludables y 20-40 % de los niños saludables. La colonización normal se vuelve infecciosa cuando *S. pneumoniae* se transporta hacia las trompas de Eustaquio, senos nasales, pulmones, torrente sanguíneo, meninges, espacios articulares, huesos y la cavidad peritoneal. La infección por *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de bacteriemia, neumonía, meningitis, sinusitis y otitis media aguda [CDC, 2010].

[4] La enfermedad neumocócica puede ser invasiva o no invasiva. La forma más común de enfermedad no invasiva, la neumonía neumocócica no bacteriémica, sigue siendo una de las causas más frecuentes de hospitalizaciones por neumonía. La enfermedad neumocócica invasiva (IPD) se define como *S. pneumoniae* aislada de un sitio normalmente estéril (por ejemplo, líquido cefalorraquídeo, sangre, líquido articular, líquido pleural o líquido peritoneal). La mayor incidencia de IPD se encuentra en los extremos de edad: en adultos de edad avanzada y en niños pequeños menores de 2 años. En EE. UU., antes de la aparición de la primera vacuna antineumocócica, *S. pneumoniae* provocaba alrededor de 17 000 casos de enfermedad invasiva cada año entre niños menores de 5 años, incluidos 700 casos de meningitis y 200 muertes [CDC, 2000]. Las tasas de morbilidad y mortalidad más elevadas se

han registrado en los países en vías de desarrollo, pero la carga de la enfermedad también es considerable en países industrializados.

[5] *S. pneumoniae* tiene varios factores de virulencia que le permiten al organismo evadir el sistema inmunitario. Los ejemplos incluyen una cápsula de polisacáridos que previene la fagocitosis por parte de las células inmunitarias del hospedador, proteasas que inhiben la opsonización mediada por el complemento y proteínas que provocan la lisis de las células hospedadoras. En la cápsula de polisacáridos, la presencia de polisacáridos complejos constituye la base para dividir los neumococos en distintos serotipos. A la fecha, se han identificado cerca de 100 serotipos de *S. pneumoniae*.

[6] En la actualidad se encuentran disponibles dos vacunas para *S. pneumoniae* en EE. UU.: PCV13 y PPSV23. PCV13 no puede otorgar una protección contra la mayoría de los serotipos conocidos de *S. pneumoniae*. Si bien PPSV23 incluye componentes de polisacáridos de más serotipos de *S. pneumoniae* que PCV13, induce una respuesta inmunitaria que no es duradera ni anamnésica tras una exposición posterior. PPSV23 protege a adultos y personas de edad avanzada contra la enfermedad neumocócica invasiva; sin embargo, no se ha observado ningún efecto congruente en la prevención de la neumonía [Gruber et ál., 2008].

[7] Por lo tanto, existe una necesidad médica de una vacuna que proporcione una inmunidad dependiente de linfocitos T contra una amplia gama de serotipos de *S. pneumoniae.*

Compendio

[8] La presente descripción aborda la falta de tecnologías adecuadas para la prevención y/o tratamiento de la infección neumocócica. Entre otras cosas, la presente descripción aborda los desafíos en la provisión de vacunas con suficiente inmunogenicidad para proteger contra la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía, mediante la inducción de una respuesta de linfocitos T y B que proporcionan una inmunidad contra una amplia gama de serotipos de *S. pneumoniae*, incluidos los serotipos no incluidos en la vacuna.

[9] Entre otras cosas, la presente descripción proporciona composiciones y métodos para la prevención y/o tratamiento de infecciones neumocócicas en poblaciones de pacientes

que lo necesiten.

[10] En algunas modalidades, una vacuna comprende un complejo inmunogénico, donde el complejo inmunogénico comprende: (a) un antígeno polisacárido biotinilado; y (b) una proteína de fusión que comprende: (i) un resto de unión a biotina; y (ii) al menos un antígeno polipeptídico; donde el antígeno polisacárido biotinilado se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de la proteína de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[11] En algunas modalidades, el al menos un antígeno polipeptídico comprende: un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este; o un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este. En algunas modalidades, el al menos un antígeno polipeptídico comprende: (a) un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este; y (b) un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este.

[12] En algunas modalidades, el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48.

[13] En algunas modalidades, el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F.

[14] En algunas modalidades, el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F.

[15] En algunas modalidades, el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, y 20B.

[16] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48 de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[17] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos

91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[18] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[19] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos

con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[20] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[21] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer

antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[22] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: (a) una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados, donde la pluralidad comprende antígenos polisacáridos de cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B de *Streptococcus pneumoniae* y (b) múltiples proteínas de fusión, donde cada proteína de fusión comprende (i) un resto de unión a biotina; (ii) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (iii) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; donde cada una de la primera pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados se asocia de forma no covalente con el resto de unión a biotina de una o más de la pluralidad de proteínas de fusión para formar un complejo inmunogénico.

[23] En algunas modalidades, una vacuna comprende un resto de unión a biotina, donde el resto de unión a biotina es un polipéptido que tiene o comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:1 o un fragmento de unión a biotina de esta; o un polipéptido que tiene o comprende una secuencia de aminoácidos con

una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:2 o un fragmento de unión a biotina de esta. En algunas modalidades, una vacuna comprende una proteína de fusión que es o comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, una vacuna comprende la proteína de fusión CP1.

[24] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una o más especies de complejos inmunogénicos, donde una especie hace referencia a complejos que comprenden un antígeno polisacárido de un solo serotipo de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden dos o más especies de complejos inmunogénicos, donde una especie hace referencia a complejos que comprenden un antígeno polisacárido de un solo serotipo de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden nueve o más especies de complejos inmunogénicos, donde una especie hace referencia a complejos que comprenden un antígeno polisacárido de un solo serotipo de *Streptococcus pneumoniae*.

[25] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden quince o más especies de complejos inmunogénicos, donde una especie hace referencia a complejos que comprenden un antígeno polisacárido de un solo serotipo de *Streptococcus pneumoniae*.

[26] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden veinticuatro o más especies de complejos inmunogénicos, donde una especie hace referencia a complejos que comprenden un antígeno polisacárido de un solo serotipo de *Streptococcus pneumoniae*.

[27] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprende: una primera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 1 de *Streptococcus pneumoniae*

en complejo no covalente con una proteína de fusión; una segunda especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 2 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una tercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 3 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una cuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 4 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una quinta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 5 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una sexta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una séptima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6B de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una octava especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 7F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una novena especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 8 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una décima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9N de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una undécima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9V de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una duodécima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 10A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimotercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 11A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimocuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 12F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimoquinta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 14 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimosexta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 15B de *Streptococcus*

pneumoniae en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimoséptima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 17F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimooctava especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 18C de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimonovena especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una vigésima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una vigésimo primera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 20B de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una vigésimo segunda especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 22F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una vigésimo tercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 23F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una vigésimo cuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 33F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; donde cada proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; y donde cada uno de los antígenos polisacáridos biotinilados del primero al vigésimo cuarto se asocia de manera no covalente con el resto de unión a biotina de al menos una proteína de fusión para formar complejos inmunogénicos.

[28] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: una primera especie de complejo inmunogénico que

comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 1 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una segunda especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 3 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una tercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 4 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una cuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 5 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una quinta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una sexta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6B de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una séptima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 7F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una octava especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9V de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una novena especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 14 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una décima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 18C de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una undécima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una duodécima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimotercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 22F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimocuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 23F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una decimoquinta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 33F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión;

donde cada proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; y donde cada uno de los antígenos polisacáridos biotinilados del primero al decimoquinto se asocia de manera no covalente con el resto de unión a biotina de al menos una proteína de fusión para formar complejos inmunogénicos.

[29] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden: una primera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 2 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una segunda especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 8 de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una tercera especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9N de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una cuarta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 10A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una quinta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 11A de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una sexta especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 12F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una séptima especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 15B de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una octava especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 17F de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no covalente con una proteína de fusión; una novena especie de complejo inmunogénico que comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 20B de *Streptococcus pneumoniae* en complejo no

covalente con una proteína de fusión; donde cada proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta; y donde cada uno de los antígenos polisacáridos biotinilados del primero al noveno se asocia de manera no covalente con el resto de unión a biotina de al menos una proteína de fusión para formar complejos inmunogénicos.

[30] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden dos o más especies de complejos inmunogénicos, donde cada especie de complejos inmunogénicos aporta una relación estequiométricamente igual, en peso, del antígeno polisacárido.

[31] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden dos o más especies de complejos inmunogénicos, donde al menos una especie de complejos inmunogénicos aporta una relación estequiométricamente distinta, en peso, del antígeno polisacárido.

[32] En algunas modalidades, una vacuna comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden dos o más especies de complejos inmunogénicos, donde las especies distintas de complejos inmunogénicos aporta una relación estequiométricamente distinta, en peso, del antígeno polisacárido.

[33] En algunas modalidades, una vacuna comprende una proteína de fusión que comprende un resto de unión a biotina, donde el resto de unión a biotina es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID

NO:1 o un fragmento de unión a biotina de esta; o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:2 o un fragmento de unión a biotina de esta.

[34] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende una proteína de fusión que comprende un resto de unión a biotina, donde el resto de unión a biotina es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:1 o un fragmento de unión a biotina de esta; o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:2 o un fragmento de unión a biotina de esta.

[35] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende un resto de unión a biotina y al menos un antígeno polipeptídico.

[36] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado, donde el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48.

[37] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado, donde el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido

de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F.

[38] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado, donde el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F.

[39] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado, donde el antígeno polisacárido biotinilado comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

[40] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende al menos un antígeno peptídico, donde el al menos un antígeno polipeptídico comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este; un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este; o una combinación de estos.

[41] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende al menos un antígeno peptídico, donde el al menos un antígeno polipeptídico comprende: (a) un primer antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP1500 o un fragmento antigénico de este; y (b) un segundo antígeno polipeptídico que comprende un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este.

[42] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende al menos un antígeno peptídico, donde el al menos un antígeno polipeptídico comprende: (a) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (b) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al

menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[43] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 1 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[44] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 2 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[45] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 3 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al

menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[46] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 4 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[47] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 5 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[48] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6A de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de

unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[49] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 6B de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[50] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 7F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[51] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 8 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[52] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9N de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[53] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 9V de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos

94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[54] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 10A de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[55] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 11A de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[56] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 12F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al

menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[57] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 14 de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[58] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 15B de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[59] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 17F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto

de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[60] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 18C de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[61] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19A de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[62] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 19F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[63] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 20B de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[64] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 22F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos

94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[65] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 23F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[66] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un antígeno polisacárido biotinilado del serotipo 33F de *Streptococcus pneumoniae* asociado de manera no covalente con una proteína de fusión, donde la proteína de fusión comprende (a) un resto de unión a biotina; (b) un primer antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:5 o un fragmento antigénico de esta; y (c) un segundo antígeno polipeptídico que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:4 o un fragmento antigénico de esta.

[67] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende un resto de unión a biotina, donde el resto de unión a biotina es un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:1 o un fragmento de unión a biotina de esta; o un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con

una identidad de al menos 90 %, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o al menos 99,5 % con respecto a la SEQ ID NO:2 o un fragmento de unión a biotina de esta.

[68] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende una proteína de fusión y un antígeno polisacárido, donde la relación entre la proteína de fusión y el antígeno polisacárido en el complejo es de alrededor de 1:1, alrededor de 2:1, alrededor de 3:1, alrededor de 4:1, alrededor de 5:1, alrededor de 6:1, alrededor de 7:1, alrededor de 8:1, alrededor de 9:1 o alrededor de 10:1 en peso. En algunas modalidades, una vacuna comprende uno o más complejos inmunogénicos descritos en la presente.

[69] En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende una vacuna o composición de vacuna descrita en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un complejo inmunogénico descrito en la presente y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, una composición farmacéutica descrita en la presente comprende uno o más adyuvantes. En algunas modalidades, el o los adyuvantes son o comprenden un factor de coestimulación.

[70] En algunas modalidades, el o los adyuvantes se seleccionan del grupo que consiste en fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio e hidróxido de aluminio fosfatado. En algunas modalidades, donde el uno o más adyuvantes son o comprenden fosfato de aluminio. En algunas modalidades, una composición farmacéutica descrita en la presente se formula para inyección.

[71] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente induce una respuesta inmunitaria. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta de anticuerpos o linfocitos B. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta de linfocitos T CD4+ (por ejemplo, respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17), una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8-. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de

anticuerpos o linfocitos B y (ii) una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, (ii) una respuesta de linfocitos T y (iii) una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra al menos un antígeno polisacárido o al menos un antígeno polipeptídico de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de linfocitos T CD4+ (por ejemplo, respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17), una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8- contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, y una respuesta de linfocitos T CD4+, que incluye una respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17, una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8- contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión.

[72] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente induce una respuesta opsónica/bactericida contra uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, tal respuesta opsónica/bactericida puede dirigirse contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta opsónica/bactericida puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tal respuesta opsónica/bactericida puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye

uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, un respuesta opsónica/bactericida puede incluir la producción de anticuerpos que opsonizan uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, lo que conduce a la muerte de tales serotipos a través de una o más vías inmunitarias. En algunas modalidades, tal respuesta opsónica/bactericida puede determinarse mediante un ensayo opsonofagocítico (OPA) o un ensayo opsonofagocítico concentrado (COPA) conocido en la técnica y/o tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe la transmisión de uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae* del sujeto a otro sujeto. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[73] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición de la IPD o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición

de la IPD o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la IPD o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[74] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de bacteriemia, sepsis y/o meningitis asociadas o inducidas por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de bacteriemia,

sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis asociadas o inducidas por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[75] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición del daño en los órganos asociado o inducido por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición del daño en los órganos puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad del daño en los órganos asociado o inducido por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición

farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[76] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de neumonía asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de neumonía puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad de la neumonía asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más

polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[77] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de otitis media asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de otitis media puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad de la otitis media asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas

modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[78] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de sinusitis asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de sinusitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente reduce la gravedad de la sinusitis asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*,

donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[79] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica descrita en la presente inhibe la colonización de una o más superficies de la mucosa con uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una composición farmacéutica

descrita en la presente inhibe la colonización de la nasofaringe con uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición farmacéutica descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[80] Algunas modalidades proporcionan un método para la preparación de una vacuna, donde el método comprende formar un complejo no covalente de una pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados con una pluralidad de una proteína de fusión que comprende al menos un antígeno polipeptídico que se selecciona de: un polipéptido SP1500 o fragmento antigénico de este; un polipéptido SP0785 o un fragmento antigénico de este; o una combinación de estos. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos

polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de cada uno de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de cada uno de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B. En algunas modalidades, la pluralidad de antígenos polisacáridos biotinilados comprende un polisacárido de *Streptococcus pneumoniae* que tiene un serotipo que se selecciona de cada uno de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

[81] Algunas modalidades proporcionan un método para inmunizar a un sujeto contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae*, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una vacuna descrita en la presente. En algunas modalidades, un método para inmunizar a un sujeto contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae* comprende administrarle a un sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de un complejo inmunogénico descrito en la presente. En algunas modalidades, un método para inmunizar a un sujeto contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae* comprende administrarle a un sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente.

[82] En algunas modalidades, la administración de la vacuna, el complejo inmunogénico o la composición farmacéutica inducen una respuesta inmunitaria. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta de anticuerpos o linfocitos B. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende una respuesta de linfocitos T CD4+ (por ejemplo, respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17), una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8-. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de

anticuerpos o linfocitos B y (ii) una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, (ii) una respuesta de linfocitos T y (iii) una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra al menos un antígeno polisacárido o al menos un polipéptido de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de linfocitos T CD4+ (por ejemplo, respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17), una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8- contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria comprende (i) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra al menos un antígeno polisacárido y (ii) una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, y una respuesta de linfocitos T CD4+, que incluye una respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17 o una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8- contra al menos un polipéptido de una proteína de fusión.

[83] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inducen un respuesta opsónica/bactericida contra uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, tal respuesta opsónica/bactericida puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta opsónica/bactericida puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, tal respuesta opsónica/bactericida puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo

inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe la transmisión de uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae* del sujeto a otro sujeto. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la transmisión puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[84] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra uno o más

(por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de IPD puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la IPD puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[85] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis

asociadas o inducidas por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis asociadas o inducidas por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la bacteriemia, sepsis y/o meningitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,

10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[86] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición del daño en los órganos asociado o inducido por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición del daño en los órganos puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad del daño en los órganos asociado o inducido por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por

ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad del daño en los órganos puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[87] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición de la neumonía asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la neumonía puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la

administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad de la neumonía asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la neumonía puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[88] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición de la otitis media asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más)

de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la otitis media puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad de la otitis media asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la otitis media puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[89] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe o reduce la tasa de aparición de la sinusitis asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una

vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición o reducción de la tasa de aparición de la sinusitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) reduce la gravedad de la sinusitis asociada o inducida por uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen el o los polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, esta reducción de la gravedad de la sinusitis puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o una composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[90] En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe la colonización de la o las superficies de la mucosa con uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de una o más superficies de la mucosa puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos. En algunas modalidades, la administración de una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica (por ejemplo, los descritos y/o utilizados en la presente) inhibe la colonización de la nasofaringe con uno o más serotipos de *Streptococcus pneumoniae*. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales

serotipos. En algunas modalidades, esta inhibición de la colonización de la nasofaringe puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una vacuna, complejo inmunogénico o composición farmacéutica descritos en la presente (i) incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos; y (ii) no incluyen uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de estos serotipos.

[91] En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, *Streptococcus pneumoniae* tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48. En algunas modalidades, *Streptococcus pneumoniae* tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, *Streptococcus pneumoniae* tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, *Streptococcus pneumoniae* tiene un serotipo que se selecciona de uno o más de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

[92] En algunas modalidades, el sujeto está inmunizado contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae* con una dosis de una vacuna. En algunas modalidades, el sujeto está inmunizado contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae* con dos dosis de una vacuna. En algunas modalidades, el sujeto está inmunizado contra la infección y/o colonización con *Streptococcus pneumoniae* con tres dosis de una vacuna.

Breve descripción de las Figuras

[93] Las indicaciones descritas en la presente se comprenderán mejor a partir de la siguiente descripción de diversas modalidades ilustrativas, al leerse junto con las figuras

adjuntas. Debe entenderse que las figuras descritas a continuación se brindan meramente con fines ilustrativos y no se pretende que limiten el alcance de las presentes indicaciones de forma alguna.

[94] La Figura 1 es una representación esquemática de un ejemplo de sistema de presentación de antígenos múltiples (MAPS). En el ejemplo de modalidad que se muestra, los complejos inmunogénicos de MAPS comprenden uno o más antígenos polipeptídicos fusionados a la proteína de unión a biotina rizavidina, o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de este, y un polisacárido antigénico biotinilado. En esta figura, cada complejo de MAPS se forma entre una o más proteínas de fusión y un polisacárido biotinilado mediante unión no covalente de una rizavidina truncada a la biotina.

[95] La Figura 2 es un esquema de un ejemplo de proteína de fusión de CP1. Est ejemplo de proteína de fusión CP1 comprende una proteína de unión a biotina tal como, por ejemplo, una proteína de rizavidina truncada (por ejemplo, los aminoácidos 45-179 de una proteína de rizavidina de tipo salvaje), un primer enlazador (por ejemplo, un enlazador GGGGSSS), un polipéptido SP1500 (por ejemplo, los aminoácidos 27-278 de un polipéptido SP1500 de *S. pneumoniae* de longitud completa), un segundo enlazador (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos AAA) y un polipéptido SP0785 (por ejemplo, los aminoácidos 33-399 del polipéptido SP0785 de *S. pneumoniae* de longitud completa). En algunas modalidades, una proteína de fusión CP1 puede comprender además una etiqueta detectable o de purificación (por ejemplo, etiqueta His). La secuencia de aminoácidos AAA puede ser del sitio Not I en un PET21/24b plásmido o estar sintetizada. Para un enlazador GGGGSSS, la secuencia de aminoácidos SSS puede ser del sitio Sac I en un PET21/24b plásmido, con la secuencia de aminoácidos GGGG agregada para crear un enlazador flexible con un impedimento estérico mínimo. De manera alternativa, es posible sintetizar el enlazador GGGGSSS.

[96] La Figura 3 es una tabla que muestra ejemplos de estructuras de polisacáridos antigénicos de *S. pneumoniae* de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F.

[97] La Figura 4 es un esquema de un ejemplo de construcción pET24a(+) CP1.

[98] La Figura 5 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de proceso de fabricación anterior para la proteína de fusión CP1. Un ejemplo de polipéptido CP1 es una proteína de fusión que comprende una rizavidina truncada [aa 45-179 de una proteína rizavidina de longitud completa], un primer enlazador (por ejemplo, un enlazador GGGGSSS), un polipéptido SP1500, un segundo enlazador (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos AAA) y un polipéptido SP0785. SDS-PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico.

[99] La Figura 6 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de proceso de fabricación posterior para la proteína de fusión CP1. Un ejemplo de polipéptido CP1 es una proteína de fusión que comprende una rizavidina truncada [aa 45-179 de una proteína rizavidina de longitud completa], un primer enlazador (por ejemplo, un enlazador GGGGSSS), un polipéptido SP1500, un segundo enlazador (por ejemplo, la secuencia de aminoácidos AAA) y un polipéptido SP0785. DS: sustancia farmacológica; SDS-PAGE: electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico; TFF: filtración de flujo tangencial.

[100] La Figura 7 es un diagrama de flujo que representa un ejemplo de proceso de fabricación para complejos inmunogénicos de MAPS, que comprende la biotinilación de polisacáridos antigénicos y el ensamblaje con la proteína de fusión CP1. MAPS: sistema de presentación de antígenos múltiples.

[101] La Figura 8 incluye el Panel A y el Panel B, que son diagramas de flujo que representan ejemplos de procesos de fabricación para una vacuna de MAPS. Por ejemplo, estos ejemplos de procesos pueden usarse para fabricar una vacuna MAPS24, que comprende complejos inmunogénicos de MAPS que comprenden polisacáridos capsulares de 24 serotipos distintos de *S. pneumoniae*. DMAP: 4-dimetilaminopiridina; MAPS: sistema de presentación de antígenos múltiples; PS: polisacárido. † Análisis en proceso

[102] La Figura 9 ilustra la inmunogenicidad de ejemplos de formulaciones de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una dosis única. La gráfica ilustra los títulos de anticuerpos IgG específicos para serotipos contra polisacáridos de los serotipos de *S. pneumoniae* indicados, que se obtienen de sueros

recogidos dos semanas después de una primera inmunización (P1) con la vacuna MAPS24 o Prevnar 13. La vacuna MAPS24 utilizada para la inmunización no tenía adyuvante o tenía adyuvante con hidróxido de aluminio pasivado o fosfato de aluminio, tal como se indica. Los resultados se expresan como relaciones de la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG de sueros de MAPS24 con respecto a los sueros de Prevnar 13. Cada círculo de la gráfica muestra la media geométrica de la relación de titulaciones para los sueros de MAPS24 indicados, frente a los polisacáridos del serotipo de *S. pneumoniae* indicado (parte superior de la gráfica). La línea punteada demuestra una relación de la media geométrica de la titulación de 1. Las barras de error muestran el intervalo de confianza de ± 95 %. Abreviaturas: 24v MAPS: vacuna MAPS24 24-valente; $AlPO_4$: fosfato de aluminio; pAlOH: hidróxido de aluminio pasivado; Relación GMT: relación de la media geométrica de la titulación.

[103] La Figura 10 ilustra la inmunogenicidad de ejemplos de formulaciones de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una segunda dosis. La gráfica ilustra los títulos de anticuerpos IgG específicos para serotipos contra polisacáridos de los serotipos de *S. pneumoniae* indicados, que se obtienen de sueros recogidos dos semanas después de una segunda inmunización (P2) con la vacuna MAPS24 o Prevnar 13. La vacuna MAPS24 utilizada para la inmunización no tenía adyuvante o tenía adyuvante con hidróxido de aluminio pasivado o fosfato de aluminio, tal como se indica. Los resultados se expresan como relaciones de la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG de sueros de MAPS24 con respecto a los sueros de Prevnar 13. Cada círculo de la gráfica muestra la media geométrica de la relación de titulaciones para los sueros de MAPS24 indicados, frente a los polisacáridos del serotipo de *S. pneumoniae* indicado (parte superior de la gráfica). La línea punteada muestra una relación de la media geométrica de la titulación de 1. Las barras de error representan el intervalo de confianza de ± 95 %. Abreviaturas: 24v MAPS: vacuna MAPS24 24-valente; $AlPO_4$: fosfato de aluminio; pAlOH: hidróxido de aluminio pasivado; Relación GMT: relación de la media geométrica de la titulación.

[104] La Figura 11 ilustra la inmunogenicidad de ejemplos de formulaciones de la vacuna MAPS15 15-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una dosis única. La gráfica ilustra los títulos de anticuerpos IgG específicos para serotipos contra polisacáridos de los serotipos de *S. pneumoniae* indicados, que se obtienen de sueros recogidos dos semanas después de una primera inmunización (P1) con la vacuna MAPS15 o

Prevnar 13. La vacuna MAPS15 utilizada para la inmunización no tenía adyuvante o tenía adyuvante con hidróxido de aluminio pasivado o fosfato de aluminio, tal como se indica. Los resultados se expresan como relaciones de la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG de sueros de MAPS24 con respecto a los sueros de Prevnar 13. Cada círculo de la gráfica muestra la media geométrica de la relación de titulaciones para los sueros de MAPS24 indicados, frente a los polisacáridos del serotipo de *S. pneumoniae* indicado (parte superior de la gráfica). La línea punteada demuestra una relación de la media geométrica de la titulación de 1. Las barras de error muestran el intervalo de confianza de ± 95 %. Abreviaturas: 15v MAPS: vacuna MAPS15 15-valente; $AlPO_4$: fosfato de aluminio; pAlOH: hidróxido de aluminio pasivado; Relación GMT: relación de la media geométrica de la titulación.

[105] La Figura 12 ilustra la inmunogenicidad de ejemplos de formulaciones de la vacuna MAPS15 15-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una segunda dosis. La gráfica ilustra los títulos de anticuerpos IgG específicos para serotipos contra polisacáridos de los serotipos de *S. pneumoniae* indicados, que se obtienen de sueros recogidos dos semanas después de una segunda inmunización (P2) con la vacuna MAPS15 o Prevnar 13. La vacuna MAPS15 utilizada para la inmunización no tenía adyuvante o tenía adyuvante con hidróxido de aluminio pasivado o fosfato de aluminio, tal como se indica. Los resultados se expresan como relaciones de la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG de sueros de MAPS24 con respecto a los sueros de Prevnar 13. Cada círculo de la gráfica muestra la media geométrica de la relación de titulaciones para los sueros de MAPS24 indicados, frente a los polisacáridos del serotipo de *S. pneumoniae* indicado (parte superior de la gráfica). La línea punteada muestra una relación de la media geométrica de la titulación de 1. Las barras de error muestran el intervalo de confianza de ± 95 %. Abreviaturas: 15v MAPS: vacuna MAPS15 15-valente; $AlPO_4$: fosfato de aluminio; pAlOH: hidróxido de aluminio pasivado; Relación GMT: relación de la media geométrica de la titulación.

[106] La Figura 13 ilustra la inmunogenicidad de los ejemplos de formulaciones de la vacuna MAPS24 24-valente y la vacuna MAPS15 15-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente. La gráfica ilustra los títulos de anticuerpos IgG específicos para el serotipo contra el polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* representativo, obtenidos de sueros recogidos antes de la inmunización (P0) y en dos puntos temporales después de la inmunización con las vacunas MAPS24, MAPS15 o Prevnar 13: P1 = dos

semanas después de la primera inmunización y P2 = dos semanas después de la segunda inmunización. Las vacunas utilizadas para la inmunización no tenían adyuvante o tenían adyuvante con hidróxido de aluminio pasivado o fosfato de aluminio, tal como se indica. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias por ml. Cada barra vertical de la gráfica muestra la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG contra el polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* para los sueros indicados (parte superior de la gráfica) en el punto temporal indicado (parte inferior de la gráfica). Las barras de error muestran el intervalo de confianza de 95 %. Abreviaturas: CPS: polisacárido capsular; Sin ady: sin adyuvante; 24V MAPS: vacuna MAPS24 24-valente; 15V MAPS: vacuna MAPS15 15-valente; $AlPO_4$: fosfato de aluminio; p-AlOH: hidróxido de aluminio pasivado.

[107] La Figura 14 ilustra la inmunogenicidad de un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una y dos dosis. La gráfica muestra la relación de inducción (cambio múltiplo a partir del valor de referencia) para los anticuerpos IgG específicos para el serotipo contra los polisacáridos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y en dos puntos temporales después de la inmunización con las vacunas MAPS24 o Prevnar 13: P1 (día 14) = dos semanas después de la primera inmunización y P2 (día 28) = dos semanas después de la segunda inmunización. Cada barra vertical de la gráfica representa la media geométrica de la tasa de inducción de titulación de anticuerpos IgG (P1/P0 o P2/P0) para los sueros indicados, contra el o los polisacáridos del serotipo indicado de *S. pneumoniae* (parte inferior de la gráfica). Las barras de error muestran el intervalo de confianza de 95 %. Abreviaturas: PCV13: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente.

[108] La Figura 15 ilustra la inmunogenicidad de un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de una y dos dosis. La gráfica muestra la relación de inducción (cambio múltiplo a partir del valor de referencia) para los anticuerpos IgG específicos para el serotipo contra los polisacáridos de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y en dos puntos temporales después de la inmunización con las vacunas MAPS24 o Prevnar 13: P1 (día 14) = dos semanas después de la primera inmunización y P2 (día 28) = dos semanas después de la segunda inmunización.

Cada barra vertical de la gráfica representa la media geométrica de la tasa de inducción de titulación de anticuerpos IgG (P1/P0 o P2/P0) para los sueros indicados, contra el o los polisacáridos del serotipo indicado de *S. pneumoniae* (parte inferior de la gráfica). Las barras de error representan el intervalo de confianza de 95 %. Abreviaturas: PCV13: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente.

[109] La Figura 16 ilustra las respuestas de T_H17 contra ejemplos de vacunas que comprenden complejos inmunogénicos de MAPS. Las vacunas utilizadas para la inmunización fueron una vacuna MAPS12 12-valente en CP1, una vacuna MAPS6 6-valente en CP1, una vacuna MAPS6 6-valente en una proteína de fusión alternativa combinada con la vacuna MAPS6 6-valente anterior en CP1, y una vacuna inactivada de células enteras de *S. pneumoniae* (WCB). Las muestras de sangre periférica de ratones inmunizados se estimularon con antígeno de *S. pneumoniae* de células enteras (WCA; panel izquierdo) o una combinación de proteínas SP1500 y SP0785 (panel derecho). Las respuestas de T_H17 de las células estimuladas se muestran mediante la secreción de IL-17A en el medio. Cada punto de la gráfica muestra la concentración de IL-17A secretada para un ratón. Las barras horizontales muestran la media geométrica de la concentración de IL-17A secretada para cada grupo. Los datos se analizaron mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney (***: $p< 0,001$). Abreviaturas: BPL: betapropiolactona; CP1: rizavidina [aa 45-179]-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785; CP2a: proteína de fusión alternativa; MAPS: sistema de presentación de antígenos múltiples; 12V CP1: vacuna MAPS12 12-valente en CP1; 6V CP1: vacuna MAPS6 6-valente en CP1; 6V CP2a: vacuna MAPS6 6-valente en CP2a; p-AlOH: hidróxido de aluminio pasivado.

[110] La Figura 17 ilustra los efectos protectores de los ejemplos de vacunas que comprenden complejos de MAPS inmunogénicos. La gráfica representa la protección contra la colonización con *S. pneumoniae* después de la inmunización con las vacunas indicadas y exposición intranasal con el serotipo 6B de *S. pneumoniae* (cuyos polisacáridos no se incluyen en las vacunas). Las vacunas utilizadas para la inmunización fueron una vacuna MAPS12 12-valente en CP1, una vacuna MAPS6 6-valente en CP1, una vacuna MAPS6 6-valente en una proteína de fusión alternativa combinada con la vacuna MAPS6 6-valente anterior en CP1, y una vacuna inactivada de células enteras de *S. pneumoniae* (WCB). Cada punto de la gráfica representa CFU de *S. pneumoniae* por lavado nasal para un ratón. Las barras horizontales representan la media geométrica de CFU de *S. pneumoniae* por lavado nasal para cada grupo.

Los datos se analizaron mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney. Abreviaturas: BPL: betapropiolactona; CFU: unidad formadora de colonias; CP1: rizavidina [aa 45-179]-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785; CP2a: proteína de fusión alternativa; MAPS: sistema de presentación de antígenos múltiples; 12V CP1: vacuna MAPS12 12-valente en CP1; 6V CP1: vacuna MAPS6 6-valente en CP1; 6V CP2a: vacuna MAPS6 6-valente en CP2a; p-AlOH: hidróxido de aluminio pasivado.

[111] La Figura 18 ilustra las respuestas de T_H17 contra ejemplos de vacunas que comprenden complejos inmunogénicos de MAPS. Las vacunas utilizadas para la inmunización fueron (i) una vacuna MAPS24 24-valente en CP1 (24V) junto con adyuvante de fosfato de aluminio ($AlPO_4$) y (ii) una vacuna MAPS 24-valente en CP1 (24V) junto con adyuvante de hidróxido de aluminio pasivado (p-AlOH). Los esplenocitos de ratones inmunizados se estimularon con una fusión de proteínas SP1500 y SP0785. Las respuestas de T_H17 de las células estimuladas se muestran mediante la secreción de IL-17A en el medio. Cada punto de la gráfica muestra la concentración de IL-17A secretada para un ratón. Las barras horizontales muestran la media geométrica de la concentración de IL-17A secretada para cada grupo. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en comparación con el grupo de control de p-AlOH mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney (***: $p< 0,001$).

[112] La Figura 19 ilustra los efectos protectores de los ejemplos de vacunas que comprenden complejos inmunogénicos de MAPS. La gráfica representa la protección contra la colonización con *S. pneumoniae* después de la inmunización con las vacunas indicadas y exposición intranasal con el serotipo 6B de *S. pneumoniae* (cuyos polisacáridos no se incluyen en las vacunas). Las vacunas utilizadas para la inmunización fueron (i) una vacuna MAPS23 23-valente (sin el serotipo 6B) con CP1 (23V) junto con adyuvante de fosfato de aluminio ($AlPO_4$) y (ii) una vacuna MAPS23 23-valente (sin el serotipo 6B) con CP1 (23V) junto con adyuvante de hidróxido de aluminio pasivado (p-AlOH). Cada punto de la gráfica representa las unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* por lavado nasal para un ratón. Las barras horizontales representan la media geométrica de CFU de *S. pneumoniae* por lavado nasal para cada grupo. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo en comparación con el grupo de control de p-AlOH mediante el uso de la prueba U de Mann-Whitney (*: $p=0,2$, **: $p=0,02$).

[113] La Figura 20 ilustra la inmunogenicidad de un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente. La gráfica representa las titulaciones de anticuerpos IgG contra *S. pneumoniae* de células enteras de los serotipos indicados, cuyos polisacáridos no están incluidos en la vacuna MAPS24 ni Prevnar 13 (tipos no vacunales, NVT). Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2) con la vacuna MAPS24 o Prevnar 13. Los resultados se expresan en unidades arbitrarias por ml. Cada barra vertical de la gráfica denota la media geométrica de la titulación de anticuerpos IgG que se unen a células enteras para los sueros indicados contra *S. pneumoniae* de células enteras del serotipo indicado (parte inferior de la gráfica). Las barras de error muestran el intervalo de confianza ± 95 %. Abreviaturas: AU: unidades arbitrarias; Prevnar: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente; *p<0,05 y **p< 0,01 para la evaluación de pares emparejados de Wilcoxon; ns: no estadísticamente significativo.

[114] La Figura 21 ilustra la inmunogenicidad de un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente en comparación con la vacuna Prevnar 13 13-valente después de dos dosis. La gráfica representa la relación de inducción (cambio múltiplo a partir del valor de referencia) de los anticuerpos IgG contra *S. pneumoniae* de células enteras de los serotipos indicados, cuyos polisacáridos no están incluidos en la vacuna MAPS24 ni Prevnar 13 (tipos no vacunales, NVT). Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2) con la vacuna MAPS24 o Prevnar 13. Cada barra vertical de la gráfica representa la media geométrica de la tasa de inducción de la titulación de anticuerpos IgG (P2/P0) para los sueros indicados, contra *S. pneumoniae* de células enteras del serotipo indicado (parte inferior de la gráfica). Las barras de error muestran el intervalo de confianza ± 95 %. Abreviaturas: Prevnar: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente; P2/P0: titulación de IgG después de la segunda inmunización (P2) entre la titulación de IgG preinmunitaria (P0); **p<0,01 y ***p<0,001 para la prueba de Mann-Whitney.

[115] La Figura 22 ilustra la presencia de anticuerpos funcionales contra serotipos representativos de *S. pneumoniae* no vacunales en sueros inmunitarios de MAPS24, mediante el uso de un ensayo de destrucción opsonofagocítica. Los serotipos 15A, 16F, 23A, 31, 35B y 35F de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no se incluyen en la vacuna MAPS24 ni Prevnar

13, se incubaron por separado en un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con sueros inactivados por calor de conejos inmunizados con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente. La presencia de anticuerpos funcionales se demuestra mediante la destrucción de *S. pneumoniae* incubado. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Los resultados se expresan como porcentaje de actividad destructora, es decir, el porcentaje de reducción de unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros inmunitarios (P2), con respecto a la incubación con sueros preinmunitarios (P0) emparejados. Cada barra vertical de los paneles A-F representa el porcentaje de actividad destructora observado con la dilución indicada de sueros inmunitarios de MAPS24 (parte inferior de cada panel) frente al serotipo de *S. pneumoniae* indicado (parte superior de cada panel).

[116] La Figura 23 ilustra la presencia de anticuerpos funcionales contra un serotipo no vacunal representativo de *S. pneumoniae* (por ejemplo, serotipo 16F) en sueros inmunitarios de MAPS24, en comparación con sueros inmunitarios de Prevnar 13, mediante el uso de un ensayo de destrucción opsonofagocítica. Se incubó el serotipo 16F de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no se incluyen en la vacuna MAPS24 ni Prevnar 13, en un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con sueros inactivados por calor de conejos inmunizados con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente o con Prevnar 13. La presencia de anticuerpos funcionales se demostró mediante la destrucción de *S. pneumoniae* incubado. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Los resultados se expresan como porcentaje de supervivencia, es decir, el porcentaje de reducción de unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros inmunitarios (P2), con respecto a la incubación con sueros preinmunitarios (P0) emparejados. Cada barra vertical de las gráficas representa el porcentaje de supervivencia del serotipo 16F de *S. pneumoniae* observado con los sueros inmunitarios de MAPS24 (Panel A) o los sueros inmunitarios de Prevnar 13 (Panel B) con la dilución indicada (parte inferior de cada gráfica). Las barras de error muestran el intervalo de confianza ± 95 %. Abreviaturas: Prevnar: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente; *p<0,05 y **p< 0,01 para la evaluación de pares emparejados de Wilcoxon; ns: no estadísticamente significativo.

[117] La Figura 24 ilustra la presencia de anticuerpos funcionales contra un serotipo no vacunal representativo de *S. pneumoniae* (por ejemplo, serotipo 15A) en sueros inmunitarios de MAPS24, en comparación con sueros inmunitarios de Prevnar 13, mediante el uso de un ensayo de destrucción opsonofagocítica. Se incubó el serotipo 15A de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no se incluyen en la vacuna MAPS24 ni Prevnar 13, en un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con sueros inactivados por calor de conejos inmunizados con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente o con Prevnar 13. La presencia de anticuerpos funcionales se demostró mediante la destrucción de *S. pneumoniae* incubado. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Los resultados se expresan como porcentaje de supervivencia, es decir, el porcentaje de reducción de unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros inmunitarios (P2), con respecto a la incubación con sueros preinmunitarios (P0) emparejados. Cada barra vertical de las gráficas representa el porcentaje de supervivencia del serotipo 15A de *S. pneumoniae* observado con los sueros inmunitarios de MAPS24 (Panel A) o los sueros inmunitarios de Prevnar 13 (Panel B) con la dilución indicada (parte inferior de cada gráfica). Las barras de error representan el intervalo de confianza de ± 95 %. Abreviaturas: Prevnar: vacuna Prevnar 13 13-valente; MAPS24: vacuna MAPS24 24-valente; *p<0,05 y **p<0,01 para la prueba de pares emparejados de Wilcoxon; ns: no estadísticamente significativo.

[118] La Figura 25 ilustra la especificidad de los anticuerpos funcionales contra un serotipo representativo no vacunal de *S. pneumoniae* (por ejemplo, serotipo 16F), cuyos polisacáridos no se incluyen en la vacuna MAPS24. Se evaluó la especificidad de los anticuerpos funcionales mediante el uso de una variante de inhibición del ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (iCOPA), en el que los sueros inmunitarios se preincuban con un reactivo inhibidor específico (por ejemplo, proteína de fusión purificada CP1) que inhibe o compite con la unión de los anticuerpos funcionales a un antígeno objetivo. Los sueros preincubados se incuban luego con *S. pneumoniae* para determinar si se inhibe la destrucción mediante anticuerpos funcionales. Se inmunizaron conejos con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Los resultados se expresan como porcentaje de actividad destructora, es decir, el porcentaje de reducción de unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros

inmunitarios (P2), con respecto a la incubación con sueros preinmunitarios (P0) emparejados. Cada barra vertical de la gráfica representa el porcentaje de actividad destructora contra el serotipo 16F *S. pneumoniae* observado con sueros inmunitarios de MAPS24, preincubados tal como se indica con proteína de fusión purificada CP1 (+ CP1) o sin inhibidor, con la dilución indicada (parte inferior de la gráfica).

[119] La Figura 26 ilustra la presencia de anticuerpos funcionales contra un serotipo no vacunal representativo de *S. pneumoniae* (por ejemplo, serotipo 16F) en sueros inmunitarios de SP1500 y SP0785, mediante el uso de un ensayo de destrucción opsonofagocítica. Se incubó el serotipo 16F de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no se incluyen en la vacuna MAPS24 ni Prevnar 13, en un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con sueros inactivados por calor de conejos inmunizados con proteínas SP1500 o SP0785. La presencia de anticuerpos funcionales se demostró mediante la destrucción de *S. pneumoniae* incubado. Se recogieron sueros antes de la inmunización (P0) y dos semanas después de la tercera inmunización (P3). Los resultados se expresan como porcentaje de actividad destructora, es decir, el porcentaje de reducción de unidades formadoras de colonias (CFU) de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros inmunitarios (P3), con respecto a la incubación con sueros preinmunitarios (P0) emparejados. Cada barra vertical de la gráfica representa el porcentaje de actividad destructora contra el serotipo 16F de *S. pneumoniae* observado con los sueros inmunitarios SP1500 o SP0785 indicados con la dilución indicada.

Definiciones

[120] En la presente solicitud, a menos que resulte evidente a partir del contexto, (i) puede entenderse que el término “un” significa “al menos uno”; (ii) puede entenderse que el término “o” significa “y/o”; (iii) puede entenderse que las expresiones “que comprende” y “que incluye” abarcan componentes o etapas enumeradas, ya sea que se presenten de forma individual o junto con uno o más componentes o etapas adicionales; y (iv) puede entenderse que los términos “alrededor de” y “aproximadamente” permiten una variación estándar tal como entenderán los expertos en la técnica; y (v) donde se proporcionan intervalos, se incluyen también los extremos.

[121] **Alrededor de:** La expresión “alrededor de”, cuando se usa en la presente con respecto a un valor, hace referencia a un valor que es similar, en contexto, al valor de referencia. En general, los expertos en la técnica familiarizados con el contexto apreciarán el grado pertinente de varianza abarcado por “alrededor de” en ese contexto. Por ejemplo, en algunas modalidades, la expresión “alrededor de” puede abarcar un intervalo de valores que se encuentra dentro de 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1% o menos del valor de referencia.

[122] **Administración**: Tal como se usa en la presente, el término “administración” típicamente hace referencia a la administración de una composición a un sujeto o sistema para lograr el suministro de un agente que se encuentra o está incluido en la composición. Los expertos en la técnica reconocerán una variedad de vías que, en circunstancias adecuadas, pueden utilizarse para la administración a un sujeto, por ejemplo, un ser humano. Por ejemplo, en algunas modalidades, la administración puede ser ocular, oral, parenteral, tópica, etc. En algunas modalidades, la administración puede ser bronquial (por ejemplo, instilación bronquial), bucal, dérmica (que puede ser o comprender, por ejemplo, uno o más tópicos a la dermis, intradérmica, interdérmica, transdérmica, etc.), enteral, intraarterial, intradérmica, intragástrica, intramedular, intramuscular, intranasal, intraperitoneal, intratecal, intravenosa, intraventricular, dentro de un órgano específico (por ejemplo, intrahepática), mucosa, nasal, oral, rectal, subcutánea, sublingual, tópica, traqueal (por ejemplo, mediante instilación intratraqueal), vaginal, vítrea, etc. En algunas modalidades, la administración puede implicar solo una dosis individual. En algunas modalidades, la administración puede implicar la aplicación de una cantidad fija de dosis. En algunas modalidades, la administración puede implicar una dosificación intermitente (por ejemplo, una pluralidad de dosis separadas de forma temporal) y/o dosificación periódica (por ejemplo, dosis individuales separadas por un plazo común). En algunas modalidades, la administración puede implicar una dosificación continua (por ejemplo, perfusión) durante al menos un plazo seleccionado.

[123] **Agente**: En general, el término “agente”, tal como se utiliza en la presente, puede usarse para hacer referencia a un compuesto o entidad de cualquier clase química que incluye, por ejemplo, un polipéptido, ácido nucleico, sacárido, lípido, molécula pequeña, metal o combinación o complejos de estos. En circunstancias adecuadas, como le quedará claro a partir del contexto al experto en la técnica, el término puede utilizarse para hacer referencia a

una entidad que es o comprende una célula u organismo, o una fracción, extracto o componente de este. De manera alternativa o adicional, como quedará claro a partir del contexto, el término puede usarse para hacer referencia a un producto natural en tanto se encuentra en la naturaleza y/o se obtiene de esta. En algunos casos, como quedará claro a partir del contexto también, el término puede usarse para hacer referencia a una o más entidades que son artificiales en tanto se diseñan, modifican y/o producen a través de la acción humana y/o no se hallan en la naturaleza. En algunas modalidades, un agente puede utilizarse de forma aislada o pura; en algunas modalidades, un agente puede utilizarse en forma bruta. En algunas modalidades, los posibles agentes pueden proporcionarse como colecciones o bibliotecas, por ejemplo, pueden analizarse para identificar o caracterizar agentes activos dentro de estos. En algunos casos, el término “agente” puede hacer referencia a un compuesto o entidad que es o comprende un polímero; en algunos casos, el término puede hacer referencia a un compuesto o entidad que comprende uno o más restos poliméricos. En algunas modalidades, el término “agente” puede hacer referencia a un compuesto o entidad que no es un polímero y/o carece sustancialmente de cualquier polímero y/o de uno o más restos poliméricos particulares. En algunas modalidades, el término puede hacer referencia a un compuesto o entidad que no tiene o carece sustancialmente de cualquier resto polimérico.

[124] **Aminoácidos**: En su sentido más amplio, tal como se usa en la presente, el término “aminoácido” hace referencia a todo compuesto y/o sustancia que pueda incorporarse en una cadena polipeptídica, por ejemplo, mediante la formación de uno o más enlaces peptídicos. En algunas modalidades, un aminoácido tiene la estructura general $H_2N–C(H)(R)–COOH$. En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido de origen natural. En algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido no natural; en algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido D; en algunas modalidades, un aminoácido es un aminoácido L. “Aminoácido estándar” hace referencia a cualquiera de los veinte aminoácidos L estándar que se hallan comúnmente en péptidos de origen natural. “Aminoácido no estándar” hace referencia a cualquier aminoácido, a excepción de los aminoácidos estándar, sin importar si se prepara de forma sintética o se obtiene de una fuente natural. En algunas modalidades, un aminoácido, que incluye un aminoácido de extremo carboxilo y/o amino en un polipéptido, puede contener una modificación estructural en comparación con la estructura general que antecede. Por ejemplo, en algunas modalidades, un aminoácido puede modificarse a través de metilación, amidación, acetilación, pegilación, glicosilación, fosforilación y/o sustitución (por

ejemplo, del grupo amino, el grupo de ácido carboxílico, uno o más protones y/o el grupo hidroxilo) en comparación con la estructura general. En algunas modalidades, esta modificación, por ejemplo, puede modificar la semivida en circulación de un polipéptido que contiene el aminoácido modificado en comparación con uno que contiene un aminoácido no modificado por lo demás idéntico. En algunas modalidades, esta modificación no altera de manera significativa una actividad pertinente de un polipéptido que contiene el aminoácido modificado en comparación con uno que contiene un aminoácido no modificado por lo demás idéntico. Como resultará evidente a partir del contexto, en algunas modalidades, el término “aminoácido” puede usarse para hacer referencia a un aminoácido libre; en algunas modalidades, puede usarse para hacer referencia a un residuo de aminoácido de un polipéptido.

[125] **Anticuerpo**: Tal como se usa en la presente, el término “anticuerpo” hace referencia a un polipéptido que incluye elementos canónicos de secuencias de inmunoglobulina suficientes para otorgar una unión específica a un antígeno objetivo particular. Tal como se conoce en la técnica, los anticuerpos intactos que se producen en la naturaleza son agentes tetraméricos de aproximadamente 150 kDa compuestos por dos polipéptidos de cadena pesada idénticos (alrededor de 50 kDa cada uno) y dos polipéptidos de cadena ligera idénticos (alrededor de 25 kDa cada uno) que se asocian entre sí para formar lo que se denomina comúnmente como estructura “en forma de Y”. Cada cadena pesada está compuesta por al menos cuatro dominios (cada uno con un largo de alrededor de 110 aminoácidos), un dominio variable (VH) de extremo amino (ubicado en las puntas de la estructura Y), seguido por tres dominios constantes: CH1, CH2 y CH3 con extremo carboxilo (ubicado en la base del tallo de la Y). Una región corta, conocida como “intercambiador”, conecta la variable de cadena pesada y las regiones constantes. La “bisagra” conecta los dominios CH2 y CH3 con el resto del anticuerpo. Dos enlaces disulfuro de esta región bisagra conectan los dos polipéptidos de cadena pesada entre sí en un anticuerpo intacto. Cada cadena ligera está compuesta por dos dominios: un dominio variable (VL) de extremo amino, seguido por un dominio constante (CL) de extremo carboxilo, separados entre sí por otro “intercambiador”. Los tetrámeros de anticuerpos intactos están compuestos por dos dímeros de cadena pesada-cadena ligera en los cuales las cadenas pesadas y ligeras están unidas entre sí a través de un único enlace disulfuro; otros dos enlaces disulfuro conectan las regiones bisagra de cadena pesada entre sí, y de esta forma los dímeros se conectan entre sí y se forma

el tetrámero. Los anticuerpos producidos de forma natural también están glicosilados, típicamente en el dominio CH2. Cada dominio de un anticuerpo natural tiene una estructura caracterizada por un “plegamiento de inmunoglobulina” formado a partir de dos láminas beta (por ejemplo, láminas de 3, 4 o 5 cadenas) compactadas entre sí en un barril beta antiparalelo comprimido. Cada dominio variable contiene tres bucles hipervariables conocidos como “regiones determinantes de la complementariedad” (CDR1, CDR2 y CDR3) y cuatro regiones “marco” algo invariables (FR1, FR2, FR3 y FR4). Cuando los anticuerpos naturales se pliegan, las regiones FR forman las láminas beta que proporcionan el marco estructural para los dominios, y las regiones de bucle de CDR tanto de las cadenas pesadas como las ligeras se juntan en un espacio tridimensional de forma tal que crean un único sitio de unión al antígeno hipervariable ubicado en la punta de la estructura Y. La región Fc de los anticuerpos de origen natural se une a elementos del sistema de complementos, y también a los receptores de las células efectoras, que incluyen, por ejemplo, células efectoras que actúan como mediadores de la citotoxicidad. Como se conoce en la técnica, la afinidad y/u otros atributos de unión de las regiones Fc para los receptores Fc pueden modularse a través de la glicosilación u otra modificación. En algunas modalidades, los anticuerpos producidos y/o utilizados de acuerdo con la presente invención incluyen dominios Fc glicosilados, que incluyen dominios Fc con glicosilación modificada o alterada genéticamente. A los fines de la presente invención, en determinadas modalidades, todo polipéptido o complejo de polipéptidos que incluye una cantidad suficiente de secuencias de dominio de inmunoglobulina, como las que se hallan en los anticuerpos naturales, puede denominarse y/o utilizarse como un “anticuerpo”, ya sea que dicho polipéptido sea de origen natural (por ejemplo, generado por un organismo que reacciona contra un antígeno) o se produzca mediante modificación recombinante, síntesis química u otra metodología o sistema artificial. En algunas modalidades, un anticuerpo es policlonal; en algunas modalidades, un anticuerpo es monoclonal. En algunas modalidades, un anticuerpo tiene secuencias de regiones constantes que son características de anticuerpos de ratón, conejo, primate o ser humano. En algunas modalidades, los elementos de las secuencias de anticuerpos son humanizados, primatizados, quiméricos, etc., como se conoce en la técnica. Además, tal como se usa en la presente, el término “anticuerpo” puede hacer referencia, en modalidades apropiadas (a menos que se indique lo contrario o se entienda claramente a partir del contexto), a cualquiera de las construcciones o formatos desarrollados o conocidos en la técnica para utilizar características estructurales y funcionales de anticuerpos en una presentación alternativa. Por ejemplo, en las modalidades, un anticuerpo utilizado de acuerdo

con la presente invención se encuentra en un formato que se selecciona, de modo no taxativo, de anticuerpos IgA, IgG, IgE o IgM intactos; anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos (por ejemplo, Zybodies®, etc.); fragmentos de anticuerpos tales como fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')2, fragmentos Fd', fragmentos Fd y CDR aisladas o conjuntos de estas; Fv de cadena simple; fusiones de polipéptido-Fc; anticuerpos de dominio simple (por ejemplo, anticuerpos de dominio simple de tiburón, tales como IgNAR o fragmentos de estos); anticuerpos camélidos; anticuerpos enmascarados(por ejemplo, Probodies®); productos inmunofarmacéuticos modulares pequeños("SMIP™"); diacuerpos de cadena simple o en tándem (TandAb®); VHH; Anticalinas®; minicuerpos Nanobodies®; BiTE®; proteínas de repetición de anquirina o DARPIN®; avímeros®; DART; anticuerpos similares a TCR; adnectinas®; afilinas®; transcuerpos®; Affibodies®; TrimerX®; microproteínas; Fynomer®, centirina®; y KALBITOR®. En algunas modalidades, un anticuerpo puede carecer de una modificación covalente (por ejemplo, acoplamiento de un glicano) que tendría si se hubiera producido de forma natural. En algunas modalidades, un anticuerpo puede contener una modificación covalente (por ejemplo, acoplamiento de un glicano, carga útil [por ejemplo, un resto detectable, un resto terapéutico, un resto catalítico, etc.] u otro grupo pendiente [por ejemplo, polietilenglicol, etc.]).

[126] **Antígeno**: Tal como se usa en la presente, el término "antígeno" hace referencia a (i) un agente que induce una respuesta inmunitaria; y/o (ii) un agente que se une a un receptor de linfocitos T (por ejemplo, cuando se presenta mediante una molécula de MHC) o a un anticuerpo. En algunas modalidades, un antígeno induce una respuesta humoral (por ejemplo, que incluye la producción de anticuerpos específicos de antígenos); en algunas modalidades, un antígeno induce una respuesta celular (por ejemplo, que implica linfocitos T cuyos receptores interactúan específicamente con el antígeno). En algunas modalidades, un antígeno induce una respuesta humoral y una respuesta celular. En algunas modalidades, un antígeno se une a un anticuerpo y puede inducir o no una respuesta fisiológica particular en un organismo. En general, un antígeno puede ser o incluir cualquier entidad química tal como, por ejemplo, una molécula pequeña, un ácido nucleico, un polipéptido, un carbohidrato, un lípido, un polímero (en algunas modalidades, que no sea un polímero biológico (por ejemplo, que no sea un polímero de aminoácido o ácido nucleico)), etc. En algunas modalidades, un antígeno es o comprende un polipéptido. En algunas modalidades, un antígeno es o comprende un polisacárido. Los expertos en la técnica apreciarán que, en general, es posible

proporcionar un antígeno de forma pura o aislada o, alternativamente, puede proporcionarse en bruto (por ejemplo, junto con otros materiales, por ejemplo, en un extracto tal como un extracto celular u otra preparación relativamente bruta de una fuente que contenga antígenos). En algunas modalidades, los antígenos utilizados de acuerdo con la presente invención se proporcionan en bruto. En algunas modalidades, un antígeno es un antígeno recombinante. En algunas modalidades, un antígeno es un polipéptido o un polisacárido que, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria específica y/o clínicamente relevante ante dicho polipéptido o polisacárido. En algunas modalidades, se selecciona un antígeno para inducir una respuesta inmunitaria específica y/o clínicamente relevante ante dicho polipéptido o polisacárido.

[127] **Asociado** : dos entidades están “asociadas” entre sí, tal como se usa en la presente, si la presencia, el nivel y/o la forma de una está correlacionada con la de la otra. En algunas modalidades, dos o más entidades se encuentran “asociadas” físicamente entre sí si interactúan, de forma directa o indirecta, de modo tal que se encuentren y/o permanezcan en proximidad física entre sí. En algunas modalidades, dos o más entidades que están físicamente asociadas entre sí están unidas covalentemente entre sí. En algunas modalidades, dos o más entidades que están físicamente asociadas entre sí no están unidas covalentemente entre sí, sino que están asociadas de forma no covalente, por ejemplo, a través de interacciones de afinidad, interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacción de Van der Waals, interacciones hidrofóbicas, magnetismo y combinaciones de estos.

[128] **Vinculante**: tal como se usa en la presente, se entenderá que el término “unión” típicamente hace referencia a una asociación no covalente entre dos o más entidades. La unión “directa” implica el contacto físico entre entidades o restos; la unión indirecta implica la interacción física a través de contacto físico con una o más entidades intermedias. La unión entre dos o más entidades puede evaluarse típicamente en cualquiera de diversos contextos, incluso cuando las entidades o restos que interactúan se estudian de forma aislada o en el contexto de sistemas más complejos (por ejemplo, cuando están asociados de forma covalente o de otra forma con una entidad portadora y/o en un sistema biológico o célula).

[129] **Proteína portadora**: tal como se usa en la presente, la expresión “proteína portadora” hace referencia a una proteína o péptido que ses encuentra acoplado, en complejo

o asociado de otra forma con un hapteno (por ejemplo, un lípido o péptido pequeño) o un antígeno menos inmunogénico (por ejemplo, un polisacárido) y que induce o mejora una respuesta inmunitaria a tal hapteno acoplado, en complejo o asociado de otra forma (por ejemplo, un lípido o péptido pequeño) o antígeno menos inmunogénico (por ejemplo, un polisacárido). En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria es o comprende una respuesta contra un hapteno o antígeno menos inmunogénico que se encuentra acoplado, en complejo o asociado de otro modo con dicha proteína portadora. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria es o comprende una respuesta tanto contra una proteína portadora como a un hapteno o antígeno menos inmunogénico que está acoplado, en complejo o asociado de otro modo con esta proteína portadora. En algunas modalidades, no se produce una respuesta inmunitaria significativa contra la propia proteína portadora. En algunas modalidades, es posible detectar una respuesta inmunitaria contra una proteína portadora; en algunas modalidades, la respuesta inmunitaria contra dicha proteína portadora es potente. En algunas modalidades, una proteína portadora se acopla, forma un complejo o se asocia de otro modo con una o más de otras moléculas.

[130] **Colonización**: tal como se usa en la presente, el término “colonización” generalmente hace referencia a la capacidad de un microbio de crecer en un sitio o superficie objetivo. Por ejemplo, el término “colonización” hace referencia a la capacidad de un microbio (por ejemplo, una bacteria) de crecer en un sitio anatómico (por ejemplo, una membrana mucosa, tracto gastrointestinal, sitio de lesión, órgano, *etc*.) de un hospedador.

[131] **Terapia de combinación**: tal como se usa en la presente, la expresión “terapia de combinación” hace referencia a aquellas situaciones en las que un sujeto se expone a dos o más regímenes terapéuticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos). En algunas modalidades, los dos o más regímenes pueden administrarse de forma simultánea; en algunas modalidades, estos regímenes pueden administrarse de forma secuencial (por ejemplo, todas las “dosis” de un primer régimen se administran antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen); en algunas modalidades, estos agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos. En algunas modalidades, la “administración” de la terapia de combinación puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe el o los otros agentes o modalidades de la combinación. Por motivos de claridad, la terapia de combinación no exige que los agentes individuales se administren juntos en una

única composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque, en algunas modalidades, dos o más agentes o restos activos de estos pueden administrarse en conjunto en una composición combinada, o incluso en un compuesto combinado (por ejemplo, como parte de un único complejo químico o entidad covalente).

[132] **Derivado**: tal como se usa en la presente, el término “derivado”, o equivalentes gramaticales de este, hace referencia a un análogo estructural de una sustancia de referencia. Es decir, un “derivado” es una sustancia que muestra una similitud estructural significativa con la sustancia de referencia, por ejemplo, que comparte una estructura central o de consenso, pero que también difiere en determinadas formas distintas. Se diría que tal sustancia se “deriva” de dicha sustancia de referencia. En algunas modalidades, un derivado es una sustancia que puede generarse a partir de la sustancia de referencia mediante manipulación química. En algunas modalidades, un derivado es una sustancia que puede generarse al llevar a cabo un proceso sintético sustancialmente similar a uno que genera la sustancia de referencia (por ejemplo, que comparte una pluralidad de etapas).

[133] **Dominio**: tal como se usa en la presente, el término “dominio” hace referencia a una sección o parte de una entidad. En algunas modalidades, un “dominio” se asocia con una estructura y/o elemento funcional particular de la entidad, de manera tal que, cuando el dominio se separa físicamente del resto de su entidad original, este conserva de forma sustancial o completa la estructura y/o elemento funcional particular. De manera alternativa o adicional, un dominio puede ser o incluir una parte de una entidad que, al separarse de esa entidad (original) y unirse a una entidad distinta (receptora), conserva y/o imparte sustancialmente en la entidad receptora uno o más elementos funcionales y/o estructurales que la caracterizan en la entidad original. En algunas modalidades, un dominio es una sección o parte de una molécula (por ejemplo, una molécula pequeña, carbohidrato, lípido, ácido nucleico o polipéptido). En algunas modalidades, un dominio es una sección de un polipéptido; en algunas de estas modalidades, un dominio se caracteriza por un elemento estructural particular (por ejemplo, un motivo de secuencia o secuencia de aminoácidos en particular, carácter de hélice α, carácter de lámina β, carácter de bobina flexible, carácter de bobina aleatoria, etc.) y/o por una característica funcional particular (por ejemplo, actividad de unión, actividad enzimática, actividad de plegamiento, actividad de señalización, etc.).

[134] **Forma de dosificación o forma de dosificación unitaria**: los expertos en la técnica apreciarán que la expresión “forma de dosificación” puede usarse para hacer referencia a una unidad físicamente individual de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico o de diagnóstico) para la administración a un sujeto. Típicamente, cada una de estas unidades contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas modalidades, esta cantidad es una cantidad de dosificación unitaria (o una parte total de esta) adecuada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, con una régimen de dosificación terapéutica). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad total de una composición terapéutica o agente administrados a un sujeto particular se determina a través de uno o más médicos tratantes y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

[135] **Régimen de dosificación**: los expertos en la técnica apreciarán que la expresión “régimen de dosificación” puede usarse para hacer referencia a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se le administran de forma individual a un sujeto, típicamente separadas por plazos temporales. En algunas modalidades, un agente terapéutico dado tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales se separa en el tiempo de otras dosis. En algunas modalidades, las dosis individuales se separan entre sí mediante un plazo de la misma extensión; en algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende múltiples dosis y al menos dos plazos distintos que separan las dosis individuales. En algunas modalidades, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación tienen la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas modalidades, las diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación tienen distintas cantidades. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis con una primera cantidad de dosificación, seguida por una o más dosis adicionales con una segunda cantidad de dosificación distinta de la primera cantidad de dosificación. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosificación, seguida por una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosificación igual a la primera cantidad de dosificación. En algunas modalidades, un régimen de dosificación se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra en una población pertinente (es decir, es un régimen de dosificación terapéutico).

[136] **Fragmento**: tal como se describe en la presente, un “fragmento” de un material o entidad tiene una estructura que incluye una parte separada de la totalidad, pero carece de uno o más restos hallados en la totalidad. En algunas modalidades, un fragmento consiste en una parte separada de este tipo. En algunas modalidades, un fragmento incluye una parte separada de la totalidad, y esta parte separada comparte una o más características funcionales halladas en la totalidad. En algunas modalidades, un fragmento consiste en una parte separada de este tipo. En algunas modalidades, un fragmento comprende o consiste en un elemento o resto estructural característico que se halla en la totalidad. En algunas modalidades, un fragmento de un polímero, por ejemplo, un polipéptido o polisacárido, comprende o consiste en al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500 o más unidades monoméricas (por ejemplo, residuos) como las que se hallan en el polímero completo. En algunas modalidades, un fragmento de polímero comprende o consiste en al menos alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 25 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o más de las unidades monoméricas (por ejemplo, residuos) que se hallan en el polímero completo. En algunas modalidades, la entidad o material completo puede denominarse “progenitor” de la totalidad.

[137] **Homología**: tal como se usa en la presente, el término “homología” hace referencia al vínculo general entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptidos. En algunas modalidades, se considera que las moléculas poliméricas son “homólogas” entre sí si sus secuencias son al menos 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas. En algunas modalidades, se considera que las moléculas poliméricas son “homólogas” entre sí si sus secuencias son al menos 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % similares (por ejemplo, contienen residuos con propiedades químicas relacionadas en las posiciones correspondientes). Por ejemplo, como lo conocen los expertos en la técnica, determinados aminoácidos se clasifican típicamente como similares entre sí, como aminoácidos “hidrofóbicos” o “hidrofílicos” y/o que tienen cadenas laterales “polares” o “no polares”. La

sustitución de un aminoácido por otro del mismo tipo a menudo puede considerarse una sustitución “homóloga”.

[138] **Identidad**: tal como se usa en la presente, el término “identidad” hace referencia al vínculo general entre moléculas poliméricas, por ejemplo, entre moléculas de ácido nucleico (por ejemplo, moléculas de ADN y/o moléculas de ARN) y/o entre moléculas de polipéptidos. En algunas modalidades, se considera que las moléculas poliméricas son “sustancialmente idénticas” entre sí si sus secuencias son al menos 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % idénticas. El cálculo del porcentaje de identidad de dos secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos, por ejemplo, puede realizarse al alinear las dos secuencias para una comparación óptima (por ejemplo, pueden introducirse espacios en una o ambas de una primera y una segunda secuencias para una alineación óptima y las secuencias no idénticas pueden descartarse con fines comparativos). En determinadas modalidades, la longitud de una secuencia alineada con fines de comparación es al menos 30 %, al menos 40 %, al menos 50 %, al menos 60 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o sustancialmente 100 % de la longitud de una secuencia de referencia. Luego, se comparan los nucleótidos en las posiciones correspondientes. Cuando una posición de la primera secuencia está ocupada por el mismo residuo (por ejemplo, nucleótido o aminoácido) que la posición correspondiente en la segunda secuencia, las moléculas son idénticas en dicha posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función de la cantidad de posiciones idénticas que comparten las secuencias, teniendo en cuenta la cantidad de espacios, así como la longitud de cada espacio, que es necesario introducir para la alineación óptima de las dos secuencias. La comparación de las secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias puede lograrse mediante el uso de un algoritmo matemático. Por ejemplo, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos puede determinarse mediante el uso del algoritmo de Meyers y Miller, 1989, que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0). En algunos ejemplos de modalidades, las comparaciones de secuencias de ácido nucleico realizadas con el programa ALIGN usan una tabla de residuos en peso PAM120, una penalización por longitud de espacio de 12 y una penalización por espacio de 4. De manera alternativa, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos puede determinarse mediante el uso del programa GAP del paquete de software GCG con una matriz

NWSgapdna.CMP.

[139] **Mejorar, aumentar, inhibir** o **reducir**: tal como se usa en la presente, los términos “mejorar”, “aumentar”, “inhibir”, “reducir”, o equivalentes gramaticales de estos, indican valores que son relativos a un valor inicial u otra medición de referencia. En algunas modalidades, una medición de referencia apropiada puede ser o comprender una medición en un sistema particular (por ejemplo, en un único sujeto) en condiciones comparables de otra manera en ausencia (por ejemplo, antes y/o después) de un agente o tratamiento particular, o en presencia de un agente de referencia comparable apropiado. En algunas modalidades, una medición de referencia apropiada puede ser o comprender una medición en un sistema comparable que se sabe o se espera que responda de una manera particular, en presencia del agente o tratamiento relevante.

[140] **Cantidad inmunológicamente eficaz** o **dosis inmunológicamente eficaz**: tal como se utiliza en la presente, “cantidad inmunológicamente eficaz” o “dosis inmunológicamente eficaz” hace referencia a una cantidad de una sustancia antigénica o inmunogénica, por ejemplo, un antígeno, inmunógeno, complejo inmunogénico, composición inmunogénica, vacuna o composición farmacéutica que, cuando se le administra a un sujeto, ya sea en una única dosis o como parte de una serie de dosis, es suficiente para mejorar la propia respuesta inmunitaria del sujeto contra una exposición posterior a un patógeno. En algunas modalidades, el patógeno es *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra uno o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra dos o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra nueve o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra trece o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra quince o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra veintitrés o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es contra veinticuatro o más serotipos distintos de *S. pneumoniae*. Una cantidad inmunológicamente eficaz puede variar en función del sujeto a tratar, la especie del sujeto, el grado de respuesta inmunitaria que se desea inducir, etc. En algunas modalidades, una cantidad inmunológicamente eficaz es suficiente para el tratamiento o protección de un sujeto que padece o corre riesgo de padecer una

enfermedad. En algunas modalidades, una cantidad inmunológicamente eficaz hace referencia a una cantidad no tóxica pero suficiente que puede ser una cantidad para tratar, atenuar o prevenir una infección y/o enfermedad (por ejemplo, infección bacteriana, infección neumocócica, colonización bacteriana, colonización neumocócica, complicaciones asociadas con una infección bacteriana, complicaciones asociadas con una infección neumocócica, etc.) en cualquier sujeto. En algunas modalidades, una cantidad inmunológicamente eficaz es suficiente para inducir una respuesta inmunoprotectora tras la administración a un sujeto.

[141] **Respuesta inmunoprotectora** o **respuesta protectora**: tal como se usa en la presente, “respuesta inmunoprotectora” o “respuesta protectora” hacen referencia a una respuesta inmunitaria que media la memoria inmunológica inducida por una antígeno o inmunógeno. En algunas modalidades, se induce una respuesta inmunoprotectora mediante la administración de una sustancia, por ejemplo, un antígeno, inmunógeno, complejo inmunogénico, composición inmunogénica, vacuna o composición farmacéutica a un sujeto. En algunas modalidades, la inmunoprotección implica uno o más de vigilancia inmunitaria activa, una respuesta más rápida y eficaz tras la activación inmunitaria en comparación con una respuesta observada en un sujeto sin exposición, depuración eficaz del patógeno o agente activador, seguido por una rápida resolución de la inflamación. En algunas modalidades, una respuesta inmunoprotectora es una respuesta inmunitaria adaptativa. En algunas modalidades, una respuesta inmunoprotectora es suficiente para proteger a un sujeto inmunizado de una infección productiva con un patógeno o patógenos particulares a los que se dirige una vacuna (por ejemplo, infección por *S. pneumoniae*).

[142] **Inmunización**: tal como se usa en la presente, “inmunización”, o sus equivalentes gramaticales, hace referencia a un proceso de inducir una respuesta inmunitaria contra un organismo o agente infeccioso en un sujeto (“inmunización activa”) o, de manera alternativa, proporcionarle a un sujeto componentes del sistema inmunitario contra un agente u organismo infeccioso (“inmunización pasiva”). En algunas modalidades, la inmunización implica la administración de uno o más antígenos, inmunógenos, complejos inmunogénicos, vacunas, moléculas inmunitarias tales como anticuerpos, sueros inmunitario, células inmunitarias, tales como linfocitos T o linfocitos B, o composiciones farmacéuticas a un sujeto. En algunas modalidades, la inmunización se lleva a cabo mediante la administración de una cantidad inmunológicamente eficaz de una sustancia, por ejemplo, un antígeno, inmunógeno,

complejo inmunogénico, composición inmunogénica, vacuna, molécula inmunitaria tal como un anticuerpo, suero inmunitario, célula inmunitaria, tal como un linfocito T o linfocito B, o composición farmacéutica a un sujeto. En algunas modalidades, la inmunización da como resultado una respuesta inmunoprotectora en el sujeto. En algunas modalidades, la inmunización activa se realiza al administrarle a un sujeto una sustancia antigénica o inmunogénica, por ejemplo, un antígeno, inmunógeno, complejo inmunogénico, vacuna o composición farmacéutica. En algunas modalidades, la inmunización pasiva se realiza al administrarle a un sujeto un componente del sistema inmunitario, por ejemplo, una molécula inmunitaria tal como un anticuerpo, suero inmunitario o célula inmunitaria, tal como un linfocito T o linfocito B.

[143] **Aislado**: tal como se usa en la presente, el término “aislado”, o variantes gramaticales de este, hace referencia a una sustancia y/o entidad que (1) se separó de al menos algunos de los componentes con los que estaba asociada cuando se produjo inicialmente (ya sea en la naturaleza y/o en un entorno experimental) y/o (2) se diseñó, produjo, preparó y/o fabricó mediante intervención humana. Las sustancias y/o entidades aisladas pueden separarse de alrededor de 10 %, alrededor de 20 %, alrededor de 30 %, alrededor de 40 %, alrededor de 50 %, alrededor de 60 %, alrededor de 70 %, alrededor de 80 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 % o más de alrededor de 99 % de los otros componentes con los que estaban asociadas inicialmente. En algunas modalidades, los agentes aislados son alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 91 %, alrededor de 92 %, alrededor de 93 %, alrededor de 94 %, alrededor de 95 %, alrededor de 96 %, alrededor de 97 %, alrededor de 98 %, alrededor de 99 % o más de alrededor de 99 % puros. Tal como se usa en la presente, una sustancia es “pura” si carece sustancialmente de otros componentes. En algunas modalidades, tal como comprenderán los expertos en la técnica, una sustancia puede considerarse aún “aislada”, o incluso “pura”, luego de haberse combinado con determinados componentes distintos, tales como, por ejemplo, uno o más portadores o excipientes (por ejemplo, amortiguador, solvente, agua, etc.); en dichas modalidades, el porcentaje de aislamiento o pureza de la sustancia se calcula sin incluir a dichos portadores o excipientes. A modo de ejemplo, en algunas modalidades, un polímero biológico tal como un polipéptido o polisacárido de origen natural se considera “aislado” cuando a) en virtud de su origen o fuente

de derivación no está asociado con algunos o todos los componentes que lo acompañan en su estado natural en la naturaleza; b) carece sustancialmente de otros polipéptidos o ácidos nucleicos de la misma especie de la especie que lo produce en la naturaleza; c) se expresa a través de los componentes de una célula u otro sistema de expresión que no es de la especie que lo produces en la naturaleza, o está asociado de otro modo con estos. Por lo tanto, por ejemplo, en algunas modalidades, un polipéptido o polisacárido que se sintetiza químicamente o se sintetiza en un sistema celular distinto del que lo produce en la naturaleza se considera un polipéptido o polisacárido “aislado”. De manera alternativa o adicional, en algunas modalidades, un polipéptido o polisacárido que se sometió a una o más técnicas de purificación pude considerarse un polipéptido o polisacárido “aislado” en la medida en que se separó de otros componentes a) con los cuales se asocia en la naturaleza; y/o b) con los cuales se asoció cuando se produjo inicialmente.

[144] **Enlazador**: tal como se usa en la presente, el término “enlazador” se usa para hacer referencia a una entidad que conecta dos o más elementos para formar un agente de múltiples elementos. Por ejemplo, los expertos en la técnica apreciarán que un polipéptido cuya estructura incluye dos o más dominios funcionales u organizativos a menudo incluye un tramo de aminoácidos entre estos dominios que los une entre sí. En algunas modalidades, un polipéptido que comprende un elemento enlazador tiene una estructura general de la forma general S1-L-S2, donde S1 y S2 pueden ser iguales o distintos y representan dos dominios asociados entre sí con el enlazador (L). En algunas modalidades, un enlazador polipeptídico tiene una longitud de al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 o más aminoácidos. En algunas modalidades, un enlazador se caracteriza por que tiende a no adoptar una estructura tridimensional rígida, sino más bien le proporciona flexibilidad al polipéptido. Se conoce en la técnica una variedad de elementos enlazadores distintos que pueden usarse de manera apropiada cuando se manipulan polipéptidos (por ejemplo, polipéptidos de fusión) (Holliger et ál., 1993; Poljak, 1994).

[145] **No inferior**: tal como se usa en la presente, la expresión “no inferior”, en el contexto de la evaluación de una composición farmacéutica de ensayo, hace referencia a una composición farmacéutica de ensayo (por ejemplo, en términos de inmunogenicidad y/o titulación de anticuerpos funcionales generada por la composición de ensayo) que es al menos

tan eficaz como una composición de referencia. En algunas modalidades, la no inferioridad se demuestra cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95 % para la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de una composición farmacéutica de ensayo con respecto a una composición de referencia es al menos mayor o igual a 0,4 o más, lo que incluye, por ejemplo, al menos 0,5, al menos 0,6, al menos 0,7, al menos 0,8, al menos 0,9, al menos 0,95, al menos 0,98, al menos 1,0 o más. Por ejemplo, en algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente no es inferior a una vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23) cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95 % de la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de la vacuna o composición inmunogénica con respecto a la vacuna de referencia es al menos mayor o igual a 0,4 o más, lo que incluye, por ejemplo, al menos 0,5, al menos 0,6, al menos 0,7, al menos 0,8, al menos 0,9, al menos 0,95 , al menos 0,98, al menos 1,0 o más. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente no es inferior a una vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23) cuando el límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95 % de la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de la vacuna o composición inmunogénica con respecto a la vacuna de referencia es al menos mayor o igual a 0,95 o más, lo que incluye, por ejemplo, al menos 0,96, al menos 0,97, al menos 0,98, al menos 0,99, al menos 1,0, al menos 1,1 , al menos 1,3, al menos 1,5 o más. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente no es inferior a una vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23) cuando las tasas de seroconversión o los porcentajes de receptores de vacuna con respuestas inmunitarias se encuentran por encima de un umbral predefinido, por ejemplo, el límite inferior del intervalo de confianza de 95 % para la diferencia entre el porcentaje de sujetos que se seroconvierten, después de la inmunización con una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente o la inmunización con la vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23), es mayor que -0,10.

[146] **Composición farmacéutica**: tal como se usa en la presente, la expresión “composición farmacéutica” hace referencia a una composición en la que un agente activo se formula junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el agente activo se encuentra presente en una cantidad de dosis unitaria adecuada para la administración en un régimen terapéutico que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se

administra a una población relevante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden formularse especialmente para la administración en forma sólida o líquida, lo que incluye las adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, los que se dirigen a la absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, un ungüento o un parche de liberación controlada o aerosol que se aplica a la piel, pulmones o cavidad bucal; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; por vía sublingual; ocular; transdérmica o nasal, pulmonar; y a otras superficies de la mucosa.

[147] **Farmacéuticamente aceptable**: tal como se usa en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable", aplicada a un portador, diluyente o excipiente utilizado para formular una composición tal como se describe en la presente, significa que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con otros ingredientes de la composición y no perjudicial para un receptor de estos.

[148] **Polisacárido**: tal como se usa en la presente, el término "polisacárido" hace referencia a una molécula de carbohidrato polimérico compuesta por largas cadenas de unidades monosacáridas unidas entre sí mediante enlaces glicosídicos, fosfodiéster u otros enlaces y, tras la hidrólisis, proporcionan los monosacáridos u oligosacáridos constituyentes. La estructura de los polisacáridos varía de lineal a altamente ramificada. Los ejemplos incluyen polisacáridos de almacenamiento tales como almidón y glucógeno, polisacáridos estructurales tales como celulosa y quitina y polisacáridos microbianos, y polisacáridos antigénicos que se hallan en microorganismos que incluyen, de modo no taxativo, polisacáridos capsulares (CPS), polisacáridos O (OPS), polisacáridos centrales O (COPS) y lipopolisacáridos (LPS).

[149] **Polipéptido**: tal como se usa en la presente, el término "polipéptido" generalmente tiene su significado reconocido en la técnica de un polímero de al menos tres aminoácidos, por ejemplo, unidos entre sí mediante enlaces peptídicos. Los expertos en la técnica apreciarán que el término "polipéptido" pretende ser lo suficientemente general como

para abarcar no solo polipéptidos con una secuencia completa mencionada en la presente, sino también abarcar polipéptidos que representan fragmentos funcionales (es decir, fragmentos que conservan al menos una actividad) de tales polipéptidos completos. Asimismo, los expertos en la técnica entienden que las secuencias de proteína generalmente toleran alguna sustitución sin destruir la actividad. Por lo tanto, el término pertinente “polipéptido”, según se usa en la presente, abarca todo polipéptido que conserve la actividad y comparta al menos alrededor de 30-40 % de identidad de secuencia general, a menudo mayor que alrededor de 50 %, 60 %, 70 % u 80 % y que incluya además generalmente al menos una región con identidad mucho mayor, a menudo mayor que 90 % o incluso 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % en una o más regiones altamente conservadas, que abarcan generalmente al menos 3-4 y a menudo hasta 20 o más aminoácidos, con otro polipéptido de la misma clase. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos L, aminoácidos D o ambos, y pueden contener cualquiera de una variedad de modificaciones de aminoácidos o análogos conocidos en la técnica. Las modificaciones útiles incluyen, por ejemplo, acetilación terminal, amidación, metilación, etc. En algunas modalidades, las proteínas pueden comprender aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, aminoácidos sintéticos y combinaciones de estos.

[150] **Prevención**: los términos “prevenir” o “prevención”, tal como se usan en la presente en relación con una enfermedad, trastorno y/o afección médica, hacen referencia a la reducción del riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección, y/o un retraso de la aparición, y/o una reducción de la frecuencia y/o gravedad de una o más características o síntomas de una enfermedad, trastorno o afección en particular. En algunas modalidades, la prevención se evalúa sobre una base de población de modo que se considera que un agente “previene” una enfermedad, trastorno o afección particular si se observa una disminución estadísticamente significativa en el desarrollo, frecuencia y/o intensidad de uno o más síntomas de la enfermedad, trastorno o afección en una población susceptible a la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, la prevención puede considerarse completa cuando la aparición de una enfermedad, trastorno o afección se retrasó durante un plazo predefinido.

[151] **Proteína**: tal como se usa en la presente, el término “proteína” abarca un polipéptido. Las proteínas pueden incluir restos que no son aminoácidos (por ejemplo, pueden ser glicoproteínas, proteoglicanos, etc.) y/o pueden procesarse o modificarse de otra forma.

Los expertos en la técnica comprenderán que una “proteína” puede ser una cadena de polipéptidos completa tal como la produce una célula (con o sin una secuencia de señal) o puede ser una parte característica de esta. Los expertos en la técnica comprenderán que una proteína algunas veces puede incluir más de una cadena de polipéptidos, por ejemplo, unidos mediante uno o más enlaces disulfuro o asociados de otra forma. Los polipéptidos pueden contener aminoácidos l, aminoácidos d o ambos, y pueden contener cualquiera de una variedad de modificaciones de aminoácidos o análogos conocidos en la técnica. Las modificaciones útiles incluyen, por ejemplo, acetilación terminal, amidación, metilación, etc. En algunas modalidades, las proteínas pueden comprender aminoácidos naturales, aminoácidos no naturales, aminoácidos sintéticos y combinaciones de estos. El término “péptido” se utiliza generalmente para hacer referencia a un polipéptido que posee una longitud menor que alrededor de 100 aminoácidos, menor que alrededor de 50 aminoácidos, menor que 20 aminoácidos o menor que 10 aminoácidos. En algunas modalidades, las proteínas son anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, partes biológicamente activas de estos y/o partes características de estos.

[152] **Recombinante**: tal como se usa en la presente, se pretende que el término “recombinante” haga referencia a polipéptidos que están diseñados, modificados, preparados, expresados, creados, fabricados y/o aislados por medios recombinantes, tales como polipéptidos expresados mediante el uso de un vector de expresión recombinante transfectado en una célula hospedadora; polipéptidos aislados de una biblioteca de polipéptidos humanos combinatoria recombinante; polipéptidos aislados de un animal (por ejemplo, un ratón, conejo, oveja, pez, etc.) que son transgénicos o se manipularon para expresar un gen o genes, o componentes génicos que codifican y/o expresan de forma directa el polipéptido o uno o más componentes, partes, elementos o dominios de este; y/o polipéptidos preparados, expresados, creados o aislados a través de cualquier otro medio que implique el corte y empalme o ligamiento de elementos de secuencia de ácido nucleico seleccionados entre sí, la síntesis química de elementos de secuencia seleccionados y/o la generación de otra forma de un ácido nucleico que codifica y/o dirige la expresión del polipéptido o uno o más componentes, partes, elementos o dominios de este. En algunas modalidades, uno o más de dichos elementos de secuencia seleccionados se hallan en la naturaleza. En algunas modalidades, uno o más de dichos elementos de secuencia seleccionados se diseñan in silico. En algunas modalidades, uno o más de dichos elementos de secuencia seleccionados se producen como resultado de

mutagénesis (por ejemplo, *in vivo* o *in vitro*) de un elemento de la secuencia conocido, por ejemplo, de una fuente natural o sintética tal como, por ejemplo, en la línea germinal de un organismo fuente de interés (por ejemplo, de un humano, un ratón, etc.).

[153] **Referencia**: tal como se usa en la presente, el término “referencia” describe un estándar o control con respecto al cual se realiza una comparación. Por ejemplo, en algunas modalidades, un agente, animal, sujeto, población, muestra, secuencia o valor de interés se compara con un agente, animal, sujeto, población, muestra, secuencia o valor de control o referencia. En algunas modalidades, una referencia o control se evalúa y/o determina de forma sustancialmente simultánea con la evaluación o determinación de interés. En algunas modalidades, una referencia o control es una referencia o control histórico, opcionalmente comprendido en un medio tangible. Típicamente, como entenderán los expertos en la técnica, una referencia o control se determina o se caracteriza en condiciones o circunstancias comparables con aquellas que se evalúan. Los expertos en la técnica apreciarán cuándo se hallen similitudes suficientes para justificar la confiabilidad y/o la comparación con una referencia o control particular posible.

[154] **Respuesta**: tal como se utiliza en la presente, una “respuesta” al tratamiento puede hacer referencia a cualquier alteración favorable de la afección de un sujeto que se produzca como resultado del tratamiento o que se correlacione con este. Dicha alteración puede incluir la estabilización de la afección (por ejemplo, prevención del deterioro que se hubiera producido en ausencia del tratamiento), mejora de los síntomas de la afección y/o mejora de las expectativas de cura de la afección, etc. Puede hacer referencia a la respuesta de un sujeto o a la respuesta de un tumor. La respuesta del tumor o sujeto puede medirse de acuerdo una amplia variedad de criterios, que incluyen criterios clínicos y criterios objetivos. Las técnicas para evaluar la respuesta incluyen, de modo no taxativo, examen clínico, tomografía por emisión de positrones, radiografía torácica, tomografía computarizada, MRI, ultrasonido, endoscopía, laparoscopía, presencia o nivel de marcadores tumorales en una muestra obtenida de un sujeto, citología y/o histología. Los criterios de respuesta exactos pueden seleccionarse de forma adecuada, siempre y cuandom al comparar los grupos de tumores y/o sujetos, los grupos a comparar se evalúen en función del mismo criterio o criterios comparables para determinar la tasa de respuesta. El experto en la técnica podrá seleccionar los criterios adecuados.

[155] **Riesgo**: como se entenderá a partir del contexto, “riesgo” de padecer una enfermedad, trastorno y/o afección hace referencia a la probabilidad de que un sujeto en particular desarrolle la enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, el riesgo se expresa como un porcentaje. En algunas modalidades, el riesgo es de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 hasta 100 %. En algunas modalidades, el riesgo se expresa como un riesgo relativo a un riesgo asociado con una muestra de referencia o grupo de muestras de referencia. En algunas modalidades, una muestra de referencia o grupo de muestras de referencia tienen un riesgo conocido de una enfermedad, trastorno, afección y/o evento. En algunas modalidades, una muestra de referencia o un grupo de muestras de referencia son de sujetos comparables con un sujeto particular. En algunas modalidades, el riesgo relativo es de 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más.

[156] **Serotipo**: tal como se usa en la presente, el término “serotipo”, también denominado serovar, hace referencia a una variación distintiva dentro de una especie de bacteria o virus o entre células inmunitarias de distintos sujetos. Estos microorganismos, virus o células se clasifican en conjunto en función de sus antígenos de la superficie celular, lo que permite la clasificación epidemiológica de organismos a nivel de subespecies. Un grupo de serovares con antígenos comunes puede denominarse serogrupo o, a veces, serocomplejo.

[157] **Sujeto**: tal como se usa en la presente, el término “sujeto” hace referencia a un organismo, típicamente un mamífero (por ejemplo, un ser humano, que en algunas modalidades incluye formas humanas prenatales). En algunas modalidades, un sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección pertinente. En algunas modalidades, un sujeto es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto presenta uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto no presenta ningún síntoma o característica de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es una persona con una o más características determinantes de la susceptibilidad o riesgo de padecer una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es un paciente. En algunas modalidades, un sujeto es un individuo a quien se le administra y/o se le administró una terapia y/o diagnóstico.

[158] **Superior:** tal como se usa en la presente, el término “superior”, en el contexto de la evaluación de una composición farmacéutica de ensayo, hace referencia a una composición farmacéutica de ensayo (por ejemplo, en términos de inmunogenicidad y/o titulación de anticuerpos funcional generada por la composición de ensayo) cuyo rendimiento es mejor que el de una composición de referencia. En algunas modalidades, la superioridad se demuestra cuando el límite superior del intervalo de confianza (CI) de 95 % para la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de una composición farmacéutica de ensayo con respecto a una composición de referencia es de al menos 1,3 o mayor, lo que incluye, por ejemplo, al menos 1,4, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 4 o mayor. Por ejemplo, en algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente es superior a una vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23) cuando el límite superior del intervalo de confianza (IC) de 95 % de la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de la vacuna o composición inmunogénica con respecto a la vacuna de referencia es al menos 1,3 o mayor, lo que incluye, por ejemplo, al menos 1,4, al menos 1,5, al menos 2, al menos 2,5, al menos 3, al menos 4 o mayor. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente es superior a una vacuna de referencia (por ejemplo, PCV13 o PPSV23) cuando el intervalo de confianza (IC) bilateral de 95 % para la relación de la media geométrica de la titulación (GMT) de la vacuna o composición inmunogénica con respecto a la vacuna de referencia excluye cero.

[159] **Susceptible**: un sujeto que es “susceptible” a una enfermedad, trastorno o afección corre riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto susceptible a una enfermedad, trastorno o afección no presenta ningún síntoma de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto susceptible a una enfermedad, trastorno o afección no fue diagnosticado con la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto susceptible a una enfermedad, trastorno o afección es un sujeto que se ha expuesto a afecciones asociadas con el desarrollo de la enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, el riesgo de desarrollar una enfermedad, trastorno y/o afección es un riesgo basado en la población (por ejemplo, miembros de la familia de sujetos que padecen la enfermedad, trastorno o afección).

[160] **Reducción de los síntomas**: tal como se usa en la presente, hay una “reducción de los síntomas” cuando la magnitud (por ejemplo, intensidad, gravedad, etc.) y/o frecuencia

de uno o más síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular se reducen, por ejemplo, a un nivel estadística y/o clínicamente significativo o relevante. A los efectos de mayor claridad, un retraso de la aparición de un síntoma particular se considera una forma de reducción de la frecuencia de ese síntoma.

[161] **Tratamiento**: tal como se usa en la presente, el término “tratamiento” (también “tratar” o “que trata”) hace referencia a toda administración de una terapia que alivie, mejore, aminore, inhiba, retrase la aparición, reduzca la gravedad y/o reduzca la incidencia de forma parcial o completa de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección particular. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no presenta signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que presenta solamente signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. De manera alternativa o adicional, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que presenta uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección pertinente. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto al que se le diagnosticó que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto que se sabe que tiene uno o más factores de susceptibilidad que se correlacionan de manera estadística con un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

[162] **Vacunación**: tal como se usa en la presente, el término “vacunación” hace referencia a la administración de una composición destinada a generar una respuesta inmunitaria, por ejemplo, contra un agente que provoca la enfermedad. A los efectos de la presente invención, la vacunación puede administrarse antes, durante y/o después de la exposición a un agente que provoca la enfermedad y, en determinadas modalidades, antes, durante y/o poco después de la exposición al agente. En algunas modalidades, la vacunación incluye múltiples administraciones de una composición de vacunación, separadas adecuadamente en el tiempo. En algunas modalidades, la vacunación inicia la inmunización.

Descripción detallada

[163] La presente descripción, en general, hace referencia a composiciones, sistemas y métodos que incluyen polisacáridos y proteínas novedosas en complejo, por ejemplo,

vacunas de polisacáridos y proteínas en complejo. Tales complejos pueden usarse, por ejemplo, para inducir y/o aumentar una respuesta inmunoprotectora en sujetos que padecen una infección neumocócica o que corren riesgo de padecerla.

[164] Los intentos anteriores de preparar una vacuna para proteger contra la infección neumocócica han tenido una eficacia limitada.

[165] La primera vacuna conjugada de polisacáridos polivalentes de Wyeth, Prevnar 7 (PCV7), se autorizó en 2000 en los Estados Unidos y Europa. La vacuna conjugada de polisacáridos 10-valentes Synflorix (PCV10) de GlaxoSmithKline fue autorizada en Europa, pero no en los Estados Unidos, en 2009. Synflorix no se autorizó en Estados Unidos porque los ensayos clínicos no demostraron una ausencia de inferioridad en lactantes en comparación con Prevnar 7; además, a pesar de la cobertura de tres serotipos adicionales en comparación con Prevnar 7, Synflorix no tenía formalmente una cobertura del serotipo 19A de *S. pneumoniae* clínicamente importante. Además, Synflorix se había diseñado originalmente como una vacuna conjugada de polisacáridos 11-valentes (PCV11), pero se eliminó un serotipo de *S. pneumoniae* (serotipo 3) cuando los ensayos clínicos sugirieron que no había una eficacia contra este serotipo, a pesar de su inmunogenicidad.

[166] La vacuna conjugada de polisacáridos polivalentes PCV-15 de Merck todavía se encuentra en ensayos clínicos. La PCV15 se ha sometido a evaluación clínica en adultos, donde parece no ser inferior a Prevnar 13 en adultos. La PCV15 también pareció no ser inferior en niños pequeños, pero luego no cumplió con la no inferioridad en lactantes, por lo que se devolvió a la formulación. La PCV15 recién formulada se está evaluando ahora en adultos y lactantes.

[167] Sanofi Pasteur evaluó una primera vacuna proteica basada en PspA. Un ensayo clínico inicial (publicado en 2000, PMID: 10699322) fue un ensayo de fase 1 con 5-125 µg de PspA recombinante (rPspA), que se asoció con un aumento evidente de los niveles de anticuerpos, anticuerpos que eran reactivos con moléculas de rPspA heterólogas y un aumento de la unión de sueros posinmunitarios a 37 cepas neumocócicas que expresan una variedad de serotipos capsulares y clados de PspA. Se plantearon algunas preocupaciones sobre una región de PspA que tiene homología con la miosina cardíaca, y Sanofi Pasteur dio por

finalizado el programa.

[168] Sanofi Pasteur evaluó otra vacuna proteica basada en una combinación de las tres proteínas, PhtD, neumolisoide y PcpA entre 2011 y 2014. La vacuna pasó la fase 1 en adultos y luego se evaluó en niños pequeños (12-13 meses) y lactantes (6 semanas). Un estudio en Bangladesh demostró una inmunogenicidad; sin embargo, no se informó ninguna evidencia de impacto sobre el transporte de *S. pneumoniae* (presentado en ISPPD 2014; el estudio no tenía una potencia estadística para detectar una diferencia pequeña de la prevalencia del transporte). El programa fue cancelado por Sanofi Pasteur.

[169] GlaxoSmithKline evaluó una vacuna proteica basada en la combinación de PhtD y neumolisoide de 2012 a 2016. La vacuna se consideró segura e inmunogénica en todas las edades (adultos, niños pequeños, lactantes). Sin embargo, en dos ensayos adicionales en lactantes llevados a cabo en Gambia y la Nación Navajo en Estados Unidos, no hubo evidencia de eficacia clínica (ningún impacto sobre el transporte de *S. pneumoniae* en Gambia ni sobre la otitis media en la Nación Navajo). El programa fue cancelado por GlaxoSmithKline.

[170] Genocea Biosciences desarrolló y evaluó una vacuna proteica GEN-004, basada en una combinación de tres proteínas, SP0148, SP1912 y SP2108 con adyuvante de hidróxido de aluminio. GEN-004 demostró ser segura e inmunogénica en adultos en la fase 1. Sin embargo, un ensayo de fase 2 de exposición neumocócica intencional, llevado a cabo en el Reino Unido, no mostró ningún efecto significativo sobre el transporte de *S. pneumoniae*. El programa de desarrollo de GEN-004 se suspendió en 2015.

[171] En la Universidad Estatal de Arizona se desarrolló una vacuna contra *Salmonella* viva atenuada y modificada. Las cepas mutantes de *Salmonella typhi* modificadas para la expresión de PspA se evaluaron en un ensayo clínico de fase 1 en adultos (PMID: 23916987) de 2009 a 2011. Se evaluaron tres cepas distintas. No se informaron eventos adversos significativos, pero un paciente tuvo un hemocultivo positivo para *Salmonella typhi*. Ningún sujeto eliminó la vacuna en las heces. No hubo diferencias en los resultados de ELISA o ELISPOT antes o después de la vacunación entre los grupos. La vacuna se consideró segura pero no inmunogénica, por lo que no fue eficaz y se detuvo su desarrollo.

[172] Actualmente hay dos vacunas contra *S. pneumoniae* disponibles en EE.UU. La segunda vacuna conjugada de polisacáridos polivalentes de Wyeth-Pfizer, Prevnar 13 (PCV13), se autorizó en 2010 en EE. UU. y Europa. La PCV13 fue aprobada para la prevención de la IPD causada por los 13 serotipos contenidos en la vacuna en niños y para la prevención de la neumonía y la IPD en adultos. En esta vacuna, la conjugación covalente de sacáridos de 13 serotipos neumocócicos con una proteína mutante de toxoide diftérico (CRM197) crea conjugados de sacárido-proteína, que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria dependiente de linfocitos T contra uno o más de los 13 serotipos neumocócicos representados por los sacáridos. [Información de prescripción de PREVNAR 13, 2017].

[173] La PCV13 no cumplió formalmente los criterios de no inferioridad en comparación con PCV7 y no fue inmunogénica contra varios serotipos. Sin embargo, la inclusión del serotipo 19A de *S. pneumoniae* ayudó a obtener la aprobación de PCV13, ya que el serotipo 19A había surgido entre 2000-2010 como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad y se asoció con la resistencia a los antibióticos. Si bien las infecciones por *S. pneumoniae* de serotipos resistentes a múltiples fármacos contenidos en PCV13 aparentaron disminuir después de la aprobación de esta vacuna, se observó un aumento de las infecciones con los serotipos 35B, 23A, 23B y 15B resistentes a múltiples fármacos, que son solo algunos de los aproximadamente 100 serotipos conocidos de *S. pneumoniae* no incluidos en PCV13. Además, se informó que la PCV13 tiene una actividad marginal contra el serotipo 3, ya que su prevalencia persiste en la población [Richter et ál., 2014].

[174] La segunda vacuna, PPSV23, es una vacuna de polisacáridos 23-valentes desarrollada por Merck y está indicada para la prevención de la enfermedad neumocócica en adultos mayores de 50 años o en personas mayores de 2 años con mayor riesgo de enfermedad neumocócica. Está compuesta por polisacáridos capsulares purificados de 23 serotipos neumocócicos. Si bien esta vacuna tiene el potencial de proteger contra más serotipos en comparación con PCV13, no proporciona una protección contra los serotipos emergentes 35B, 23A y 23B. Además, PPSV23 provoca una respuesta inmunitaria de polisacáridos independiente de linfocitos T que estimula linfocitos B maduros, pero no los linfocitos T. Por lo tanto, esta vacuna induce una respuesta inmunitaria que no es duradera ni anamnésica tras la exposición posterior. PPSV23 no es eficaz contra la colonización. Además, las vacunas de tipo polisacárido no se utilizan en lactantes y niños menores de 2 años, ya que

estos niños no responden bien a los antígenos independientes de las linfocitos T [información de prescripción de PNEUMOVAX 23, 2017; CDC, 2010]. Los datos sugieren que PPSV23 puede proteger a los adultos y personas de edad avanzada contra la IPD; sin embargo, no se ha observado ningún efecto congruente en la prevención de la neumonía [Gruber et ál., 2008].

[175] Los polisacáridos y proteínas novedosos en complejo descritos en la presente, por ejemplo, vacunas de polisacáridos y proteínas en complejo y combinaciones de estos, representan un avance sustancial con respecto a los intentos previos de desarrollar vacunas contra *S. pneumoniae* y con respecto a las opciones disponibles en la actualidad para inmunizar a pacientes contra la infección neumocócica. Tales complejos y vacunas novedosos pueden usarse, por ejemplo, para inducir y/o aumentar una respuesta inmunoprotectora en sujetos, tales como aquellos que padecen una infección neumocócica o que corren riesgo de padecerla.

Complejos inmunogénicos

[176] La presente descripción abarca complejos inmunogénicos que incluyen uno o más polisacáridos y/o polipéptidos de *S. pneumoniae*.

[177] En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos son o se basan en complejos del sistema de presentación de antígenos múltiples (MAPS). Los aspectos de la plataforma MAPS se han descrito previamente en WO2012/155007, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad, y se muestran esquemáticamente en la Figura 1. Ver también Zhang et ál., 2013.

[178] Tal como se describe en la presente, los complejos inmunogénicos de la descripción incluyen uno o más polipéptidos antigénicos en complejos no covalentes con uno o más polisacáridos antigénicos. En algunas modalidades, uno o más polipéptidos antigénicos se encuentran en complejo mediante interacción de afinidad con uno o más polisacáridos antigénicos. En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos de la descripción incluyen uno o más polipéptidos antigénicos que forman complejos no covalentes con uno o más polisacáridos antigénicos mediante el uso de uno o más pares de moléculas de afinidad/moléculas de afinidad complementaria. En algunas modalidades, un complejo

inmunogénico incluye (i) una primera molécula de afinidad descrita en la presente conjugada con uno o más polisacáridos antigénicos y (ii) una proteína de fusión que es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente y un polipéptido. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye (i) una pluralidad de una primera molécula de afinidad descrita en la presente conjugada con uno o más polisacáridos antigénicos y (ii) una proteína de fusión que es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente y un polipéptido. Tras la asociación de la primera molécula de afinidad y la molécula de afinidad complementaria, el o los polipéptidos antigénicos forman un complejo no covalente con el o los polisacáridos antigénicos.

[179] En algunas modalidades, uno o más polipéptidos antigénicos forman complejos mediante interacción de afinidad con un polisacárido antigénico. En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos de la descripción incluyen uno o más polipéptidos antigénicos que forman complejos no covalentes con un polisacárido antigénico mediante el uso de un par de moléculas de afinidad/moléculas de afinidad complementaria. En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos de la descripción incluyen uno o más polipéptidos antigénicos que forman complejos no covalentes con un polisacárido antigénico mediante el uso de uno o más pares de moléculas de afinidad/moléculas de afinidad complementaria. En algunas modalidades, cada uno de los pares de moléculas de afinidad/moléculas de afinidad complementaria es el mismo, por ejemplo, pares de biotina/resto de unión a biotina. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye (i) una primera molécula de afinidad descrita en la presente conjugada con un polisacárido antigénico y (ii) una proteína de fusión que es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente y un polipéptido. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye (i) una pluralidad de una primera molécula de afinidad descrita en la presente conjugada con un polisacárido antigénico y (ii) una proteína de fusión que es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente y un polipéptido. Tras la asociación de la primera molécula de afinidad y la molécula de afinidad complementaria, el o los polipéptidos antigénicos forman un complejo no covalente con el polisacárido antigénico.

[180] En algunas modalidades, el par de moléculas de afinidad/moléculas de afinidad complementaria se selecciona de uno o más de biotina/resto de unión a biotina, anticuerpo/antígeno, enzima/sustrato, receptor/ligando, metal/proteína de unión a metal,

carbohidrato/proteína de unión a carbohidrato, lípido/proteína de unión a lípido y etiqueta His/molécula de unión a etiqueta His.

[181] En algunas modalidades, la primera molécula de afinidad es biotina (o un derivado o fragmento de esta) y la molécula de afinidad complementaria es un resto, por ejemplo, una proteína de unión a biotina, o un dominio de unión a biotina o un fragmento de unión a biotina de este. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es rizavidina, avidina, estreptavidina, bradavidina, tamavidina, lentiavidina, zebavidina, NeutrAvidina, CaptAvidina™ o un dominio de unión a biotina o un fragmento de unión a biotina de este, o una combinación de estos. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es rizavidina, o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de este. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es o comprende un polipéptido de la SEQ ID NO:1, o un dominio de unión a biotina o un fragmento de unión a biotina de este. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es o comprende un polipéptido de la SEQ ID NO:2, o un dominio de unión a biotina o un fragmento de unión a biotina de este.

[182] En algunas modalidades, el uno o más polisacáridos antigénicos son o se derivan de bacterias Gram-negativas y/o bacterias Gram-positivas. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos antigénicos bacterianos son o se derivan de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos antigénicos son o se derivan de uno o más patógenos. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos antigénicos son o se derivan de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 , 19, 20, 21, 22, 23, 24 o 25 serotipos o cepas de un patógeno. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos antigénicos son o se derivan de más de 25 serotipos o cepas de un patógeno, por ejemplo, 26, 27, 28, 29, 30, 35, 40, 45 o 50 serotipos o cepas. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos antigénicos son o se derivan de más de 60, 70, 80, 90 o 100 serotipos o cepas de un patógeno.

[183] En algunas modalidades, el uno o más polisacáridos antigénicos comprenden una o más moléculas de afinidad conjugadas con los polisacáridos antigénicos. En algunas modalidades, una o más moléculas de afinidad comprenden biotina o derivados de biotina.

[184] En algunas modalidades, los polisacáridos antigénicos comprenden una pluralidad de moléculas de afinidad conjugadas con los polisacáridos antigénicos. En algunas

modalidades, las moléculas de afinidad comprenden biotina o derivados de biotina.

[185] En algunas modalidades, uno o más polipéptidos antigénicos están unidos (por ejemplo, fusionados) de manera covalente a una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente. En algunas modalidades, una proteína de fusión comprende uno o más polipéptidos antigénicos y una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente. En algunas modalidades, la molécula de afinidad complementaria es o comprende un resto de unión a biotina. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina comprende rizavidina o una parte de esta que se une a biotina.

[186] En algunas modalidades, los polisacáridos antigénicos y/o polipéptidos antigénicos que pueden incluirse en complejos inmunogénicos se producen de forma recombinante o sintética. En algunas modalidades, los polisacáridos antigénicos y/o polipéptidos antigénicos que pueden incluirse en complejos inmunogénicos se aíslan y/o se derivan de fuentes naturales. En algunas modalidades, los polisacáridos antigénicos y/o polipéptidos antigénicos que pueden incluirse en complejos inmunogénicos se aíslan de células bacterianas. Se describen a continuación los ejemplos de polisacáridos y/o polipéptidos.

Polipéptidos antigénicos

[187] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente comprende uno o más antígenos polipeptídicos. En algunas modalidades, un antígeno polipeptídico es un polipéptido bacteriano, un polipéptido fúngico y/o un polipéptido viral. En algunas modalidades, un antígeno polipeptídico es un polipéptido o derivado de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el o los antígenos polipeptídicos son un polipéptido o derivado de un patógeno distinto de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el o los antígenos polipeptídicos comprenden (i) un polipéptido o derivado de *S. pneumoniae* y (ii) un polipéptido o derivado de un patógeno distinto de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye uno o más de los siguientes polipéptidos antigénicos de *S. pneumoniae* o partes de estos.

Polipéptidos SP0785

[188] SP0785 es una proteína de *S. pneumoniae* hipotética conservada descrita en WO 2014/124228. En algunas modalidades, un polipéptido SP0785 es una proteína transportadora de salida conservada entre cepas de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un polipéptido SP0785 es o comprende un polipéptido SP0785 de longitud completa. Por ejemplo, en algunas modalidades, un polipéptido SP0785 de longitud completa tiene 399 aminoácidos (38 kDa) y está representado por la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 10. Se predice que los aminoácidos 1-32 de la SEQ ID NO:10 son una secuencia señal y dominio transmembrana de un polipéptido SP0785 (aminoácidos 1-32 de la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, un polipéptido SP0785 incluye una parte de un polipéptido SP0785 (por ejemplo, una parte del polipéptido SP0785 de la SEQ ID NO:10, donde esta parte incluye al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 , 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 o más aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO:10). En algunas modalidades, una parte de un polipéptido SP0785 corresponde a una proteína que tiene los aminoácidos 33-399 de la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 10. En algunas modalidades, un polipéptido SP0785 contiene una o más alteraciones de aminoácidos (por ejemplo, deleción, sustitución y/o inserción) de una secuencia del polipéptido SP0785 de tipo salvaje de origen natural. Por ejemplo, un polipéptido SP0785 puede contener una secuencia de aminoácidos que es al menos 60 % o más (por ejemplo, al menos 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %) idéntica a la SEQ ID NO:10 o una parte de esta (por ejemplo, al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65 , 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 o más aminoácidos consecutivos de la secuencia que se indica en la SEQ ID NO:10). De manera alternativa, un polipéptido SP0785 puede contener una parte (por ejemplo, al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250, 300, 350 o 400 aminoácidos consecutivos) de una secuencia que es al menos 60 % o más (por ejemplo, al menos 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %) idéntica a la SEQ ID NO:10. Una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido SP0785 se proporciona en la presente como la presente como la SEQ ID NO:11.

Polipéptidos *SP1500*

[189] SP1500 es una proteína de *S. pneumoniae* descrita en WO 2014/124228. En

algunas modalidades, un polipéptido SP1500 es un polipéptido de unión a aminoácidos transportador de aminoácidos ABC, conservado entre cepas de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un polipéptido SP1500 es o comprende un polipéptido SP1500 de longitud completa. Por ejemplo, en algunas modalidades, un polipéptido SP1500 de longitud completa tiene 278 aminoácidos (28 kDa) y está representado por la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 12. Se predice que los aminoácidos 1-26 de la SEQ ID NO:12 son una secuencia señal de un polipéptido SP1500 (aminoácidos 1-26 de la proteína de longitud completa). En algunas modalidades, un polipéptido SP1500 incluye una parte de un polipéptido SP1500 (por ejemplo, una parte del polipéptido SP1500 de la SEQ ID NO:12, donde esta parte incluye al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 , 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 o más aminoácidos contiguos de la SEQ ID NO:12). En algunas modalidades, una parte de un polipéptido SP1500 corresponde a una proteína que tiene los aminoácidos 27-278 de la secuencia de aminoácidos que se indica en la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, un polipéptido SP1500 contiene una o más alteraciones de aminoácidos (por ejemplo, deleción, sustitución y/o inserción) de una secuencia del polipéptido SP1500 de tipo salvaje de origen natural. Por ejemplo, un polipéptido SP1500 puede contener una secuencia de aminoácidos que es al menos 60 % o más (por ejemplo, al menos 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %) idéntica a la SEQ ID NO:12 o una parte de esta (por ejemplo, al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65 , 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 o más aminoácidos consecutivos de la secuencia que se indica en la SEQ ID NO:12). De manera alternativa, un polipéptido SP1500 puede contener una parte (por ejemplo, al menos 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 45, 50, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 150, 200, 250 o más aminoácidos consecutivos) de una secuencia que es al menos 60 % o más (por ejemplo, al menos 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %) idéntica a la SEQ ID NO:12. Una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido SP1500 se proporciona en la presente como la presente como la SEQ ID NO:13.

[190] En algunas modalidades, las secuencias de ácido nucleico que codifican un polipéptido SP0785 (SEQ ID NO:10), un polipéptido SP1500 (SEQ ID NO:12), y un polipéptido CP1 (SEQ ID NO:6) se proporcionan como las SEQ ID NO: 11, 13 y 9, respectivamente. Debido a la degeneración del código genético, los expertos en la técnica entenderían que otras secuencias de ADN (incluidas las secuencias con optimización por codones) podrían codificar

estos polipéptidos, así como los otros descritos en la presente.

Proteínas de fusión que incluyen polipéptidos antigénicos

[191] Los polipéptidos antigénicos descritos en la presente pueden ser parte de una proteína de fusión. Por ejemplo, en algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente comprende una proteína de fusión que es o comprende una molécula de afinidad complementaria y uno o más polipéptidos antigénicos descritos en la presente. En algunas modalidades, una proteína de fusión del complejo inmunogénico tiene propiedades portadoras. En algunas modalidades, una proteína de fusión del complejo inmunogénico tiene propiedades antigénicas. En algunas modalidades, una proteína de fusión del complejo inmunogénico tiene propiedades portadoras y propiedades antigénicas.

[192] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende uno o más enlazadores y/o etiquetas, por ejemplo, una etiqueta de histidina. En algunas realizaciones, el enlazador comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3 (GGGGSSS). En algunas modalidades, el enlazador comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:3. En algunas modalidades, el enlazador comprende la secuencia de aminoácidos AAA. En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende un primer enlazador que comprende un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3 (GGGGSSS) y un segundo enlazador que comprende la secuencia de aminoácidos AAA. En algunas modalidades, dicho enlazador puede sintetizarse o derivarse de residuos de aminoácidos de un sitio de restricción (por ejemplo, un sitio de restricción Not I).

<u>Moléculas de afinidad complementaria</u>

[193] En algunas modalidades, una molécula de afinidad complementaria comprende un resto de unión a biotina. En algunas modalidades, una proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende un resto de unión a biotina y uno o más antígenos polipeptídicos. En algunas modalidades, una proteína de fusión comprende un resto de unión a biotina y dos

o más antígenos polipeptídicos. Tal como se usa en la presente, un “resto de unión a biotina” hace referencia a una proteína de unión a biotina, un fragmento de unión a biotina de esta o un dominio de unión a biotina de esta.

[194] En algunas modalidades, los complejos de MAPS descritos en la presente utilizan la unión no covalente de afinidad elevada (constante de disociación [KD] ≈10^{-15}M) entre biotina y rizavidina, una proteína de unión a biotina que no tiene una homología prevista significativa con proteínas humanas. La rizavidina, una proteína dimérica de origen natural de la familia de las proteínas avidina, se descubrió por primera vez en *Rhizobium etli*, una bacteria simbiótica del frijol común. La rizavidina tiene solamente un 22 % de identidad de aminoácidos con la avidina de pollo, una proteína que se halla comúnmente en los huevos, pero con una conservación elevada de los residuos de aminoácidos implicados en la unión de biotina. No se observa ninguna reactividad cruzada con rizavidina en muestras de suero humano obtenidas de sujetos expuestos a avidina [Helppolainen et ál., 2007], lo que sugiere que los anticuerpos de rizavidina pueden no tener una reacción cruzada con la avidina de pollo. Los conjugados de biotina se han utilizado en varias aplicaciones clínicas sin ningún evento adverso informado [Buller et ál., 2014; Paty et ál., 2010; Lazzeri et ál., 2004].

[195] En algunas modalidades, el resto de unión a biotina de la proteína de fusión comprende rizavidina o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de este, tal como se describe en WO 2012/155053, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. En algunas modalidades, un resto de unión a biotina es o comprende un polipéptido que tiene una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a rizavidina, o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de esta. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina comprende un polipéptido de la SEQ ID NO:1 o un dominio de unión a biotina o un fragmento de unión a biotina de este. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es o comprende un polipéptido que tiene una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:1 o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de esta. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina comprende un polipéptido de la SEQ ID NO:2 o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de este. En algunas modalidades, el resto de unión a biotina es o comprende un polipéptido que tiene una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %

o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:2 o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de esta.

[196] En algunas modalidades, la proteína de fusión es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente (por ejemplo, un resto de unión a biotina descrito en la presente) y uno o más polipéptidos de *S. pneumoniae* o derivados de este. En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico es CP1, descrita adicionalmente en la solicitud provisional estadounidense n.º 62/730,199, titulada “vacunas de proteínas de fusión neumocócicas” [Pneumococcal Fusion Protein Vaccines], presentada el 12 de septiembre de 2018 (“solicitud ‘199”), así como la solicitud PCT titulada “vacunas de proteínas de fusión neumocócicas” [Pneumococcal Fusion Protein Vaccines], presentada el 12 de septiembre de 2019, que reivindica la prioridad de la solicitud ‘199, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente (por ejemplo, un resto de unión a biotina descrito en la presente) y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de esta y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO: 6. En algunas modalidades, la proteína de fusión es o comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente (por ejemplo, un resto de unión a biotina descrito en la presente), un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a SP0785 o un fragmento antigénico de esta, y un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a SP1500 o un fragmento antigénico de esta.

[197] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente (por ejemplo, un

resto de unión a biotina descrito en la presente) y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, una proteína de fusión comprende una molécula de afinidad complementaria descrita en la presente (por ejemplo, un resto de unión a biotina descrito en la presente) y un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta.

[198] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende un resto de unión a biotina que es o comprende un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:1 (rizavidina), o un fragmento de unión a biotina de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende un resto de unión a biotina que es o comprende un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:2 (aminoácidos 45-179 de rizavidina), o un fragmento de unión a biotina de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta.

[199] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende cada uno de: (a) un resto de unión a biotina que es o comprende un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:1 (rizavidina) o un fragmento de unión a biotina de esta; (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de

esta; y (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende además uno o más enlazadores.

[200] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico comprende cada uno de: (a) un resto de unión a biotina que es o comprende un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:2 (aminoácidos 45-179 de rizavidina) o un fragmento de unión a biotina de esta; (b) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de esta; y (c) un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende además uno o más enlazadores.

[201] En algunas modalidades, la proteína de fusión del complejo inmunogénico es o comprende una proteína de fusión CP1. En algunas modalidades, una proteína de fusión CP1 comprende (a) un resto de unión a biotina que es o comprende un polipéptido con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:1 (rizavidina) o la secuencia de la SEQ ID NO:2 (aminoácidos 45-179 de rizavidina), o fragmentos de unión a biotina de estas; (b) un primer enlazador polipeptídico que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3 (GGGGSSS); (c) un polipéptido SP0785 descrito en la presente; (d) un segundo enlazador polipeptídico que comprende la secuencia de aminoácidos AAA; y (e) un polipéptido SP1500 descrito en la presente. En algunas modalidades, esta proteína de fusión CP1 puede comprender además una etiqueta de detección o purificación, por ejemplo, una etiqueta His. En algunas de estas modalidades, una proteína de fusión CP1 comprende un polipéptido SP1500 entre un resto de unión a biotina y un polipéptido SP0785. En algunas modalidades, una proteína de fusión CP1 puede comprender un polipéptido SP0785 entre un resto de unión a biotina y un polipéptido SP1500.

En algunas modalidades, un polipéptido SP0785 incluido en una proteína de fusión de un complejo inmunogénico es o comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:4 (aminoácidos 33-399 de *S. pneumoniae* SP0785) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, un polipéptido SP1500 incluido en una proteína de fusión de un complejo inmunogénico es o comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:5 (aminoácidos 27-278 de *S. pneumoniae* SP1500) o un fragmento antigénico de esta. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la secuencia de la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6. En algunas modalidades, la proteína de fusión consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:6.

Polisacáridos antigénicos

[202] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente incluye uno o más polisacáridos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente incluye un polisacárido de *S. pneumoniae*. Se utilizan polisacáridos capsulares para distinguir los serotipos de *S. pneumoniae*. Existen al menos 97 serotipos distintos de polisacáridos de *S. pneumoniae*, cada uno con una estructura química distinta. Las designaciones de serotipos utilizadas en la presente son designaciones de acuerdo con la nomenclatura danesa [Kauffmann et ál., 1960; Geno et ál., 2015]. (Nota: el serotipo 20 de la nomenclatura estadounidense se denomina serotipo 20A en la nomenclatura danesa).

[203] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B , 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F , 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A , 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A,

32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B , 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48.

[204] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N , 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

[205] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye un polisacárido capsular de *S. pneumoniae* que es o se deriva de un serotipo de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye un polisacárido capsular de *S. pneumoniae* que es o se deriva de un serotipo de *S. pneumoniae* que se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G , 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14 , 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A , 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38 , 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye un polisacárido capsular de *S. pneumoniae* que es o se deriva de un serotipo de *S. pneumoniae* que se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A , 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye un polisacárido capsular de *S. pneumoniae* que es o se deriva de un serotipo de *S. pneumoniae* que se selecciona de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F , 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico incluye un polisacárido capsular de *S. pneumoniae* que es o se deriva de un serotipo de *S. pneumoniae* que se selecciona de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

Métodos para el aislamiento y la purificación de polisacáridos

[206] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para purificar uno o más polisacáridos descritos en la presente a partir de uno o más componentes celulares de bacterias. En algunas modalidades, los métodos comprenden purificar polisacáridos capsulares de uno o más componentes celulares de bacterias.

[207] En algunas modalidades, las bacterias son Gram-negativas. En algunas modalidades, las bacterias son Gram-positivas. En algunas modalidades, las bacterias son *S. pneumoniae.*

[208] En algunas modalidades, los componentes celulares incluyen proteínas. En algunas modalidades, las proteínas celulares incluyen ácido nucleico. En algunas modalidades, los componentes celulares incluyen lípidos. En algunas modalidades, los componentes celulares incluyen polisacáridos. En algunas modalidades, los componentes celulares son parte de un lisado.

[209] En algunas modalidades, los procesos de purificación de polisacáridos incorporan una serie de precipitaciones de etanol, lavados de preparaciones de polisacáridos en bruto con etanol, éter dietílico y/o acetona y secado al vacío para proporcionar productos purificados. En algunas modalidades, se incorpora una etapa de extracción con fenol para las purificaciones de polisacáridos. En algunas modalidades, el proceso de purificación emplea una etapa de precipitación de CTAB (bromuro de cetiltrimetilamonio) además de las etapas de precipitación de etanol y fenol.

[210] La Figura 3 representa ejemplos de estructuras e información química de los polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* incluidos en los complejos inmunogénicos de la invención. Todas las estructuras son de la Farmacopea europea 9,0.

Métodos de biotinilación de polisacáridos

[211] En algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para biotinilar uno o más polisacáridos descritos en la presente. En algunas modalidades, el método comprende hacer reaccionar polisacáridos purificados con tetrafluoroborato de 1-ciano-4-

dimetilaminopiridinio (CDAP) para la activación de grupos hidroxilo en los polisacáridos, seguida por la adición de amina PEG biotina en condiciones que dan como resultado un enlace covalente de biotina a los polisacáridos. En algunas modalidades, el nivel deseado de biotinilación se logra al hacer variar la relación de CDAP con respecto a polisacárido. En algunas modalidades, los polisacáridos biotinilados se purifican mediante filtración para retirar los residuos del proceso tales como biotina sin reaccionar, dimetilaminopiridina, acetonitrilo, cianuro y glicina sin reaccionar. En algunas modalidades, el nivel de biotinilación de polisacárido descrito en la presente se optimiza para reducir la cantidad de biotina accesible después de la formación de complejos de MAPS.

Fabricación de complejos inmunogénicos

[212] La presente descripción incluye métodos para fabricar complejos inmunogénicos descritos en la presente. En algunas modalidades, un método para la fabricación de complejos inmunogénicos comprende formar un complejo de al menos un polisacárido biotinilado con al menos una proteína de fusión de unión a biotina. En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % con respecto a la SEQ ID NO:6.

[213] En algunas modalidades, el promedio (por ejemplo, la media) de la relación de proteína (por ejemplo, proteína antigénica) con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación

promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína con respecto a polisacárido de una pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, las relaciones promedio de proteína:PS se seleccionan de forma que mejoren el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[214] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1

con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[215] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación

promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[216] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas

modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[217] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[218] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la

pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[219] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo

6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[220] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que

es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[221] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína

CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[222] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas

modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[223] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente

1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[224] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende

una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[225] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo

10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[226] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas

modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[227] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo

12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[228] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas

modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[229] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos

inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[230] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1

con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[231] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1,

7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de

complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[232] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la

relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[233] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S.*

pneumoniae en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[234] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la

relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[235] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*. En algunas

modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o

inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[236] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente

8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[237] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1, 1,5:1, 2:1, 2,5:1, 3:1, 3,5:1, 4:1, 4,5:1, 5:1, 5,5:1, 6:1, 6,5:1, 7:1,7,5:1, 8:1, 8,5:1, 9:1, 9,5:1 o 10:1 (peso/peso [p/p]). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 1:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 3:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 4:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que

es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 6:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 7:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 8:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 9:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 10:1 (p/p). En algunas modalidades, la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se selecciona de forma que mejore el potencial de inmunogenicidad del polisacárido (función de portador) y/o para provocar una protección o inhibir la colonización neumocócica con cualquier neumococo (independiente del serotipo de polisacárido) a través de una respuesta inmunitaria específica para la proteína. Las composiciones inmunogénicas y las vacunas de la invención pueden comprender mezclas de complejos inmunogénicos con distintas relaciones promedio de proteína con respecto a polisacárido.

[238] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1

y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(16) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(17) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(18) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(19) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 5,5:1 y alrededor de 6,5:1 (p/p);

(20) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(21) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(22) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(23) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p); y

(24) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p).

[239] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1

y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 5,5:1 y alrededor de 6,5:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p); y

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p).

[240] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p); y

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,5:1 y alrededor de 3,5:1 (p/p).

[241] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o

3,5:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(16) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(17) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(18) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(19) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5,5:1, 5,6:1, 5,7:1, 5,8:1, 5,9:1, 6:1, 6,1:1, 6,2:1, 6,3:1, 6,4:1 o 6,5:1 (p/p);

(20) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(21) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o

3,5:1 (p/p);

(22) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(23) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p); y

(24) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p).

[242] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 5,5:1, 5,6:1, 5,7:1, 5,8:1, 5,9:1, 6:1, 6,1:1, 6,2:1, 6,3:1, 6,4:1 o 6,5:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p); y

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p).

[243] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1

y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p); y

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

es de aproximadamente 2,5:1, 2,6:1, 2,7:1, 2,8:1, 2,9:1, 3:1, 3,1:1, 3,2:1, 3,3:1, 3,4:1 o 3,5:1 (p/p).

[244] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(16) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(17) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(18) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(19) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 5,9:1 y alrededor de 6,1:1 (p/p);

(20) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(21) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(22) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(23) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p); y

(24) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p).

[245] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1

y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 5,9:1 y alrededor de 6,1:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p); y

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p).

[246] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p);

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p); y

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos se encuentra entre alrededor de 2,9:1 y alrededor de 3,1:1 (p/p).

[247] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es

de alrededor de 3:1;

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(16) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(17) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(18) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(19) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 6:1 (p/p);

(20) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(21) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(22) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(23) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1; y

(24) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1.

[248] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 1 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 3 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 4 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 5 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos

es de alrededor de 3:1;

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 6B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 7F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9V de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 14 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(10) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 18C de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(11) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 6:1 (p/p);

(12) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae*, donde

la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 19F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(13) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 22F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(14) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 23F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1; y

(15) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 33F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1.

[249] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica comprende:

(1) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 2 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(2) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 8 de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(3) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se

deriva del serotipo 9N de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(4) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 10A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(5) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 11A de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(6) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 12F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(7) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 15B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1;

(8) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 17F de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1; y

(9) una pluralidad de complejos inmunogénicos que comprenden una proteína CP1 y un polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae*, donde la relación promedio de proteína CP1 con respecto a polisacárido capsular que es o se deriva del serotipo 20B de *S. pneumoniae* en la pluralidad de complejos inmunogénicos es de alrededor de 3:1.

Composiciones inmunogénicas y de vacuna

[250] Otro aspecto de la descripción proporciona composiciones que incluyen uno o más complejos inmunogénicos descritos en la presente. Por ejemplo, una composición inmunogénica, porejemplo, una composición de vacuna, puede incluir uno o más complejos inmunogénicos descritos en la presente. En algunas modalidades, estas composiciones pueden incluir una pluralidad de un tipo de complejo inmunogénico descrito en la presente. Por ejemplo, una composición puede incluir una población de un tipo de complejo inmunogénico, donde todos los complejos inmunogénicos incluyen el mismo polipéptido antigénico y el mismo polisacárido antigénico. De manera adicional o alternativa, tales composiciones pueden incluir una pluralidad de más de un tipo de complejo inmunogénico descrito en la presente. Por ejemplo, una composición puede incluir poblaciones de distintos tipos de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición puede incluir una población de un primer tipo de complejo inmunogénico y una población de un segundo tipo de complejo inmunogénico, donde el primer tipo y el segundo tipo de complejo inmunogénico tienen distintos polipéptidos antigénicos y/o distintos polisacáridos antigénicos. En algunas modalidades, una composición puede incluir una población de un primer tipo de complejo inmunogénico y una población de un segundo tipo de complejo inmunogénico, donde el primer tipo y el segundo tipo de complejo inmunogénico incluyen el mismo polipéptido antigénico y distintos polisacáridos antigénicos (por ejemplo, polisacáridos de distintos serotipos). En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos descritos en la presente se formulan en una composición farmacéutica. En algunas modalidades, una composición farmacéutica puede ser una vacuna. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, una composición farmacéutica comprende un adyuvante.

[251] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o más) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6G de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

6H de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(16) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(17) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(18) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(19) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(20) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9L de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(21) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(22) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(23) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(24) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

10B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(25) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(26) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(27) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(28) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(29) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(30) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(31) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(32) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(33) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(34) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(35) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(36) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 13 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(37) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(38) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(39) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(40) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(41) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(42) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 16A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(43) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 16F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(44) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(45) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(46) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

18A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(47) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(48) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(49) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(50) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(51) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(52) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(53) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(54) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(55) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(56) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 21 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(57) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

22A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(58) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(59) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(60) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(61) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(62) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(63) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(64) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(65) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 25A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(66) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 25F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(67) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 27 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(68) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

28A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(69) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 28F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(70) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 29 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(71) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 31 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(72) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 32A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(73) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 32F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(74) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(75) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(76) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(77) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(78) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(79) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(80) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 34 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(81) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(82) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(83) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(84) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(85) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 36 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(86) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 37 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(87) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 38 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(88) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 39 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(89) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 40 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(90) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

41A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(91) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 41F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(92) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 42 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(93) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 43 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(94) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 44 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(95) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 45 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(96) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 46 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(97) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 47A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(98) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 47F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(99) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 48 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[252] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23 o 24) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(16) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(17) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(18) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(19) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(20) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(21) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(22) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(23) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(24) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[253] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[254] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

Composiciones de vacunas

[255] En algunas modalidades, una composición de vacuna es una vacuna polivalente o multivalente. En algunas modalidades, la valencia de una composición de vacuna hace referencia a la cantidad de especies de complejos inmunogénicos presentes en la composición de vacuna. La valencia de una vacuna descrita en la presente no es taxativa con respecto a los antígenos totales presentes en dicha composición farmacéutica, complejo inmunogénico o vacuna, o a la cantidad de cepas patógenas para las cuales la administración de dicha composición farmacéutica, complejo inmunogénico, composición inmunogénica o composición de vacuna puede inducir una respuesta inmunoprotectora. En un ejemplo no taxativo, una composición de vacuna 24-valente puede comprender más de 24 componentes antigénicos (por ejemplo, componentes peptídicos y/o polisacáridos) y puede inducir una respuesta

inmunoprotectora contra más de 24 patógenos, o serotipos o cepas patógenos.

[256] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-50 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-40 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-35 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-30 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-30 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-24 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-15 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-9 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende entre 1-5 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una vacuna es una vacuna polivalente.

[257] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 o 50 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 1 tipo de complejo inmunogénico. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 2 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 4 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 6 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 7 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 8 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 9 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 10 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 11 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 12 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 13 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una

composición de vacuna comprende 14 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 15 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 16 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 17 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 18 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 19 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 20 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 21 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 22 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 23 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 24 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 25 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 26 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 27 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 28 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 29 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 30 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 35 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 40 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 45 especies de complejos inmunogénicos. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende 50 especies de complejos inmunogénicos.

[258] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso de los polisacáridos en la composición de vacuna de cada complejo inmunogénico aproximadamente el mismo, por ejemplo, presente en una relación p/p de alrededor de 1:1. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportados por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 0,20 µg. En algunas

modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 0,25 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 0,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 1 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 1,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 2 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 2,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 3 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 3,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 4 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 4,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 5,5 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 6 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 7 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 8 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 9 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 10 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 11 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 12 µg. En algunas modalidades, el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es más de 12 µg, por ejemplo, 13 µg, 14 µg, 15 µg, 16 µg, 17 µg, 18 µg, 19 µg, 20 µg, 21 µg, 22 µg, 23 µg, 24 µg, 25 µg o más.

[259] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más

especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso de polisacáridos en la composición de vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es distinto, por ejemplo, presente en una relación p/p que no es alrededor de 1:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso de polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:2. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:3. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:4. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:5. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:6. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:7. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:8. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:9. En algunas modalidades, una

composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso del polisacárido en la composición de vacuna aportado por un primer complejo inmunogénico y un segundo complejo inmunogénico es 1:10. En algunas modalidades, la composición de vacuna comprende una mezcla de complejos inmunogénicos, de forma tal que el peso del polisacárido en una vacuna aportado por un complejo inmunogénico se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,20 µg a alrededor de 6 µg. En algunas modalidades, la composición de vacuna comprende una mezcla de complejos inmunogénicos, de forma tal que el peso del polisacárido en una vacuna aportado por un complejo inmunogénico se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,20 µg a alrededor de 12 µg. En algunas modalidades, la composición de vacuna comprende una mezcla de complejos inmunogénicos, de forma tal que el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,20 µg a alrededor de 20 µg. En algunas modalidades, la composición de vacuna comprende una mezcla de complejos inmunogénicos, de forma tal que el peso de los polisacáridos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,20 µg a alrededor de 40 µg.

[260] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) es aproximadamente el mismo, por ejemplo, presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 1:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 2:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 3:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por

ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 4:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 5:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 6:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 7:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 8:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 9:1. En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna que aporta cada complejo inmunogénico (por ejemplo, en una composición inmunogénica) está presente en una relación p/p de proteína:PS de alrededor de 10:1.

[261] En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 0,20 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 0,40 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 1 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es de alrededor de 2 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 3 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 4 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 5 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 6 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 7 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 8 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 9 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 10 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 11 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 12 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 14 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 16 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 18 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 20 µg. En algunas modalidades, el peso

combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 21 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 22 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 23 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 24 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 25 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 30 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 40 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 50 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 60 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 70 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 80 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 90 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 100 µg. En algunas modalidades, el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada composición inmunogénica es de alrededor de 110 µg.

[262] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más especies de complejos inmunogénicos (por ejemplo, en composiciones inmunogénicas) en cantidades tales que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la composición de vacuna aportado por cada complejo inmunogénico es distinto, por ejemplo, presente en una relación p/p de proteína:PS que no es de alrededor de 1:1, por ejemplo, una relación de proteína:PS que es 2:1, 3:1, 4:1. 5:1. 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 o 10:1. En algunas modalidades, la composición de vacuna comprende una mezcla de complejos inmunogénicos, de manera tal

que el peso combinado de los polisacáridos y polipéptidos en la vacuna aportado por cada complejo inmunogénico se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,4 µg a alrededor de 110 µg.

[263] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 o más) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6G de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6H de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(16) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(17) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(18) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(19) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(20) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9L de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(21) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(22) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(23) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(24) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(25) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(26) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(27) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(28) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(29) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(30) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(31) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(32) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(33) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(34) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(35) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(36) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 13 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(37) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(38) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(39) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(40) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(41) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(42) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 16A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(43) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 16F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(44) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(45) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(46) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(47) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(48) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(49) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(50) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(51) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(52) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(53) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(54) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(55) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(56) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 21 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(57) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(58) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(59) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(60) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(61) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(62) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(63) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(64) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 24F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(65) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 25A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(66) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 25F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(67) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 27 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(68) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 28A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(69) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 28F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(70) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 29 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(71) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 31 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(72) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 32A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(73) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 32F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(74) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(75) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(76) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(77) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33D de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(78) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33E de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(79) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(80) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 34 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(81) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(82) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(83) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(84) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 35F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(85) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 36 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(86) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 37 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(87) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 38 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(88) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 39 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(89) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 40 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(90) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 41A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(91) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 41F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(92) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 42 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(93) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 43 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(94) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 44 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(95) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 45 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(96) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 46 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(97) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 47A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no

covalente con el polisacárido biotinilado;

(98) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 47F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(99) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 48 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[264] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 21, 22, 23 o 24) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(16) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(17) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(18) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(19) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo

19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(20) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(21) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(22) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(23) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(24) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[265] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(15) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[266] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9) especies de complejos inmunogénicos que se seleccionan de:

(1) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(9) un complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[267] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende:

(1) un primer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del

serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un segundo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un tercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un cuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un quinto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un sexto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un séptimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un octavo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un noveno complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un décimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un undécimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9V de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un duodécimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular

del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un decimotercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un decimocuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(15) un decimoquinto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(16) un decimosexto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(17) un decimoséptimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(18) un decimoctavo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(19) un decimonoveno complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(20) un vigésimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(21) un vigésimo primer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(22) un vigésimo segundo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(23) un vigésimo tercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido

capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(24) un vigésimo cuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[268] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende:

(1) un primer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 1 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un segundo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 3 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un tercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 4 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un cuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 5 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un quinto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un sexto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 6B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un séptimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 7F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un octavo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(9) un noveno complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 14 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en

complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(10) un décimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 18C de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(11) un undécimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(12) un duodécimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 19F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(13) un decimotercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 22F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(14) un decimocuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 23F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(15) un decimoquinto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 33F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

[269] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende:

(1) un primer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 2 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(2) un segundo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 8 de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(3) un tercer complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 9N de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(4) un cuarto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 10A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(5) un quinto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 11A de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(6) un sexto complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 12F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(7) un séptimo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 15B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado;

(8) un octavo complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 17F de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado; y

(9) un noveno complejo inmunogénico que comprende un polisacárido capsular del serotipo 20B de *S. pneumoniae* biotinilado y una o más proteínas de fusión CP1 en complejo no covalente con el polisacárido biotinilado.

Complejos inmunogénicos conjugados; composiciones de vacuna e inmunogénicas que los comprenden

[270] En algunas modalidades, uno o más polipéptidos (por ejemplo, polipéptidos antigénicos) de los complejos inmunogénicos se conjugan con uno o más polisacáridos. En algunas modalidades, uno o más polisacáridos conjugados comprenden un polisacárido capsular de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, uno o más polipéptidos del complejo inmunogénico conjugado comprenden un polipéptido antigénico de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un polipéptido antigénico de un complejo inmunogénico conjugado es o comprende una proteína de fusión. En algunas de estas modalidades, una proteína de fusión de un complejo inmunogénico conjugado es o comprende una proteína de fusión CP1.

[271] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A,

32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N , 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico comprende uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B.

[272] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[273] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[274] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[275] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico conjugado comprende:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[276] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[277] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[278] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[279] En algunas modalidades, una composición inmunogénica comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[280] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 6C, 6D, 6E, 6F, 6G, 6H, 7A, 7B, 7C, 7F, 8, 9A, 9L, 9N, 9V, 10A, 10B, 10C, 10F, 11A, 11B, 11C, 11D, 11E, 11F, 12A, 12B, 12F, 13, 14, 15A, 15B, 15C, 15F, 16A, 16F, 17A, 17F, 18A, 18B, 18C, 18F, 19A, 19B, 19C, 19F, 20A, 20B, 21, 22A, 22F, 23A, 23B, 23F, 24A, 24B, 24F, 25A, 25F, 27, 28A, 28F, 29, 31, 32A, 32F, 33A, 33B, 33C, 33D, 33E, 33F, 34, 35A, 35B, 35C, 35F, 36, 37, 38, 39, 40, 41A, 41F, 42, 43, 44, 45, 46, 47A, 47F y 48, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[281] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de

uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[282] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

[283] En algunas modalidades, una composición de vacuna comprende uno o más complejos inmunogénicos conjugados que comprenden:

(a) una o más proteínas CP1; y

(b) uno o más polisacáridos capsulares de *S. pneumoniae* que son o se derivan de uno o más serotipos de *S. pneumoniae* que se seleccionan de 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, donde la una o más proteínas CP1 se unen de forma covalente al uno o más polisacáridos.

Usos de las composiciones inmunogénicas y de vacuna

[284] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente que incluye uno o más polisacáridos antigénicos se caracteriza porque uno o más del potencial de opsonización o la respuesta inmunitaria contra uno o más polisacáridos antigénicos aumentan con respecto a un nivel predeterminado, según se mide a través de ELISA y/o mediante un ensayo de anticuerpos funcionales. En algunas modalidades, uno o más del potencial de opsonización o la respuesta inmunitaria contra uno o más polisacáridos antigénicos aumenta al menos 1, 2, 3, 4 o 5 veces con respecto a un nivel predeterminado, según se mide a través de ELISA y/o mediante un ensayo de anticuerpos funcionales. En algunas modalidades, el nivel predeterminado es un nivel preinmunitario. En algunas modalidades, el nivel predeterminado es un nivel preinmunitario. En algunas modalidades, uno o más antígenos polipeptídicos son proteínas portadoras para uno o más polisacáridos antigénicos.

[285] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un polisacárido antigénico solo. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un antígeno polipeptídico solo. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora.

[286] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, esta respuesta protectora puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por

ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta protectora puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta protectora puede estar dirigida contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde un complejo inmunogénico descrito en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos.

[287] En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de linfocitos T CD4+ que incluye una respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17, una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8-. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, una respuesta de linfocitos T y una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora.

[288] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce la producción de anticuerpos contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un polisacárido antigénico solo. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce la producción de anticuerpos contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un antígeno polipeptídico solo.

[289] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o

más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un polisacárido antigénico solo. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un antígeno polipeptídico solo. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora.

[290] Las vacunas y composiciones inmunogénicas de *S. pneumoniae* descritas en la presente pueden usarse para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de *S. pneumoniae*. Por consiguiente, esta solicitud proporciona un método para inmunizar a un sujeto que padece o es susceptible a la infección por *S. pneumoniae*, que comprende administrar una cantidad inmunológicamente eficaz de cualquiera de las composiciones inmunogénicas o formulaciones de vacuna descritas en la presente. El sujeto que recibe la vacuna puede ser un hombre o una mujer y puede ser un lactante, niño, adolescente o adulto. En algunas modalidades, el sujeto que se trata es un ser humano. En otras modalidades, el sujeto es un animal no humano. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*.

[291] En modalidades profilácticas, una composición de vacuna (por ejemplo, las descritas y/o utilizadas en la presente) se le administra a un sujeto para inducir una respuesta inmunitaria que puede ayudar a proteger contra el establecimiento de *S. pneumoniae*, por ejemplo, al proteger contra la colonización, la primera etapa necesaria en la enfermedad. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición de vacuna descrita en la presente incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición de vacuna descrita en la presente no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, esta respuesta inmunitaria puede estar dirigida

contra dos o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, donde una composición de vacuna descrita en la presente (i) incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos; y (ii) no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más) de tales serotipos. Por lo tanto, en algunos aspectos, el método inhibe la infección por *S. pneumoniae* en un sujeto no colonizado o no infectado. En otro aspecto, el método puede reducir la duración de la colonización en un sujeto que ya está colonizado.

[292] En modalidades terapéuticas, la vacuna se le puede administrar a un sujeto que padece una infección por *S. pneumoniae*, en una cantidad suficiente para tratar al sujeto. En este caso, tratar al sujeto hace referencia a reducir los síntomas de *S. pneumoniae*, la carga bacteriana y/o las secuelas en un sujeto infectado. En algunas modalidades, el tratamiento del sujeto hace referencia a la reducción de la duración de síntomas o secuelas, o a la reducción de la intensidad de los síntomas o secuelas. En algunas modalidades, la vacuna reduce la transmisibilidad de *S. pneumoniae* del sujeto vacunado. En determinadas modalidades, las reducciones descritas anteriormente son de al menos 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %.

[293] En modalidades terapéuticas, la vacuna se le administra a un sujeto después de la infección. La vacuna puede administrarse poco después de la infección, por ejemplo, antes de la manifestación de síntomas o secuelas, o puede administrarse durante o después de la manifestación de síntomas o secuelas.

[294] En algunas modalidades, las composiciones de vacuna de la invención otorgan una inmunidad protectora, lo que permite que un sujeto vacunado presente síntomas o secuelas de aparición retardada, o una gravedad reducida de síntomas o secuelas, como resultado de su exposición a la vacuna. En determinadas modalidades, la reducción en la gravedad de los síntomas o secuelas es de al menos 25 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 %. En modalidades particulares, los sujetos vacunados pueden no presentar síntomas ni secuelas al entrar en contacto con *S. pneumoniae*, no ser colonizados por *S. pneumoniae*, o ambos. La inmunidad protectora se logra típicamente a través de uno o más de los siguientes mecanismos: inmunidad celular, mucosa o humoral. La inmunidad de las mucosas es

principalmente el resultado de anticuerpos IgA (sIGA) secretores sobre las superficies mucosas del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario. Los anticuerpos sIGA se generan después de una serie de eventos mediados por células procesadoras de antígenos, linfocitos B y T, que dan como resultado la producción de sIGA mediante linfocitos B en los tejidos revestidos de mucosa del cuerpo. La inmunidad humoral es típicamente el resultado de anticuerpos IgG y anticuerpos IgM en suero. La inmunidad celular puede lograrse a través de linfocitos T citotóxicos o a través de la hipersensibilidad de tipo retardado que involucra macrófagos y linfocitos T, así como otros mecanismos que involucran a los linfocitos T sin necesidad de anticuerpos. En particular, la inmunidad celular puede estar mediada por linfocitos T_H1 o T_H17.

[295] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 , 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más) serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra todos los serotipos de *S. pneumoniae* comprendidos en dicha vacuna o composición inmunogénica. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora contra uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 o más) serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, un complejo inmunogénico descrito en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora contra todos los serotipos de *S. pneumoniae* comprendidos en dicha vacuna o composición inmunogénica.

[296] En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de linfocitos T CD4+ que incluye una respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17, una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8-. En algunas

modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, una respuesta de linfocitos T y una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora.

[297] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un polisacárido antigénico solo. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un antígeno polipeptídico solo. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora.

[298] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de linfocitos T contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un polisacárido antigénico solo. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de linfocitos T contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición que comprende un antígeno polipeptídico solo. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora.

[299] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) que se debe a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o

composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene el daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae.* En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae.*

[300] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) debido a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la

presente inhibe o reduce la tasa de aparición de sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae*.

[301] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad del daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae*.

[302] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la transmisión de *S. pneumoniae* del sujeto a otro sujeto. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la colonización por *S. pneumoniae* en el sujeto. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la colonización por *S. pneumoniae* en la nasofaringe del sujeto.

[303] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria protectora contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[304] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de

edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[305] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[306] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un

sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[307] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[308] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad no inferior (por ejemplo, una inmunogenicidad al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[309] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los

serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular de uno o más serotipos de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[310] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13

contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PCV13 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[311] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S.*

pneumoniae. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PCV13 contra (i) uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[312] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F

de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[313] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos

funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada mediante la administración de PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[314] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna

o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PCV13 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[315] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PCV13 contra (i) uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S.*

pneumoniae, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[316] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades,

la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[317] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre

alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[318] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o

más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[319] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A,

11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales no inferior (por ejemplo, una titulación de anticuerpos funcionales al menos tan eficaz) a la obtenida mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[320] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los

serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre

alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[321] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde dicha vacuna o composición inmunogénica no incluye una o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada mediante la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra (i) uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser

humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[322] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de tales serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una

cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 µg/mL a alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[323] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de tales serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra (i) uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-

polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 μg/mL a alrededor de 0,35 μg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 μg/mL. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[324] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de tales serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una inmunogenicidad contra (i) uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae,* donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra uno o más de

los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 µg/mL a alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[325] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 contra cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la

administración de PCV13 y (ii) una inmunogenicidad (por ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 y (ii) una inmunogenicidad (por ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y también contra uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 µg/mL a alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[326] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos

funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 y (ii) una inmunogenicidad (por ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PPSV23 y (ii) una inmunogenicidad (por ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y también contra uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-

polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 µg/mL a alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[327] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, (i) provoca una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 contra cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae*; y (ii) provoca una inmunogenicidad contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 y (ii) una inmunogenicidad (por ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca (i) una titulación de anticuerpos funcionales superior a la provocada por la administración de PCV13 junto con PPSV23 y (ii) una inmunogenicidad (por

ejemplo, una respuesta inmunitaria innata, una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y/o una respuesta de linfocitos T), contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y también contra uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, la inmunogenicidad se determina al medir la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, la titulación de anticuerpos funcionales se mide a través de un ensayo opsonofagocítico (por ejemplo, los descritos en la presente). En algunas modalidades, la cantidad de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, la cantidad total de anticuerpo anti-polisacárido capsular medida es una cantidad que alcanza un umbral predeterminado. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es una concentración en suero o plasma sanguíneo de alrededor de 0,20 µg/mL a alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el umbral predeterminado es de al menos alrededor de 0,35 µg/mL. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[328] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una respuesta inmunoprotectora contra uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una respuesta inmunoprotectora contra cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B,

7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, provoca una respuesta inmunoprotectora contra (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos adicionales de *S. pneumoniae*, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT).

[329] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[330] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en

la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[331] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13. En algunas modalidades, una vacuna o

composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[332] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas

y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[333] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 6A y 20B de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[334] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8,

9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más.

[335] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en

mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20A, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[336] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto

es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23.

[337] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* con cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, reduce la colonización por *S. pneumoniae* en mayor medida que la administración de PCV13 junto con PPSV23 mediante (i) al menos uno o más de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* y (ii) uno o más serotipos de *S. pneumoniae* adicionales, donde esta vacuna o composición inmunogénica no incluye uno o más polisacáridos presentes en al menos uno o más de estos serotipos adicionales de *S. pneumoniae* (tipos no vacunales, NVT). En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre

alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, la PCV13 se administra antes que la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra después de la PPSV23. En algunas modalidades, la PCV13 se administra aproximadamente al mismo tiempo que la PPSV23. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria que puede ayudar a proteger contra el establecimiento de *S. pneumoniae*, a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente protege contra la colonización a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la infección por *S. pneumoniae* en un sujeto no colonizado o no infectado a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la duración de la colonización por *S. pneumoniae* en un sujeto que ya está colonizado a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[338] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra *S. pneumoniae* a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta inmunitaria contra uno o más serotipos de *S. pneumoniae* a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una

respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria is una respuesta de linfocitos T CD4+ que incluye una respuesta de T_H1, T_H2 o T_H17, una respuesta de linfocitos T CD8+, una respuesta de linfocitos T CD4+ y CD8+ o una respuesta de linfocitos T CD4-/CD8-. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B y una respuesta de linfocitos T. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta de anticuerpos o linfocitos B, una respuesta de linfocitos T y una respuesta inmunitaria innata. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria es una respuesta inmunitaria protectora. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[339] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[340] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de anticuerpos o linfocitos B contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[341] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de linfocitos T contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente, tras la administración a un sujeto, induce una respuesta de linfocitos T contra uno o más patógenos en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[342] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la infección por *S.*

pneumoniae en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene el daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente trata o previene la sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la

composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[343] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) debido a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe o reduce la tasa de aparición de sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor

de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[344] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la enfermedad neumocócica invasiva (IPD) debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la bacteriemia debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la sepsis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad del daño en los órganos debido a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la meningitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la neumonía debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la otitis media debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un

sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente reduce la gravedad de la sinusitis debida a la infección por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[345] En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la transmisión de *S. pneumoniae* del sujeto a otro sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la colonización por *S. pneumoniae* en el sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, tras la administración a un sujeto, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente inhibe la colonización por *S. pneumoniae* en la nasofaringe del sujeto a un nivel mayor que una composición de control. En algunas modalidades, el nivel mayor es alrededor de 1 %, alrededor de 2 %, alrededor de 3 %, alrededor de 4 %, alrededor de 5 %, alrededor de 6 %, alrededor de 7 %, alrededor de 8 %, alrededor de 9 %, alrededor de 10 %, alrededor de 11 %, alrededor de 12 %, alrededor de 13 %, alrededor de 14 %, alrededor de 15 %, alrededor de 16 %, alrededor de 17 %, alrededor de 18 %, alrededor de 19 %, alrededor de 20 %, alrededor de 21 %, alrededor de 22 %, alrededor de 23 %, alrededor de 24 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % de la composición de control. En algunas modalidades, la composición de control puede ser PCV13 o PPSV23.

[346] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se le administra a un sujeto de entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 5 años (por ejemplo, antes del 6to cumpleaños) para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[347] En algunas modalidades, una vacuna MAPS24 se le administra a un sujeto de entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 5 años (por ejemplo, antes del 6to cumpleaños) para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[348] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se le administra a un sujeto de entre alrededor de 6 años y alrededor de 17 años (por ejemplo, antes del 18º cumpleaños) para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[349] En algunas modalidades, una vacuna MAPS24 se le administra a un sujeto de entre alrededor de 6 años y alrededor de 17 años (por ejemplo, antes del 18º cumpleaños) para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[350] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[351] En algunas modalidades, una vacuna MAPS24 se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F,

18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[352] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de la neumonía provocada por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[353] En algunas modalidades, una vacuna MAPS24 se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de la neumonía provocada por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[354] En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas y neumonía causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

[355] En algunas modalidades, una vacuna MAPS24 se le administra a un sujeto de 18 años o mayor para la inmunización activa para la prevención de enfermedades invasivas y neumonía causadas por los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *Streptococcus pneumoniae*.

Composiciones de anticuerpos

[356] Algunas modalidades proporcionan una composición de anticuerpos que comprende anticuerpos producidos en un mamífero inmunizado con un complejo inmunogénico de la invención. En algunas modalidades, un anticuerpo comprende al menos un anticuerpo que se selecciona del grupo que consiste en mAb y anticuerpos anti-idiotipo. En algunas modalidades, una composición de anticuerpos comprende una fracción de gammaglobulina aislada. En algunas modalidades, una composición de anticuerpos comprende anticuerpos policlonales. En algunas modalidades, la composición de anticuerpos

se le administra a un sujeto. En algunas modalidades, la composición de anticuerpos que se le administra a un sujeto otorga una inmunización pasiva.

Formulaciones de vacunas

[357] Las cantidades óptimas de componentes para una vacuna particular pueden determinarse a través de estudios estándar que implican la observación de respuestas inmunitarias adecuadas en sujetos. Después de una vacunación inicial, los sujetos pueden recibir una o varias inmunizaciones de refuerzo separadas adecuadamente en el tiempo.

[358] Los complejos inmunogénicos descritos en la presente, y/o las preparaciones de estos, pueden formularse en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto u organismo particular puede depender de una variedad de factores que incluyen la gravedad o el grado de riesgo de infección; la actividad de la vacuna o composición de vacuna específica empleada; otras características de la vacuna o composición de vacuna específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, género del sujeto, dieta del sujeto, condición farmacocinética del sujeto, momento de la administración (por ejemplo, con respecto a otras actividades realizadas por el sujeto, tales como comer, dormir, recibir otros medicamentos que incluyen otras dosis de vacuna, etc.), vía de administración, tasa de excreción de la vacuna o composición de vacuna específica empleada; vacunas utilizadas de forma combinada o que coinciden con la composición de vacuna empleada; y factores similares conocidos en la técnica médica.

[359] Los complejos inmunogénicos para usar de acuerdo con la presente descripción pueden formularse en composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) de acuerdo con técnicas conocidas. La preparación de la vacuna se describe generalmente en Vaccine Design (Powell y Newman, 1995). Por ejemplo, es posible formular una cantidad inmunológica de un producto de vacuna junto con uno o más materiales portadores orgánicos o inorgánicos, líquidos o sólidos, farmacéuticamente adecuados. La preparación de polisacáridos neumocócicos y vacunas conjugadas se describe, por ejemplo, en USSN 11/395,593, presentada el 31 de marzo de 2006, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia.

[360] En general, el o los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen solventes, medios de dispersión y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. Por ejemplo, los materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, azúcares tales como lactosa, glucosa, dextrosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; polioles tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores tales como hidróxido de magnesio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; soluciones amortiguadoras de fosfato y alcohol etílico, así como otros lubricantes no tóxicos compatibles, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como conservantes y antioxidantes; estos también pueden estar presentes en la composición a criterio del formulador (Martin, 1975).

[361] Las vacunas pueden formularse mediante la combinación de uno o más de los complejos inmunogénicos descritos en la presente con vehículos. y/u otros componentes opcionales a través de cualquier medio disponible que incluye, por ejemplo, procesos convencionales de mezclado, granulación, disolución, liofilización o similares.

[362] Las composiciones de vacunas útiles en los métodos proporcionados pueden liofilizarse hasta que estén a punto de usarse, momento en el que se reconstituyen extemporáneamente con diluyente. En algunas modalidades, las composiciones o componentes de la vacuna se liofilizan en presencia de uno o más componentes adicionales (por ejemplo, adyuvantes) y se reconstituyen extemporáneamente con solución salina. De manera alternativa, los componentes individuales o conjuntos de componentes pueden liofilizarse por separado y/o almacenarse (por ejemplo, en un kit de vacunación), donde los componentes se reconstituyen y se mezclan antes de usarse o administrarse por separado al sujeto.

[363] La liofilización puede producir una composición más estable (por ejemplo, al

evitar o reducir la degradación de los antígenos polisacáridos). Se conoce en la técnica la liofilización de vacunas o componentes de las vacunas. Típicamente, una vacuna o un componente de vacuna líquido se liofiliza, a menudo en presencia de un agente antiaglomerante (tal como, por ejemplo, azúcares tales como sacarosa o lactosa). En algunas modalidades, el agente antiaglomerante está presente, por ejemplo, en una concentración inicial de 10-200 mg/ml. La liofilización se produce típicamente en una serie de etapas, por ejemplo, un ciclo que comienza a -69 ºC, se ajusta gradualmente a -24 ºC durante 3 horas, luego se mantiene esta temperatura durante 18 horas, después se ajusta gradualmente a -16 ºC durante 1 hora, después se mantiene esta temperatura durante 6 horas, luego se ajusta gradualmente a +34 ºC durante 3 horas y finalmente se mantiene esta temperatura durante 9 horas.

[364] En algunas modalidades, una vacuna es un líquido. En algunas modalidades, el líquido es un liofilato reconstituido. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH de alrededor de 5, alrededor de 6, alrededor de 7 o alrededor de 8. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH entre alrededor de 5 y alrededor de 7,5. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH entre 5 y 7,5. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH entre alrededor de 5,3 y alrededor de 6,3. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH entre 5,3 y 6,3. En algunas modalidades, una vacuna tiene un pH de alrededor de 5,0, alrededor de 5,1, alrededor de 5,2, alrededor de 5,3, alrededor de 5,4, alrededor de 5,5, alrededor de 5,6, alrededor de 5,7, alrededor de 5,8, alrededor de 5,9, alrededor de 6,0, alrededor de 6,1, alrededor de 6,2, alrededor de 6,3 , alrededor de 6,4, alrededor de 6,5, alrededor de 6,6, alrededor de 6,7, alrededor de 6,8, alrededor de 6,9, alrededor de 7,0, alrededor de 7,1, alrededor de 7,2, alrededor de 7,3, alrededor de 7,4 o alrededor de 7,5.

[365] Las vacunas o componentes de vacunas para usar de acuerdo con la presente invención pueden incorporarse en liposomas, cocleatos, polímeros biodegradables tales como poliláctido, poliglicólido y poliláctido-co-glicólido o complejos inmunoestimulantes (ISCOM).

[366] En determinadas situaciones, puede ser deseable prolongar el efecto de una vacuna o para usar de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, al enlentecer la absorción de uno o más componentes de la vacuna. Tal retraso de la absorción puede lograrse, por ejemplo, mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con

poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del producto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño y la forma. De manera alternativa o adicional, la absorción retardada puede lograrse al disolver o suspender uno o más componentes de la vacuna en un vehículo oleoso. También es posible emplear formas de depósito inyectables para retrasar la absorción. Estas formas de depósito pueden prepararse al formar matrices de microcápsulas de uno o más componentes de la vacuna en una red de polímeros biodegradables. En función de la relación de polímero con respecto al componente de la vacuna y la naturaleza de los polímeros particulares empleados, es posible controlar la tasa de liberación del compuesto.

[367] Los ejemplos de polímeros biodegradables que pueden emplearse de acuerdo con la presente invención incluyen, por ejemplo, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Un ejemplo de polímero particular es polilactida-poliglicólido.

[368] Las formulaciones de depósito inyectables también pueden prepararse al atrapar el producto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

[369] Los sistemas poliméricos de administración también pueden emplearse en formulaciones sin depósito que incluyen, por ejemplo, formulaciones orales. Por ejemplo, pueden usarse en formulaciones orales polímeros biodegradables y biocompatibles tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico, etc. Es posible formular conjugados o antígenos polisacáridos con tales polímeros, por ejemplo, para la preparación de partículas, micropartículas, extrudatos, dispersiones sólidas, mezclas u otras combinaciones para facilitar la preparación de formulaciones útiles (por ejemplo, orales).

[370] Las vacunas para usar de acuerdo con la presente invención incluyen composiciones inmunogénicas y pueden incluir además uno o más agentes activos adicionales (es decir, agentes que ejercen un efecto biológico, no ingredientes inertes). Por ejemplo, es común en la preparación de vacunas incluir uno o más adyuvantes. Se apreciará que estos agentes adicionales pueden formularse junto con uno o más de componentes de la vacuna adicionales, o pueden mantenerse por separado y combinarse al momento de la administración o cerca de este. En algunas modalidades, estos componentes adicionales pueden

administrarse por separado de algunos o todos los demás componentes de la vacuna, dentro de una ventana temporal adecuada para lograr el efecto pertinente.

Adyuvantes

[371] Las formulaciones de vacunas y composiciones inmunogénicas descritas en la presente pueden incluir un adyuvante. Los adyuvantes, en general, son agentes que potencian la respuesta inmunitaria contra un antígeno. Los adyuvantes pueden separarse, a grandes rasgos, en dos clases, en función de sus principales mecanismos de acción: sistemas de administración de vacunas y adyuvantes inmunoestimuladores (ver, por ejemplo, Singh et ál., 2003). En la mayoría de las formulaciones de vacunas, el adyuvante proporciona una señal al sistema inmunitario para que genere una respuesta contra el antígeno, y el antígeno es necesario para impulsar la especificidad de la respuesta al patógeno. Los sistemas de administración de vacunas son a menudo formulaciones de particulados, por ejemplo, emulsiones, micropartículas, complejos inmunoestimulantes (ISCOM), nanopartículas, que pueden ser, por ejemplo, partículas y/o matrices, y liposomas. Por el contrario, los adyuvantes inmunoestimuladores a veces provienen o se derivan de patógenos y pueden representar patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), por ejemplo, lipopolisacáridos (LPS), monofosforil lípido A (MPL) o ADN que contiene CpG, que activan las células del sistema inmunitario innato.

[372] De manera alternativa, los adyuvantes pueden clasificarse como orgánicos o inorgánicos. Los adyuvantes inorgánicos incluyen sales de alumbre tales como fosfato de aluminio, sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo e hidróxido de aluminio, que se usan comúnmente en vacunas humanas. Los adyuvantes orgánicos comprenden moléculas orgánicas que incluyen macromoléculas. Los ejemplos no taxativos de adyuvantes orgánicos incluyen toxinas/toxoides de cólera, otras enterotoxinas/toxoides o toxinas/toxoides lábiles de bacterias Gram-negativas, interleucinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, etc.), interferones (por ejemplo, interferón gamma), factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y factor de necrosis tumoral (TNF).

[373] Los adyuvantes también pueden clasificarse según la respuesta que inducen. En

algunas modalidades, el adyuvante induce la generación, proliferación o activación de linfocitos T_H1 o linfocitos T_H2. En otras modalidades, el adyuvante induce la generación, proliferación o activación de linfocitos B. En aún otras modalidades, el adyuvante induce la activación de células presentadoras de antígenos. Estas categorías no se excluyen mutuamente; en algunos casos, un adyuvante activa más de un tipo de célula.

[374] En determinadas modalidades, el adyuvante induce la generación, proliferación o activación de linfocitos T_H17. El adyuvante puede promover que los linfocitos T CD4 + o CD8 + secreten IL-17. En algunas modalidades, un adyuvante que induce la generación, proliferación o activación de linfocitos T_H17 es uno que produce una relación de muestra de ensayo con respecto a control de al menos 2 veces, y en algunos casos 10 veces, en el siguiente ensayo. En el ensayo, un experimentador compara los niveles de IL-17 secretados por dos poblaciones de células: (1) células de animales inmunizados con el adyuvante y un polipéptido que se sabe que induce la generación, proliferación o activación de T_H17 y (2) células de animales tratados con el adyuvante y un polipéptido (control) irrelevante. Un adyuvante que induce la generación, proliferación o activación de los linfocitos T_H17 puede provocar que las células de la población (1) produzcan más de 2 veces o más de 10 veces más IL-17 que las células de la población (2). La IL-17 puede medirse, por ejemplo, a través de ELISA o ELISPOT. Determinadas toxinas, tales como la toxina del cólera y la toxina lábil (producida por *E. coli* enterotoxigénica o ETEC), activan una respuesta de T_H17. Por lo tanto, en algunas modalidades, el adyuvante es una toxina o toxoide. La toxina del cólera se utilizó con éxito en el modelo de ratón para inducir una inmunidad protectora junto con determinados polipéptidos de la Tabla 1 (ver los Ejemplos 5-8). Intercell produce una forma de toxina lábil. También es posible usar derivados mutantes de toxina lábil (toxoides) que son activos como adyuvantes pero significativamente menos tóxicos. Los ejemplos de derivados mutantes desintoxicados de la toxina lábil incluyen mutantes que carecen de actividad de ADP-ribosiltransferasa. Los derivados mutantes desintoxicados particulares de la toxina lábil incluyen LTK7 (Douce et ál., 1995), LTK63 (Williams et ál., 2004), LT-G192 (Douce et ál., 1999) y LTR72 (Giuliani et ál., 1998).

[375] En algunas modalidades, el adyuvante comprende una VLP (partícula similar a un virus). Una de tales plataformas adyuvantes, los replicones de alfavirus, induce la activación de los linfocitos T_H17 mediante el uso de alfavirus y es producida por Alphavax. En

determinadas modalidades del sistema de replicones de alfavirus, el alfavirus puede modificarse para expresar un antígeno de interés, una citocina de interés (por ejemplo, IL-17 o una citocina que estimula la producción de IL-17), o ambos, y puede producirse en una línea celular auxiliar. Puede hallarse información más detallada en las patentes estadounidenses n.º 5,643,576 y 6,783,939. En algunas modalidades, una formulación de vacuna se le administra a un sujeto junto con un ácido nucleico que codifica una citocina.

[376] Determinadas clases de adyuvantes activan los receptores de tipo toll (TLR) para activar una respuesta de T_H17. Los TLR son proteínas conocidas que pueden hallarse en las membranas de leucocitos y reconocen antígenos extraños (incluidos los antígenos microbianos). La administración de un ligando de TLR conocido junto con un antígeno de interés (por ejemplo, como proteína de fusión) puede promover el desarrollo de una respuesta inmunitaria específica al antígeno de interés. Un ejemplo de adyuvante que activa los TLR comprende monofosforil lípido A (MPL). Tradicionalmente, el MPL se ha producido como una endotoxina de lipopolisacárido (LPS) desintoxicada obtenida de bacterias Gram-negativas, tales como *S. minnesota*. En particular, la hidrólisis secuencial ácida y básica de LPS produce una fracción de lípido A inmunoactiva (que es MPL) y carece de los grupos sacáridos y todos menos uno de los fosfatos presentes en LPS. Se describen varios agonistas de TLR sintéticos (en particular, agonistas de TLR-4) en Evans et ál., 2003. Al igual que los adyuvantes de MPL, estos compuestos sintéticos activan el sistema inmunitario innato a través de TLR. Otro tipo de agonista de TLR es un dímero de fosfolípido sintético, por ejemplo, E6020 (Ishizaka et ál., 2007). Por ejemplo, el Instituto de Investigación de Enfermedades Infecciosas (IRDI), Corixa, Esai, Avanti Polar Lipids, Inc. y Sigma Aldrich han producido y/o vendido diversos agonistas de TLR (incluidos los agonistas de TLR-4). Otro ejemplo de adyuvante que activa los TLR comprende una mezcla de MPL, dicinomicolato de trehalosa (TDM) y bromuro de dioctadecildimetilamonio (DDA). Otro adyuvante activador de TLR es R848 (resiquimod).

[377] En algunas modalidades, el adyuvante es o comprende una saponina. Normalmente, la saponina es un glucósido triterpénico, tal como aquellos aislados de la corteza del árbol *Quillaja saponaria*. Un extracto de saponina de una fuente biológica puede fraccionarse adicionalmente (por ejemplo, a través de cromatografía) para aislar las partes del extracto con la mejor actividad de adyuvante y con una toxicidad aceptable. Las fracciones típicas del extracto de árbol de *Quillaja saponaria* utilizadas como adyuvantes se conocen

como las fracciones A y C.

[378] En determinadas modalidades, se utilizan combinaciones de adyuvantes. Tres ejemplos de combinaciones de adyuvantes son MPL y alumbre, E6020 y alumbre, y MPL y un ISCOM.

[379] Los adyuvantes pueden unirse de manera covalente o no covalente a los antígenos. En algunas modalidades, el adyuvante puede comprender una proteína que induce respuestas inflamatorias a través de la activación de células presentadoras de antígenos (APC). En algunas modalidades, una o más de estas proteínas pueden fusionarse de forma recombinante con un antígeno de preferencia, de forma tal que la molécula de fusión resultante promueva la maduración de células dendríticas, active las células dendríticas para producir citocinas y quimiocinas y, en última instancia, mejore la presentación del antígeno a los linfocitos T y la iniciación de respuestas de linfocitos T (por ejemplo, ver Wu et ál., 2005).

[380] En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos descritos en la presente se formulan y/o administran junto con un adyuvante. En algunas modalidades, el adyuvante se selecciona del grupo que consiste en fosfato de aluminio, hidróxido de aluminio e hidróxido de aluminio fosfatado. En algunas modalidades, el adyuvante comprende fosfato de aluminio. En algunas modalidades, el adyuvante es fosfato de aluminio.

[381] Típicamente, el mismo adyuvante o mezcla de adyuvantes se encuentra presente en cada dosis de una vacuna. Sin embargo, opcionalmente, puede administrarse un adyuvante con la primera dosis de la vacuna y no con dosis posteriores (es decir, inyecciones de refuerzo). De manera alternativa, puede administrarse un adyuvante potente con la primera dosis de la vacuna y puede administrarse un adyuvante más débil o una dosis menor del adyuvante potente con dosis posteriores. El adyuvante puede administrarse antes de la administración del antígeno, de forma simultánea con la administración del antígeno o después de la administración del antígeno a un sujeto (a veces dentro de 1, 2, 6 o 12 horas y a veces dentro de 1, 2 o 5 días). Determinados adyuvantes son apropiados para sujetos humanos, animales no humanos o ambos.

[382] Las vacunas para usar de acuerdo con la presente invención pueden incluir otra

terapia antimicrobiana o administrarse de forma simultánea con esta. Por ejemplo, estas vacunas pueden incluir o administrarse con uno o más agentes que destruyen o retrasan el crecimiento de un patógeno. Estos agentes incluyen, por ejemplo, penicilina, vancomicina, eritromicina, azitromicina, claritromicina, cefotaxima, ceftriaxona, levoflaxina, gatifloxacina.

[383] De manera alternativa o adicional, las vacunas para usar de acuerdo con la presente invención pueden incluir una o más vacunas o terapias adicionales, o administrarse con estas. Por ejemplo, es posible incluir o administrar con las vacunas uno o más antígenos no neumocócicos.

Componentes y excipientes adicionales

[384] Además de los antígenos y los adyuvantes descritos anteriormente, una formulación de vacuna o composición inmunogénica puede incluir uno o más componentes adicionales.

[385] En determinadas modalidades, la formulación de vacuna o composición inmunogénica puede incluir uno o más estabilizantes tales como azúcares (tales como sacarosa, glucosa o fructosa), fosfato (tal como fosfato de sodio dibásico, fosfato de potasio monobásico, fosfato de potasio dibásico o fosfato monosódico), glutamato (tal como L-glutamato monosódico), gelatina (tal como gelatina procesada, gelatina hidrolizada o gelatina porcina), aminoácidos (tales como arginina, asparagina, histidina, L-histidina, alanina, valina, leucina, isoleucina, serina, treonina, lisina, fenilalanina, tirosina y los ésteres de alquilo de estos), inosina o borato de sodio.

[386] En determinadas modalidades, la formulación de vacuna o composición inmunogénica incluye uno o más amortiguadores, tales como una mezcla de bicarbonato de sodio y ácido ascórbico. En algunas modalidades, la formulación de vacuna puede administrarse en solución salina, tal como solución salina amortiguada con fosfato (PBS) o agua destilada.

[387] En determinadas modalidades, la formulación de vacuna o composición inmunogénica incluye uno o más tensioactivos, por ejemplo, de modo no taxativo,

polisorbato 80 (TWEEN 80), polisorbato 20 (TWEEN 20), polietilenglicol éter p-(1.1.3.3-tetrametilbutil)fenílico (TRITON X-100) y polímero de 4-(1.1.3.3-tetrametilbutil)fenol con formaldehído y oxirano (TYLOXAPOL). Un tensioactivo puede ser iónico o no iónico.

[388] En determinadas modalidades, la formulación de vacuna o composición inmunogénica incluye una o más sales tales como cloruro de sodio, cloruro de amonio, cloruro de calcio o cloruro de potasio.

[389] En determinadas modalidades, se incluye un conservante en la vacuna o composición inmunogénica. En otras modalidades, no se utiliza ningún conservante. Un conservante se usa con mayor frecuencia en los viales de vacunas de dosis múltiples y se necesita con menor frecuencia en los viales de vacunas de dosis única. En determinadas modalidades, el conservante es 2-fenoxietanol, metil y propilparabenos, alcohol bencílico y/o ácido sórbico.

Métodos de administración

[390] En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos se le administran a un sujeto que corre riesgo de desarrollar una enfermedad neumocócica, por ejemplo, un lactante, niño pequeño, joven o adulto mayor. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 2 semanas y alrededor de 6 semanas de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 semanas y alrededor de 6 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 6 años y alrededor de 18 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene entre alrededor de 18 años y alrededor de 50 años de edad. En algunas modalidades, el ser humano tiene alrededor de 50 años o más. En algunas modalidades, los complejos inmunogénicos se le administran a un sujeto con riesgo elevado de desarrollar una enfermedad neumocócica, por ejemplo, sujetos inmunocomprometidos, sujetos que padecen anemia falciforme u otras hemoglobinopatías, asplenia congénita o adquirida, insuficiencia esplénica, insuficiencia renal crónica o síndrome nefrótico, enfermedades asociadas con el tratamiento con fármacos inmunosupresores o radioterapia (que incluyen neoplasias malignas, leucemia, linfomas, enfermedad de Hodgkin o trasplante de órganos sólidos), inmunodeficiencia congénita o adquirida, infección por VIH, fugas de líquido cefalorraquídeo, uno o más implantes cocleares,

enfermedad cardíaca crónica, enfermedad pulmonar crónica, diabetes mellitus, alcoholismo, enfermedad hepática crónica, tabaquismo, asma, neoplasias malignas generalizadas, mieloma múltiple o trasplante de órganos sólidos. Se apreciará que puede considerarse que un sujeto corre riesgo de desarrollar una enfermedad sin que se le haya diagnosticado ningún síntoma de la enfermedad. Por ejemplo, si se sabe que el sujeto ha estado o tiene la intención de estar en situaciones con un riesgo relativamente elevado de infección, se considerará que ese sujeto corre riesgo de desarrollar la enfermedad.

[391] Es posible utilizar cualquier vía de administración eficaz, tal como, por ejemplo, oral, nasal, enteral, parenteral, intramuscular o intravenosa, subcutánea, transdérmica, intradérmica, rectal, vaginal, tópica, ocular, pulmonar o mediante aplicación por contacto. En algunas modalidades, las composiciones de vacuna pueden inyectarse (por ejemplo, por vía intramuscular, intraperitoneal, intradérmica y/o subcutánea); o suministrarse a través de la mucosa (por ejemplo, en el tracto oral/alimentario, respiratorio y/o genitourinario). La administración intranasal de las vacunas puede ser particularmente útil en algunos contextos, por ejemplo, para el tratamiento de la neumonía o la otitis media (dado que el transporte nasofaríngeo de los neumococos puede prevenirse de manera más eficaz, mediante lo cual se atenúa la infección en su etapa más temprana). En algunas modalidades de la invención, puede ser deseable administrar diferentes dosis de una vacuna a través de distintas vías; en algunas modalidades, puede ser deseable administrar distintos componentes de una dosis a través de distintas vías. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se administra por vía intramuscular. En algunas modalidades, una vacuna o composición inmunogénica descrita en la presente se administra por vía subcutánea.

[392] En algunas modalidades de la presente invención, las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, vacunas) se administran por vía intradérmica. La técnica convencional de inyección intradérmica, el “procedimiento de Mantoux”, comprende las etapas de limpiar la piel y luego estirarla con una mano, y con el bisel de una aguja de calibre estrecho (calibre 26-31) hacia arriba, la aguja se inserta en un ángulo de 10-15°. Luego de insertar el bisel de la aguja, el cilindro de la aguja se hace descender y avanzar más mientras se ejerce una presión ligera para elevarlo debajo de la piel. Luego, el líquido se inyecta muy lentamente formando una ampolla o protuberancia en la superficie de la piel, seguida por un retiro lento de la aguja.

[393] Se han descrito dispositivos que están diseñados específicamente para administrar agentes líquidos en la piel o a través de esta, por ejemplo, los dispositivos descritos en WO 99/34850 y EP 1092444, también los dispositivos de inyección de chorro descritos, por ejemplo, en WO 01/13977; patente estadounidense n.º 5,480,381, patente estadounidense n.º 5,599,302, patente estadounidense n.º 5,334,144, patente estadounidense n.º 5,993,412, patente estadounidense n.º 5,649,912, patente estadounidense n.º 5,569,189, patente estadounidense n.º 5,704,911, patente estadounidense n.º 5,383,851, patente estadounidense n.º 5,893,397, patente estadounidense n.º 5,466,220, patente estadounidense n.º 5,339,163, patente estadounidense n.º 5,312,335, patente estadounidense n.º 5,503,627, patente estadounidense n.º 5,064,413, patente estadounidense n.º 5,520,639, patente estadounidense n.º 4,596,556, patente estadounidense n.º 4,790,824, patente estadounidense n.º 4,941,880, patente estadounidense n.º 4,940,460, WO 97/37705 y WO 97/13537. Otros métodos de administración intradérmica de las preparaciones de vacunas pueden incluir jeringas y agujas convencionales, o dispositivos diseñados para la administración balística de vacunas sólidas (WO 99/27961) o parches transdérmicos (WO 97/48440; WO 98/28037); o que se aplican a la superficie de la piel (liberación transdérmica o transcutánea WO 98/20734; WO 98/28037).

[394] Tal como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, vacunas) pueden administrarse como una dosis única o como dosis múltiples. Se apreciará que una administración es una “dosis” única siempre y cuando todos los componentes relevantes se le administren a un sujeto dentro de una ventana temporal; no es necesario que todos los componentes estén presentes en una única composición. Por ejemplo, la administración de dos composiciones inmunogénicas distintas, en un plazo de menos de 24 horas, se considera una dosis única. A modo de ejemplo, las composiciones inmunogénicas que tienen distintos componentes antigénicos pueden administrarse en composiciones separadas, pero como parte de una única dosis. Tal como se indicó anteriormente, tales composiciones separadas pueden administrarse a través de distintas vías o a través de la misma vía. De manera alternativa o adicional, en modalidades en las que una vacuna comprende una combinación de composiciones inmunogénicas y tipos adicionales de agentes activos, las composiciones inmunogénicas pueden administrarse a través de una vía y un segundo agente activo puede administrarse a través de la misma vía o una vía distinta.

[395] Las composiciones farmacéuticas (por ejemplo, vacunas) se administran en las cantidades y durante el tiempo necesarios para lograr el resultado deseado. En determinadas modalidades de la presente invención, una composición de vacuna comprende una cantidad inmunológicamente eficaz de al menos una composición inmunogénica. La cantidad exacta necesaria para lograr una cantidad inmunológicamente eficaz puede variar, en función de la composición inmunogénica y de un sujeto a otro, en función de la especie, edad y condición general del sujeto, el estadio de la enfermedad, la mezcla farmacéutica particular, su modo de administración y similares.

[396] La cantidad de uno o más antígenos polipeptídicos, antígenos polisacáridos o conjugados en cada dosis de composición farmacéutica (por ejemplo, vacuna) se selecciona de forma que se permita que la vacuna, cuando se administra tal como se describe en la presente, induzca una respuesta inmunoprotectora adecuada sin efectos secundarios adversos significativos.

[397] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un complejo inmunogénico descrito en la presente induce una respuesta de linfocitos T_H1 y/o de linfocitos T_H17 tras la administración a un sujeto. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un complejo inmunogénico descrito en la presente induce una respuesta opsónica/bactericida contra *S. pneumoniae* tras la administración a un sujeto. En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un complejo inmunogénico descrito en la presente reduce la tasa de transmisión y/o colonización de las superficies de la mucosa por *S. pneumoniae* tras la administración a un sujeto.

[398] En algunas modalidades, una composición farmacéutica que comprende un complejo inmunogénico descrito en la presente reduce la tasa de transmisión y/o colonización de la nasofaringe o los pulmones por *S. pneumoniae* tras la transmisión.

[399] Algunas modalidades proporcionan un método para inmunizar a un sujeto contra la infección por *S. pneumoniae* que comprende administrarle al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de un complejo inmunogénico descrito en la presente. Algunas modalidades proporcionan un método para inmunizar a un sujeto contra la infección por *S. pneumoniae* que comprende administrarle al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de

una composición inmunogénica descrita en la presente. Algunas modalidades proporcionan un método para inmunizar a un sujeto contra la infección por *S. pneumoniae* que comprende administrarle al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una composición de vacuna descrita en la presente. Algunas modalidades proporcionan un método para inmunizar a un sujeto contra la infección por *S. pneumoniae* que comprende administrarle al sujeto una cantidad inmunológicamente eficaz de una composición farmacéutica descrita en la presente.

Profilaxis combinada o terapia combinada

[400] En algunas modalidades, un complejo inmunogénico, composición inmunogénica, vacuna o composición farmacéutica descrita en la presente puede administrarse junto con otro agente. En algunas modalidades, el agente es o comprende PCV13. En algunas modalidades, el agente es o comprende PPSV23. En algunas modalidades, el agente es o comprende un antibiótico.

Dosificación

[401] En algunas modalidades, la administración de una vacuna (por ejemplo, una composición de vacuna) descrita en la presente puede implicar la administración de una única dosis. En algunas modalidades, la administración puede implicar una dosis inicial seguida por una o varias dosis de inmunización adicionales, separadas adecuadamente. Un cronograma de inmunización es un programa para la administración de una o más dosis específicas de una o más vacunas neumocócicas específicas, a través de una o más vías de administración específicas, en una o más edades específicas de un sujeto.

[402] La presente descripción proporciona métodos de inmunización que implican la administración de al menos una dosis de una vacuna a un lactante. En algunas modalidades, el sujeto lactante tiene 18 meses o menos. En algunas modalidades, el sujeto lactante tiene 12 meses o menos. En algunas modalidades, el sujeto lactante recibió anteriormente una o más dosis de una vacuna de polisacárido neumocócico conjugado; en otras modalidades, el lactante no se expuso a vacunas neumocócicas. En algunas modalidades, el sujeto lactante se vio infectado o se expuso con anterioridad a una infección por *S. pneumoniae*.

[403] La presente descripción proporciona métodos de inmunización que implican la administración de al menos una dosis de una vacuna a un niño pequeño. En algunas modalidades, el niño pequeño tiene 5 años o menos. En algunas modalidades, el niño pequeño tiene 4 años o menos. En algunas modalidades, el niño pequeño recibió anteriormente una o más dosis de una vacuna de polisacárido neumocócico conjugado; en otras modalidades, el niño pequeño no se expuso a vacunas neumocócicas. En algunas modalidades, el niño pequeño se vio infectado o se expuso con anterioridad a una infección por *S. pneumoniae*.

[404] La presente descripción proporciona métodos de inmunización que implican la administración de al menos una dosis de una vacuna a un sujeto adolescente. En algunas modalidades, el sujeto adolescente tiene 18 años o menos. En algunas modalidades, el sujeto adolescente tiene 15 años o menos. En algunas modalidades, el sujeto adolescente recibió anteriormente una o más dosis de una vacuna de polisacárido neumocócico conjugado; en otras modalidades, el sujeto adolescente no se expuso a vacunas neumocócicas. En algunas modalidades, el sujeto adolescente se vio infectado o se expuso con anterioridad a una infección por *S. pneumoniae*.

[405] La presente descripción proporciona métodos de inmunización que implican la administración de al menos una dosis de una vacuna a un sujeto adulto. En algunas modalidades, el sujeto adulto tiene más de alrededor de 50 años. En algunas modalidades, el sujeto adulto tiene más de alrededor de 65 años. En algunas modalidades, el sujeto adulto recibió anteriormente una o más dosis de una vacuna de polisacárido neumocócico conjugado; en otras modalidades, el sujeto adulto no se expuso a vacunas neumocócicas. En algunas modalidades, el sujeto adulto se vio infectado o se expuso con anterioridad a una infección por *S. pneumoniae*.

[406] Los cronogramas de inmunización de la presente descripción se proporcionan para inducir una respuesta inmunitaria (por ejemplo, una respuesta inmunoprotectora) en un sujeto suficiente para reducir al menos una medida que se selecciona del grupo que consiste en incidencia, prevalencia, frecuencia y/o gravedad de al menos una infección, enfermedad o trastorno y/o al menos un marcador sustituto de la infección, enfermedad o trastorno en una población y/o subpoblación del sujetos. Un cronograma de inmunización complementario es aquel que tiene este efecto en relación con el cronograma estándar que complementa. Un

cronograma complementario puede requerir administraciones adicionales y/o dosis suprainmunogénicas de las composiciones inmunogénicas descritas en la presente, que se hallan en el cronograma estándar, o para la administración de vacunas que no forman parte del cronograma estándar. Un cronograma de inmunización completo de la presente invención puede comprender tanto un cronograma estándar como un cronograma complementario. Se proporcionan ejemplos de cronogramas de vacunación con fines ilustrativos. Las descripciones detalladas de los métodos para evaluar la respuesta inmunogénica tratados en la presente permiten desarrollar alteraciones en los cronogramas de inmunización de la muestra sin experimentación indebida.

[407] En algunas modalidades de la presente descripción, una primera administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene más de alrededor de 2 semanas, más de alrededor de 5 semanas, más de alrededor de 1 año, más de alrededor de 2 años, más de alrededor de 15 años o más de alrededor de 18 años.

[408] En algunas modalidades, una primera administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene alrededor de dos meses de edad. En algunas modalidades, una segunda administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene alrededor de cuatro meses de edad. En algunas modalidades, una tercera administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene alrededor de seis meses de edad. En algunas modalidades, una cuarta administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene entre alrededor de doce meses y alrededor de quince meses.

[409] En algunas modalidades de la presente descripción, una primera administración de una vacuna antineumocócica se produce cuando un sujeto tiene más de alrededor de 50 años, más de alrededor de 55 años, más de alrededor de 60 años, más de alrededor de 65 años o más de alrededor de 70 años.

[410] En algunas modalidades de la descripción, se emplea una única administración de vacuna. Es posible que los propósitos de la presente invención puedan cumplirse con una única administración, especialmente cuando uno o más polipéptidos de vacuna, polisacáridos y/o complejos inmunogénicos utilizados o combinaciones de estos son potentes y, en tal

situación, un cronograma de dosis única es suficiente para inducir una respuesta inmunoprotectora duradera.

[411] En determinadas modalidades, es deseable administrar dos o más dosis de la vacuna, para una mayor eficacia y cobertura inmunoprotectoras. Por lo tanto, en algunas modalidades, una cantidad de dosis es al menos dos, al menos tres o más dosis. No hay una cantidad máxima establecida de dosis; sin embargo, es una buena práctica clínica no inmunizar con mayor frecuencia que la necesaria para lograr el efecto deseado.

[412] Sin pretender imponer ninguna teoría, una primera dosis de vacuna administrada de acuerdo con la descripción puede considerarse una dosis de “preparación”. En determinadas modalidades, se incluye más de una dosis en un cronograma de inmunización. En tal caso, una dosis posterior puede considerarse una dosis de “refuerzo”.

[413] Es posible administrar una dosis de preparación a un sujeto sin exposición (un sujeto que nunca recibió anteriormente una vacuna de polisacáridos conjugados). En algunas modalidades, es posible administrarle una dosis de preparación a un sujeto que recibió previamente una vacuna de polisacáridos conjugados al menos cinco años o más antes de la administración de una dosis de vacuna inicial de acuerdo con la invención. En otras modalidades, es posible administrarle una dosis de preparación a un sujeto que recibió previamente una vacuna de polisacáridos conjugados al menos veinte años o más antes de la administración de una vacuna de preparación de acuerdo con la invención.

[414] Cuando un cronograma de vacunación requiere dos o más dosis separadas, se considera el intervalo entre dosis. El intervalo entre dos dosis sucesivas puede ser el mismo a lo largo de un cronograma de inmunización, o puede cambiar a medida que el sujeto envejece. En los cronogramas de inmunización de la presente invención, luego de administrar una primera dosis de la vacuna, hay un primer intervalo antes de la administración de una dosis posterior. Un primer intervalo es generalmente de al menos alrededor de 2 semanas, 1 mes, 6 semanas, 2 meses, 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses o más. Cuando se administra más de una dosis posterior, es posible proporcionar segundos intervalos (o mayores) entre dichas dosis posteriores. En algunas modalidades, todos los intervalos entre las dosis posteriores tienen la misma duración; en otras modalidades, la longitud de los segundos intervalos puede

variar. En algunas modalidades, el intervalo entre las dosis posteriores puede ser de al menos alrededor de 12 meses, al menos alrededor de 15 meses, al menos alrededor de 18 meses, al menos alrededor de 21 meses o al menos alrededor de 2 años. En determinadas modalidades, el intervalo entre dosis puede ser de hasta 3 años, hasta alrededor de 4 años, hasta alrededor de 5 años o 10 años o más. En determinadas modalidades, los intervalos entre las dosis posteriores pueden disminuir a medida que el sujeto envejece.

[415] Los expertos en la técnica apreciarán que existe una variedad de posibles combinaciones y subcombinaciones de las diversas condiciones temporales de la primera administración, intervalo más corto, intervalo más largo y cantidad total de administraciones (en términos absolutos o dentro de un plazo establecido), y debe considerarse que todas estas combinaciones y subcombinaciones se encuentran contempladas por el inventor, aunque no se enumeren explícitamente en la presente.

Ensayos para determinar la respuesta inmunitaria

[416] En algunas modalidades, un método para evaluar la inmunogenicidad de una composición inmunogénica descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de destrucción opsonofagocítica (OPK), destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición inmunogénica y no

comprender un polipéptido antigénico presente en la composición inmunogénica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polipéptido antigénico presente en la composición inmunogénica y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición inmunogénica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición inmunogénica y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición inmunogénica.

[417] En algunas modalidades, un método para evaluar la potencia de una composición inmunogénica descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), internalización, neutralización de actividad, aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración o reducción bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición inmunogénica y no comprender un polipéptido antigénico presente en la composición inmunogénica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polipéptido antigénico presente en la composición inmunogénica y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición inmunogénica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición inmunogénica y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición inmunogénica.

[418] En algunas modalidades, un método para evaluar la inmunogenicidad de una composición de vacuna descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición de vacuna y no comprender un polipéptido antigénico presente en la composición de vacuna. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polipéptido antigénico presente en la composición de vacuna y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición de vacuna. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición de vacuna y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición de vacuna.

[419] En algunas modalidades, un método para evaluar la potencia de una composición de vacuna descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de

los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición de vacuna y no comprender un polipéptido antigénico presente en la composición de vacuna. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polipéptido antigénico presente en la composición de vacuna y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición de vacuna. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición de vacuna y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición de vacuna.

[420] En algunas modalidades, un método para evaluar la inmunogenicidad de una composición farmacéutica descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición farmacéutica y no comprender un polipéptido antigénico presente en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, una composición de control puede

comprender un polipéptido antigénico presente en la composición farmacéutica y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición farmacéutica y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición farmacéutica.

[421] En algunas modalidades, un método para evaluar la potencia de una composición farmacéutica descrita en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria se compara con una composición de control. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polisacárido antigénico presente en la composición farmacéutica y no comprender un polipéptido antigénico presente en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un polipéptido antigénico presente en la composición farmacéutica y no comprender un polisacárido antigénico presente en la composición farmacéutica. En algunas modalidades, una composición de control puede comprender un adyuvante presente en la composición farmacéutica y no comprender un polisacárido antigénico y/o polipéptido inmunogénico presente en la composición farmacéutica.

[422] En algunas modalidades, un método para evaluar la inmunogenicidad y/o potencia de un complejo inmunogénico comprende evaluar una respuesta inmunitaria contra composiciones inmunogénicas o de vacuna que comprenden uno o más complejos

inmunogénicos. En algunas modalidades, el método para evaluar la inmunogenicidad y/o potencia de un complejo inmunogénico descrito en la presente comprende evaluar, medir y/o comparar una respuesta inmunitaria mediante el uso de uno o más bioensayos *in vitro*, que incluyen las respuestas de linfocitos B y linfocitos T, tales como los niveles de anticuerpos según ELISA, ELISA multiplejado, MSD, Luminex, citometría de flujo, respuesta de linfocitos T_H1/T_H17, medición de nivel de citocinas y niveles de anticuerpos funcionales, según se mide a través de OPK, destrucción bactericida en suero (SBA), aglutinación, motilidad, citotoxicidad o adhesión; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica.

[423] En términos generales, puede ser deseable evaluar las respuestas humorales, respuestas celulares y/o interacciones entre los dos**.** Cuando se evalúan las respuestas humorales, pueden determinarse los títulos de anticuerpos y/o tipos (por ejemplo, total de IgG, IgG1, IgG2, IgM, IgA, etc.) contra polisacáridos o polipéptidos patógenos específicos (ya sean específicos de serotipos o conservados en dos o más serotipos), por ejemplo, antes y/o después de la administración de una dosis inicial o de refuerzo de la vacuna (y/o en comparación con los niveles de anticuerpos en ausencia de la estimulación antigénica). Las respuestas celulares pueden evaluarse al controlar reacciones tales como las respuestas de hipersensibilidad de tipo retardado, etc. ante la proteína portadora. Las respuestas celulares también pueden medirse directamente al evaluar la respuesta de los monocitos de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) a la estimulación con los antígenos de interés. Las poblaciones de linfocitos B precursores y de memoria pueden evaluarse en ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISpot) dirigidos contra polisacáridos o polipéptidos patógenos específicos.

[424] Es posible emplear cualquiera de una variedad de ensayos para detectar los niveles y/o actividad de los anticuerpos en el suero del sujeto. Los ensayos adecuados incluyen, por ejemplo, ensayos de unión de ligandos, tales como radioinmunoensayo (RIA),

ELISA y ensayos multiplejados (Luminex, Bioplex, MSD); ensayos funcionales, tales como ensayos opsonofagocíticos o ensayos de internalización; y ensayos *in vivo* en modelos animales de enfermedad neumocócica (por ejemplo, neumonía, bacteriemia, meningitis, sepsis, otitis media, colonización nasofaríngea). Los parámetros de los ensayos *in vivo* incluyen la depuración bacteriana de las superficies de la mucosa o del torrente sanguíneo, reducción o prevención de bacteriemia, meningitis, sepsis u otitis media, reducción o prevención de la colonización de la nasofaringe, reducción de la mortalidad y protección pasiva y activa después de la exposición con los patógenos neumocócicos que son los objetivos de la composición inmunogénica.

[425] El método RIA detecta anticuerpos específicos a través de la incubación de sueros con polisacáridos radiomarcados o polipéptidos en suspensión (por ejemplo, Schiffiman et ál., 1980). Luego, los complejos de antígeno-anticuerpo se precipitan con sulfato de amonio y los sedimentos radiomarcados se analizan para determinar los conteos por minuto (cpm).

[426] En el método de detección ELISA, los anticuerpos específicos de los sueros de los sujetos vacunados se cuantifican mediante incubación con polisacáridos o polipéptidos (específicos para el serotipo o conservados en dos o más serotipos) que se adsorbieron en un soporte sólido (por ejemplo, Koskela y Leinonen (1981); Kojima et ál., 1990; Concepcion y Frasch, 2001). El anticuerpo unido se detecta mediante el uso de anticuerpos de detección secundarios conjugados con enzima. El ELISA también permite isotipar y subclasificar la respuesta inmunitaria (es decir, IgM c. IgG o IgG1 c. IgG2) mediante el uso de anticuerpos secundarios específicos para el isotipo o subclase y puede adaptarse para evaluar la avidez de los anticuerpos (Anttila et ál., 1998; Romero-Steiner et ál., 2005). Los ensayos multiplejados (por ejemplo, Luminex) facilitan la detección simultánea de anticuerpos contra múltiples antígenos. El o los polipéptidos o polisacáridos capsulares se conjugan con microesferas espectralmente distintas que se mezclan y se incuban con suero. Los anticuerpos unidos a los polisacáridos o polipéptidos en las microesferas recubiertas se detectan mediante el uso de un anticuerpo secundario (por ejemplo, anti-IgG humana de cabra conjugada con R-ficoeritrina).

[427] Un abordaje para evaluar el anticuerpo funcional en el suero es un ensayo opsonofagocítico (OPA) o un ensayo opsonofagocítico concentrado (COPA), que cuantifica solo los anticuerpos que pueden opsonizar las bacterias, lo que lleva a la ingesta y destrucción

de las bacterias. El ensayo estándar utiliza una célula efectora fagocítica humana, una fuente de complemento, bacterias y sueros diluidos. La lectura del ensayo es la titulación del momento final del suero en la que hay una destrucción ≥ 50 % en comparación con las bacterias incubadas con complemento y células humanas solas (Romero-Steiner et ál., 1997). Este OPA destructor también puede multiplejarse mediante el uso de cepas objetivo de patógenos que portan distintos marcadores de resistencia a antibióticos (Kim et ál., 2003). Otro tipo de ensayo opsónico multiplejado es un ensayo no destructivo en el que la absorción por parte de las células efectoras fagocíticas de patógenos encapsulados teñidos con fluorescencia o microesferas fluorescentes conjugadas con polipéptidos o polisacáridos antigénicos de un patógeno objetivo en presencia de sueros diluidos más una fuente de complemento se evalúa mediante citometría de flujo (Martinez et ál., 1999). La actividad opsónica del anticuerpo sérico más el complemento también puede evaluarse al medir la respuesta oxidativa de las células efectoras humanas fagocíticas contra el patógeno ingerido (Munro et ál. 1985; Ojo-Amaize et ál. 1995).

[428] Es posible usar determinados sistemas de modelos *in vivo* para evaluar la protección otorgada por los anticuerpos séricos inducidos por las vacunas de la presente invención. En tales sistemas de protección pasiva, los ratones o ratas se exponen al patógeno más sueros diluidos y se determina la titulación en el momento final de los sueros, que proporciona una protección contra la neumonía, bacteriemia, colonización de órganos o tejidos o mortalidad (Stack et ál. 1998; Saeland et ál. 2000).

[429] En algunas modalidades, la eficacia de la vacunación puede determinarse al analizar uno o más niveles de citocinas mediante estimulación de los linfocitos T de un sujeto después de la vacunación. El o los niveles de citocinas pueden compararse con uno o más niveles de citocinas en el mismo sujeto antes de la vacunación. El aumento de los niveles de una o más citocinas, tal como un aumento de 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más con respecto a los niveles de citocinas previo a la inmunización, indicaría una respuesta mayor a la vacuna. En algunas modalidades, la una o más citoquinas se seleccionan de GM-CSP; IL-1α; IL-1β; IL-2; IL-3; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-10; IL-12; IL-17A, IL-17F u otros miembros de la familia IL-17; IL-22; IL-23; IFN-α; IFN-β; IFN-γ; MIP-1α; MIP-1β; TGF-β; TNFα o TNF-β. En un ejemplo no taxativo, la eficacia de la vacunación puede determinarse al analizar los niveles de IL-17 (particularmente IL-17A) mediante estimulación

de los linfocitos T de un sujeto después de la vacunación. Los niveles de IL-17 pueden compararse con los niveles de IL-17 en el mismo sujeto antes de la vacunación. El aumento de los niveles de IL-17 (por ejemplo, IL-17A), tal como un aumento de 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más, indicaría un aumento de la respuesta a la vacuna.

[430] En algunas modalidades, es posible analizar neutrófilos en presencia de linfocitos T o anticuerpos del paciente para la destrucción neumocócica. El aumento de la destrucción neumocócica, tal como un aumento de 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más, indicaría una respuesta mayor a la vacuna. Por ejemplo, es posible medir la activación de los linfocitos T_H17, donde el aumento de la activación de los linfocitos T_H17, tal como un aumento de 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más, se correlaciona con una respuesta mayor a la vacuna. En otro ejemplo no taxativo, es posible medir la activación de los linfocitos T_H1, donde el aumento de la activación de los linfocitos T_H1, tal como un aumento de 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más, se correlaciona con una respuesta mayor a la vacuna. También es posible medir los niveles de un anticuerpo específico para la vacuna, donde los niveles mayores del anticuerpo específico, tales como 1,5 veces, 2 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces o 100 veces o más, se correlacionan con una mayor eficacia de la vacuna. En determinadas modalidades, se utilizan dos o más de estos ensayos. Por ejemplo, es posible medir los niveles de IL-17 y los niveles de anticuerpos específicos para la vacuna. De manera alternativa, es posible dar seguimiento a marcadores epidemiológicos tales como la incidencia, gravedad o duración de la infección neumocócica en individuos vacunados en comparación con los no vacunados.

[431] La eficacia de la vacuna también puede estudiarse en diversos sistemas modelo, tales como el modelo de exposición de ratón. Por ejemplo, es posible utilizar las cepas BALB/c o C57BL/6 de ratones. Después de administrarle la vacuna de ensayo a un sujeto (como única dosis o múltiples dosis), el experimentador administra una dosis de exposición de *S. pneumoniae*. En algunos casos, una dosis de exposición administrada por vía intranasal es suficiente para provocar la colonización por *S. pneumoniae* (especialmente la colonización nasal) en un animal no vacunado y, en algunos casos, una dosis de exposición administrada por aspiración es suficiente para provocar sepsis y una tasa elevada de letalidad en los

animales no vacunados. En algunos casos, una dosis de exposición administrada a través de inyección intraperitoneal es suficiente para provocar sepsis y una tasa elevada de letalidad en animales no vacunados. En algunos casos, una dosis de exposición administrada a través de inyección intravenosa es suficiente para provocar sepsis y una tasa elevada de letalidad en animales no vacunados. Luego, puede medirse la reducción de la colonización o la reducción de la letalidad en los animales vacunados.

[432] Es posible usar determinados sistemas de modelos *in vivo* para evaluar la protección otorgada por los anticuerpos séricos inducidos por las vacunas de la presente invención. En tales sistemas de protección pasiva, los ratones o ratas se exponen al patógeno más sueros diluidos y se determina la titulación en el momento final de los sueros, que proporciona una protección contra la bacteriemia, colonización de órganos o tejidos o mortalidad (Stack et ál. 1998; Saeland et ál. 2000).

Kits

[433] La presente descripción también proporciona kits para producir un complejo inmunogénico tal como se describe en la presente que es útil para que un investigador adapte un complejo inmunogénico con sus antígenos preferidos, por ejemplo, con fines de investigación para evaluar el efecto de un antígeno o una combinación de antígenos sobre la respuesta inmunitaria. Estos kits pueden prepararse a partir de materiales y reactivos fácilmente disponibles. Por ejemplo, tales kits pueden comprender cualesquiera uno o más de los siguientes materiales: un recipiente que comprende un polisacárido reticulado con una pluralidad de primeras moléculas de afinidad; un recipiente que comprende una molécula de afinidad complementaria que se asocia con la primera molécula de afinidad, donde la molécula de afinidad complementaria se asocia con un antígeno o proteína portadora; un recipiente que comprende un antígeno; un recipiente que comprende una proteína portadora; un recipiente que comprende un antígeno asociado con una molécula de afinidad complementaria; un recipiente que comprende una proteína portadora asociada con una molécula de afinidad complementaria.

[434] En otra modalidad, el kit comprende un recipiente que comprende un polisacárido; un recipiente que comprende una pluralidad de primeras moléculas de afinidad;

y un recipiente que comprende un reactivo de reticulación para reticular las primeras moléculas de afinidad con el polisacárido, por ejemplo, de modo no taxativo, CDAP (tetrafluoroborato de l-ciano-4-dimetilaminopiridinio) y EDC (clorhidrato de l-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida).

[435] En otra modalidad, el kit comprende un recipiente que comprende un antígeno o proteína portadora y un recipiente que comprende una molécula de afinidad complementaria que se asocia con una primera molécula de afinidad. En algunas modalidades, el kit comprende además un medio para unir la molécula de afinidad complementaria al antígeno o la proteína portadora, donde el medio puede ser un reactivo de reticulación o alguna proteína de fusión intermedia.

[436] En algunas modalidades, el kit puede comprender al menos un factor de coestimulación que puede agregarse al polímero. En algunas modalidades, el kit comprende un reactivo de reticulación, por ejemplo, de modo no taxativo, CDAP (tetrafluoroborato de l -ciano-4-dimetilaminopiridinio); EDC (clorhidrato de l-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida); cianoborohidruro de sodio; bromuro de cianógeno; y bicarbonato de amonio/ácido yodoacético, para unir el cofactor al polímero.

[437] Es posible preparar una variedad de kits y componentes para usar en los métodos descritos en la presente, en función del uso previsto del kit, el antígeno objetivo particular y las necesidades del usuario.

Ejemplos

Ejemplo 1: Polisacáridos capsulares de S. pneumoniae

Purificación y preparación

[438] Se conocen en la técnica los métodos para el cultivo de neumococos (por ejemplo, Chase, 1967, Methods of Immunology and Immunochemistry 1:52). También se conocen en la técnica los métodos para la preparación de polisacáridos capsulares neumocócicos (por ejemplo, patente europea n.º EP0497524). Los aislados de serotipos

neumocócicos están disponibles en la ATCC o en la Colección Nacional de Cultivos Tipo gestionada por Public Health England.

[439] *S. pneumoniae* se identifica como diplococos no móviles grampositivos en forma de lanceta que son alfa-hemolíticos en agar sangre. La mayoría de las cepas, pero no todas, están encapsuladas. Los serotipos se diferencian en función del análisis de Neufeld (reacción de extinción) mediante el uso de antisueros específicos (*por ejemplo*, patente estadounidense n.º 5,847,112), aglutinación de látex o tipificación de secuencias de múltiples locus.

[440] Se descongeló un vial congelado que representaba cada uno de los serotipos de *S. pneumoniae* presentes en la vacuna MAPS y se utilizó para generar un cultivo de siembra en un medio de crecimiento apropiado previamente esterilizado. El cultivo de siembra se cultivó con control de temperatura y pH. El cultivo de siembra se transfirió a un fermentador de producción que contenía medio de crecimiento previamente esterilizado. El cultivo de producción se cultivó con control de temperatura, pH y velocidad de agitación. El proceso de cultivo se finalizó con la adición de un agente inactivante con temperatura controlada.

[441] El proceso de purificación se inició mediante el retiro de los desechos celulares mediante el uso de una combinación de centrifugación y filtración. Se filtró el material, seguido por fraccionamiento a base de solvente para retirar las impurezas y recuperar el PS.

Especificaciones

[442] Todas las especificaciones de PS de la Tabla 1 se obtuvieron de la Farmacopea Europea 9,0 Tabla 0966.-1, a excepción del tamaño molecular y el serotipo 6A, que se basan en el certificado de análisis del fabricante.

Tabla 1. Ejemplos de especificaciones de polisacáridos (PS)

Tipo molecular †	**Proteína**	**Ácidos nucleicos**	**Nitrógeno total**	**Fósforo**	**Tamaño molecular (K_D)**		**Ácidos urónicos**	**Hexosaminas**	**Metilpentosas**	**Grupos O-acetilo**
					‡	**§**				

1	≤ 2	≤ 2	3,5-6	0-1,5	≤ 0,15		≥ 45			≥ 1,8
2	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 15		≥ 38	
3	≤ 5	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 40			
4	≤ 3	≤ 2	4-6	0-1,5	≤ 0,15			≥ 40		
5	≤ 7,5	≤ 2	2,5-6,0	≤ 2		≤ 0,60	≥ 12	≥ 20		
6A	≤ 1,5	≤ 1,5	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	
6B	≤ 2	≤ 2	0-2	2,5-5,0		≤ 0,50			≥ 15	
7F	≤ 5	≤ 2	1,5-4,0	0-1,0	≤ 0,20				≥ 13	
8	≤ 2	≤ 2	0-1	0-1,0	≤ 0,15		≥ 25			
9N	≤ 2	≤ 1	2,2-4	0-1,0	≤ 0,20		≥ 20	≥ 28		

9V	≤ 2	≤ 2	0,5-3	0-1,0		≤ 0,45	≥ 15	≥ 13		
10A	≤ 7	≤ 2	0,5-3,5	1,5-3,5		≤ 0,65		≥ 12		
11A	≤ 3	≤ 2	0-2,5	2,0-5,0		≤ 0,40				≥ 9
12F	≤ 3	≤ 2	3-5	0-1,0	≤ 0,25			≥ 25		
14	≤ 5	≤ 2	1,5-4	0-1,0	≤ 0,30			≥ 20		
15B	≤ 3	≤ 2	1-3	2,0-4,5		≤ 0,55		≥ 15		
17F	≤ 2	≤ 2	0-1,5	0-3,5		≤ 0,45			≥ 20	
18C	≤ 3	≤ 2	0-1	2,4-4,9	≤ 0,15				≥ 14	
19A	≤ 2	≤ 2	0,6-3,5	3,0-7,0	≤ 0,45			≥ 12	≥ 20	
19F	≤ 3	≤ 2	1,4-3,5	3,0-5,5	≤ 0,20			≥ 12,5	≥ 20	

20	≤ 2	≤ 2	0,5-2,5	1,5-4,0		≤ 0,60		≥ 12		
22F	≤ 2	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,55	≥ 15		≥ 25	
23F	≤ 2	≤ 2	0-1	3,0-4,5	≤ 0,15				≥ 37	
33F	≤ 2,5	≤ 2	0-2	0-1,0		≤ 0,50				

Los valores mostrados son contenidos porcentuales de los componentes de PS monovalente a granel.

† Los distintos tipos se indican mediante el uso de la nomenclatura danesa.

‡ Agarosa reticulada para cromatografía R.

§ Agarosa reticulada para cromatografía R1.

Ejemplo 2: Preparación de la proteína de fusión CP1

Construcción de vectores

[443] La proteína de fusión CP1 comprende la parte de unión a biotina de la rizavidina que abarca los aminoácidos 45 a 179 de la proteína de longitud completa codificada en el genoma. No se incorporaron las secuencias señal previstas (aminoácidos 1-44) de rizavidina. Para optimizar el nivel de expresión de CP1 en *E. coli*, la secuencia génica que codifica el polipéptido de rizavidina (aminoácidos 45-179; SEQ ID NO:2) se rediseñó mediante el uso de codones de expresión preferidos de *E. coli*, se sintetizó y se clonó en el plásmido pET24a(+). Este gen sintético de rizavidina se denominó Rhavi.

[444] Para construir CP1, una secuencia de ADN que codifica una región enlazadora flexible que consiste en siete aminoácidos (GGGGSSS; SEQ ID NO:3) se insertó directamente en el extremo 3’ del gen Rhavi sintético para proporcionar la separación de Rhavi y promover el plegamiento adecuado de la proteína de fusión posterior. Los genes que codifican las partes deseadas de la proteína SP1500 y SP0785 (sin incluir las secuencias señal previstas; secuencias de ácido nucleico SEQ ID NO:7 y SEQ ID NO:8, respectivamente) se sintetizaron y se insertaron en el vector de expresión de Rhavi justo más allá de la región enlazadora. Tres aminoácidos residuales (AAA) de un sitio de restricción Not I de pET24a(+) separan SP1500 y SP0785, y puede hacerse referencia a estos como el segundo enlazador de CP1.

[445] En la Figura 2 se muestra un esquema de la proteína de fusión CP1. Se muestra en la Figura 4 la construcción del plásmido pET24a(+)-CP1 y en la Tabla 2 el mapa de características. La secuencia de ADN que codifica la proteína de fusión CP1 (Rhavi-GGGGSSS-SP1500-AAA-SP0785) se clonó en el vector pET-24a(+) mediante el uso de los sitios de restricción NdeI y XhoI. Se insertaron codones de terminación en el extremo 3’ de la construcción de ADN de CP1. Luego de completarse la clonación, se realizó la secuenciación del ADN para confirmar la presencia, orientación y secuencia de la construcción de ADN de CP1 insertada en el vector CP1/pET-24a(+).

Tabla 2. Mapa de características

Nombre	**Inicio [bp]**	**Fin [bp]**	**Dirección**
Inserción	2613	4922	Directa
ROP	247	59	Inversa
lacI	2138	1059	Inversa
P_T7_Inducible	2528	2569	Directa
LacO1	2549	2569	Directa
His	4923	4943	Directa
Term_T7	4951	5079	Directa
Ori_f1	5091	5546	Directa
Kanamicina-r	6400	5639	Inversa
Ori_ColE1	6619	7069	Directa

bp: par de bases; His: etiqueta de histidina; Laci: inhibidor del operón de lactosa r; LacO1: operador de lactosa; Ori_ColE1: origen de replicación de colicina E1; Ori_f1: origen de

replicación del fago F1; Term_T7: terminador T7; ROP: represor del cebador.

Establecimiento del banco de células maestro (MCB)

[446] Para generar el banco de células de investigación (RCB), el vector CP1/pET-24a(+) se transformó en una cepa de expresión de *E. coli*.

[447] Las células de *E. coli* transformadas se sembraron en placas de cultivo que contenían kanamicina. Se seleccionó una única colonia de la placa y se usó para inocular en medio líquido en un matraz agitador. Los matraces se colocaron en un agitador incubador para cultivo durante la noche y se cultivaron hasta la OD deseada. Luego, el cultivo bacteriano se mezcló con una solución de glicerol. La solución mezclada se dividió en alícuotas en viales para preparar RCB.

[448] Para generar el MCB, se inoculó el RCB en medio líquido en matraces agitadores y se cultivó hasta la OD deseada. El cultivo bacteriano se llevó luego a glicerol al 15 %, se mezcló y se dividió en alícuotas en viales. Luego, los viales de MCB se colocaron a -80 ºC (-70 ºC a -90 ºC) y los viales seleccionados se tomaron para realizar evaluaciones de garantía de calidad.

Vista general del proceso de fabricación

[449] La proteína de fusión CP1 se expresó en *E. coli*. La proteína de fusión CP1 expresada se liberó de las células de *E. coli* y se purificó en una serie de etapas cromatográficas y de filtración. La siguiente sección detalla el proceso de fabricación de CP1 a escala de cultivo de 300 L.

[450] En resumen, el proceso se inició al descongelar e inocular las células de un vial de MCB en el medio celular. La expansión celular inicial se llevó a cabo en un matraz y luego el cultivo bacteriano se transfirió a un fermentador de 300 L.

[451] Las bacterias se recogieron mediante centrifugado. La pasta celular recuperada se resuspendió en un amortiguador de lisis y se fluidizó con un microfluidizador. La proteína

de fusión de CP1 a granel en el lisado celular fluidizado se purificó mediante las etapas de precipitación y cromatografía. La corriente de proceso final fue concentración e intercambio de amortiguadores en Tris 20 mM, NaCl 150 mM a pH 8,0 ± 0,1 a través de membranas de ultrafiltración. Por último, la proteína de fusión CP1 se filtró en 0,22 μm inmediatamente antes de embotellarla y se almacenó a -80 ºC.

[452] Ninguna materia prima contenía componentes de origen animal o humano. Para una descripción de la célula, ver lo que antecede.

Proceso anterior

[453] En la Figura 5 se proporciona un diagrama de flujo del proceso anterior para CP1 y a continuación se detallan las etapas individuales.

[454] El cultivo celular utilizó medios y componentes definidos químicamente según la etapa de fabricación. Los medios utilizados fueron medios celulares, medios de producción, medios de alimentación 1 y medios de alimentación 2. Estos medios se utilizaron en la expansión del inóculo, cultivo de producción y alimentación, respectivamente.

Etapa 1 - 1: Descongelamiento de las células

Se preparó un medio celular suficiente y se transfirió a un matraz de cultivo apropiado, y luego se descongela el MCB congelado.

Etapa 1 - 2: Expansión del matraz

Se inoculó MCB descongelado y se cultivó en un matraz de 2,5 L. El cultivo celular se controló mediante un espectrofotómetro a OD600.

Etapa 1 - 3: Cultivo de producción

El cultivo de producción se ejecutó en modo de alimentación por lotes. Para respaldar la generación del producto y prolongar el plazo de producción del cultivo celular, se agregaron

los medios de alimentación 1 y alimentación 2 después del cultivo celular apropiado. Luego de que la temperatura del fermentador alcanza el punto fijo, se agregó β-D-1-tiogalactopiranósido de isopropilo para inducir la expresión de la proteína de fusión CP1.

Después de aproximadamente 18 horas desde la inducción, se inició la cosecha mediante centrifugado.

Etapa 1 - 4: Cosecha

El cultivo bacteriano se recogió mediante centrifugado de flujo continuo.

Etapa 1 - 5: Lisis y aclaración celular

La pasta celular recuperada se resuspendió en un amortiguador de lisis y se fluidizó con un microfluidizador. El lisado celular fluidizado, incluida la proteína de fusión CP1 a granel, se centrifugó y se recuperó el sobrenadante.

Proceso posterior

[455] Después de la cosecha y la lisis celular, la proteína de fusión CP1 se purificó a través de varias etapas de cromatografía. En la Figura 6 se proporciona un diagrama de flujo del proceso de purificación de CP1. A continuación se muestran los detalles de las etapas individuales.

Etapa 2 - 1: Precipitado de sulfato de amonio/centrifugado y filtración

Se agregó una solución de sulfato de amonio al lisado aclarado y se ajustó a una concentración final de 0,8 M. Después de mezclar a temperatura ambiente, el lisado aclarado se centrifugó con sulfato de amonio y se recuperó el sobrenadante. El sobrenadante recuperado se filtró a través de un filtro de 0,22 μm y se recogió en un recipiente apropiado.

Etapa 2 - 2: Cromatografía de interacción hidrofóbica

El propósito de esta etapa es retirar los contaminantes relacionados con el proceso. La proteína de fusión CP1 unida a la resina se lavó con amortiguador de sulfato de amonio de concentración elevada y luego se eluyó con amortiguador de elución (la concentración de NaCl en el amortiguador se redujo gradualmente). Se llevó a cabo un análisis de electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) con cada fracción para confirmar que contenía la proteína de fusión CP1.

Etapa 2 - 3: Filtración/concentración de la filtración de flujo tangencial

La agrupación de elución se concentró y luego se intercambió el amortiguador con múltiples volúmenes de solución salina amortiguada con Tris mediante el uso de una membrana de filtración de 30 kDa. El retenido de la filtración de flujo tangencial (TFF) filtrado se filtró a través de un filtro de 0,22 μm.

Etapa 2 - 4: Cromatografía de intercambio aniónico

El propósito de esta etapa es retirar los contaminantes relacionados con el proceso. La proteína de fusión CP1 unida a la resina se lavó con amortiguador de lavado de NaCl y luego se eluyó con amortiguador de elución de NaCl (la concentración de NaCl en el amortiguador se incrementó gradualmente). Se llevó a cabo un análisis SDS-PAGE con cada fracción para confirmar que contenía la proteína de fusión CP1.

Etapa 2 - 5: Cromatografía de tipo 1

El propósito de esta etapa es retirar adicionalmente los contaminantes relacionados con el proceso. La proteína de fusión CP1 unida a la resina se lavó con amortiguador de lavado de fosfato y luego se eluyó con amortiguador de elución de fosfato (la concentración de fosfato en el amortiguador se incrementó gradualmente). Se llevó a cabo un análisis SDS-PAGE con cada fracción para confirmar que contenía la proteína de fusión CP1.

Etapa 2 - 6: Formulación de TFF

La agrupación de la fracción de cromatografía de tipo 1 se concentró y luego se

intercambió el amortiguador con múltiples volúmenes de amortiguador de formulación (Tris 20 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH 8,0 ± 0,1) mediante el uso de una membrana de filtración de 30 kDa. La proteína de fusión CP1 formulada se filtró a través de un filtro de 0,22 μm.

Sistema de cierre del recipiente

[456] La proteína de fusión CP1 se almacenó a -80 ºC (-70 ºC a -90 ºC) en botellas de tereftalato de polietileno estériles.

Ejemplo 3: Preparación de complejos inmunogénicos de MAPS

Visión general

[457] La plataforma MAPS utiliza la unión no covalente de afinidad elevada (constante de disociación

[KD] ≈10^{-15}M) entre biotina y rizavidina, una proteína de unión a biotina que no tiene una homología prevista significativa con proteínas humanas. La rizavidina, una proteína dimérica de origen natural de la familia de las proteínas avidina, se descubrió por primera vez en *Rhizobium etli*, una bacteria simbiótica del frijol común. La rizavidina tiene solamente un 22 % de identidad de aminoácidos con la avidina de pollo, una proteína que se halla comúnmente en los huevos, pero con una conservación elevada de los residuos de aminoácidos implicados en la unión de biotina. No se observó ninguna reactividad cruzada con rizavidina en muestras de suero humano obtenidas de sujetos expuestos a avidina [Helppolainen et ál., 2007], lo que sugiere que los anticuerpos de rizavidina pueden no tener una reacción cruzada con la avidina de pollo. Los conjugados de biotina se han utilizado en varias aplicaciones clínicas sin ningún evento adverso informado [Buller et ál., 2014; Paty et ál., 2010; Lazzeri et ál., 2004]. La biotinilación del proceso de formación de complejos inmunogénicos de PS y MAPS en MAPS24 se optimizó para mostrar de manera congruente que no hay biotina libre, mediante lo cual se reduce el potencial de generar anticuerpos anti-biotina.

[458] Los candidatos a vacuna de MAPS comprenden proteínas de fusión de rizavidina construidas genéticamente, o un dominio de unión a biotina o fragmento de unión a biotina de

este, y los antígenos proteicos de interés, que luego forman complejos con PS biotinilado de interés, lo que lleva a un ensamblaje específico en complejos inmunogénicos macromoleculares integrados que, cuando son procesados por el sistema inmunitario, dan como resultado la activación de respuestas inmunitarias protectoras de linfocitos B y T, tal como se muestra esquemáticamente en la Figura 1.

[459] MAPS24 es una vacuna antineumocócica candidata novedosa basada en la plataforma privada MAPS. MAPS24 es una vacuna de MAPS multivalente que contiene 24 polisacáridos capsulares neumocócicos de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F , 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1. MAPS15 es una vacuna de MAPS multivalente que contiene 15 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1. MAPS9 es una vacuna de MAPS multivalente que contiene 9 PS capsulares neumocócicos de los serotipos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B, biotinilados de forma individual y en complejo con la proteína de fusión CP1. CP1 comprende una construcción de fusión genética de rizavidina truncada y 2 proteínas neumocócicas (SP1500 y SP0785) unidas a través de enlazadores, tal como se muestra en la Figura 2. Ninguna vacuna disponible contiene esta combinación única de PS y antígenos polipeptídicos que pueden provocar una respuesta inmunitaria contra esta amplia gama de serotipos neumocócicos.

Ensamblaje de complejos inmunogénicos de MAPS

[460] El fármaco (complejo inmunogénico de MAPS) comprende la proteína de fusión CP1 y PS. Dado que el PS está biotinilado y la proteína de fusión CP1 tiene un dominio de unión a biotina de rizavidina, están unidos a través de la interacción de biotina-rizavidina de afinidad elevada. La formación de complejos inmunogénicos de MAPS se llevó a cabo de manera individual para cada serotipo de PS.

[461] El complejo inmunogénico de MAPS se preparó a partir de 2 intermedios clave: PS de 24, 15 o 9 serotipos de *S. pneumoniae* y la proteína de fusión CP1 de rizavidina. El PS se activó mediante la creación de un éster de cianato y luego se biotiniló. El PS biotinilado se mezcló con la proteína de fusión CP1 para crear un complejo inmunogénico de MAPS, que

está unido a través de la interacción de biotina-rizavidina de afinidad elevada.

[462] El complejo inmunogénico de MAPS se formuló con cloruro de sodio 150 mM y amortiguador tensioactivo, luego se filtró con 0,2 μm inmediatamente antes del embotellado y se almacenó entre 2 ºC y 8 ºC. Este complejo inmunogénico de MAPS formulado se denomina sustancia farmacológica de MAPS.

[463] Ninguna materia prima contenía componentes de origen animal o humano.

[464] En la Figura 7 se proporciona un diagrama de flujo del proceso de formación de complejos de MAPS y a continuación se detallan las etapas individuales.

Etapa 1: Limpieza del polisacárido

[465] El propósito de esta etapa es retirar los residuos del proceso. El PS disuelto se purificó mediante filtración y luego se intercambió con múltiples volúmenes de agua para inyección, seguido por ultrafiltración para concentrar el PS. El PS limpio se filtró a través de una membrana de filtro de 0,22 μm.

Etapa 2: Biotinilación y purificación de los polisacáridos

[466] El grupo hidroxilo del PS se activó con un tetrafluoroborato de 1-ciano-4-dimetilamino-piridinio (CDAP) para crear un cianoéster muy activo. Los cianoésteres se hicieron reaccionar con amina-PEG3-biotina y los cianoésteres sin reaccionar se taparon con glicina. El PS biotinilado se intercambió con amortiguador en PBS 1 mM con el fin de retirar la amina-PEG3-biotina, glicina, residuos y CDAP sin reaccionar. Después del intercambio de amortiguador, el PS biotinilado se filtró con un filtro de 0,22 μm.

Etapa 3: Formación de complejos inmunogénicos de MAPS

[467] El PS biotinilado se mezcló con la proteína de fusión CP1 con el fin de crear un complejo inmunogénico de MAPS, que está unido a través de una interacción de biotina-rizavidina de afinidad elevada. El complejo inmunogénico de MAPS se purificó para retirar la

proteína y PS sin complejo mediante el uso de una membrana de filtración. Después de la purificación, el complejo inmunogénico de MAPS se filtró con un filtro de 0,22 μm y se almacenó entre 2 ºC y 8 ºC.

Especificaciones

[468] Se indican en la Tabla 3 los ejemplos de especificaciones de complejo inmunogénico de MAPS/sustancia farmacéutica de MAPS.

Tabla 3. Ejemplos de especificaciones de sustancias farmacológicas de MAPS

Serotipo (1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F)	
Atributo de calidad	**Criterios de aceptación**
Apariencia	Transparente, incoloro, sin partículas
pH	5 - 7,5
Identidad de PS	Positivo
Concentración de PS	> 0,25 mg/mL
Concentración de proteína	FIO
Proteína libre	FIO
PS libre	< 30 %
Endotoxina	< $1{,}25 \times 10^{-2}$ EU/µg PS
Carga biológica	≤ 1 CFU/mL

FIO: solo para información; MAPS: sistema presentador de antígenos múltiples; PS: polisacárido.

Ejemplo 4: vacunas MAPS24, MAPS15 y MAPS9

Producto farmacológico

[469] MAPS24 es una vacuna de MAPS 24-valente que comprende 24 tipos de complejos inmunogénicos de MAPS. Cada tipo de complejo comprende polisacáridos de uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A,

19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*. En ejemplos de formulaciones, se formula una vacuna MAPS24 de forma tal que cada dosis de 0,5 mL de producto farmacológico de MAPS24 comprenda 1, 2 o 5 µg de cada PS (de cada uno de los serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae*) contribuidos por cada especie de complejo inmunogénico de MAPS. MAPS24 se formuló para la administración IM con adyuvante de fosfato de aluminio. La cantidad total de aluminio por dosis fue de 0,625 mg, que está por debajo de la dosis máxima recomendada por FDA/OMS de 0,85 mg a 1,25 mg. Esta solución formulada presentó un pH de alrededor de 5,8. Se considera aceptable un intervalo de pH de 5,3-6,3. MAPS15 y MAPS9 son vacunas MAPS 15-valentes y 9-valentes, respectivamente. Se formularon ejemplos de vacunas MAPS15 y MAP9 de la misma manera que MAPS24 con el serotipo de PS de *S. pneumoniae* adecuado como en los complejos inmunogénicos de MAPS. Los ejemplos de vacunas MAPS15 comprendían 1, 2 o 5 µg de cada serotipo de PS 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F de *S. pneumoniae* como en los complejos inmunogénicos de MAPS. El ejemplo de MAPS9 comprendía 1, 2 o 5 µg de cada serotipo 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F y 20B de *S. pneumoniae* como en los complejos inmunogénicos de MAPS.

Proceso de fabricación de vacunas

[470] Los productos farmacológicos MAPS24, MAPS15 y MAPS9 se formularon a través de la mezcla de las sustancias farmacológicas de MAPS 24, 15 o 9, a través de la mezcla de excipientes y amortiguadores, mediante filtración a través de un filtro estéril, al agregar fosfato de aluminio esterilizado en autoclave y mediante almacenamiento en viales de vidrio entre 2 ºC y 8 ºC. Los ejemplos de procesos de fabricación se muestran en el Panel A y el Panel B de la Figura 8. Las especificaciones del producto farmacológico se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4. Ejemplos de especificaciones de productos farmacológicos (por PS)

Atributo de calidad	**Especificaciones de dosis de 1 µg**	**Especificaciones de dosis de 2 µg**	**Especificaciones de dosis de 5 µg**
Apariencia	Suspensión gris/blanca	Suspensión gris/blanca	Suspensión gris/blanca

	homogénea	homogénea	homogénea
pH	5,3 - 6,3	5,3 - 6,3	5,3 - 6,3
Identidad de PS	Positivo para cada uno de los 24 serotipos	Positivo para cada uno de los 24 serotipos	Positivo para cada uno de los 24 serotipos
Conc. de PS	2,0 ± 0,6 µg/mL	4,0 ± 1,2 µg/mL	10,0 ± 3,0 µg/mL
Conc. de proteína total	Resultado del informe	Resultado del informe	Resultado del informe
Contenido de aluminio	1,25 ± 0,25 mg/mL	1,25 ± 0,25 mg/mL	1,25 ± 0,25 mg/mL
Osmolalidad	200 - 400 mOsm/kg	200 - 400 mOsm/kg	200 - 400 mOsm/kg
Volumen de extraíble	> 0,5 mL	> 0,5 mL	> 0,5 mL
Endotoxina	< 40 EU/dosis	< 40 EU/dosis	< 40 EU/dosis
Esterilidad	Estéril	Estéril	Estéril

Conc.: concentración; PS: polisacárido.

Ejemplo 5: Inmunogenicidad de las vacunas neumocócicas multivalentes

Estudio 1: Evaluación de las titulaciones de anticuerpos de PS específicos para el serotipo después de la inmunización con el producto farmacológico de MAPS 24-valente y 15-valente

Métodos

[471] Los complejos inmunogénicos de MAPS se ensamblaron mediante la combinación de polisacárido biotinilado con la proteína de fusión CP1 en presencia de Tris 20 mM, pH 8,0, cloruro de sodio 150 mM e incubación en condiciones de agitación a temperatura ambiente durante 16 ± 4 horas. Los agregados formados durante la reacción se retiraron mediante filtración a través de un filtro de 1,2 µm. Después, los complejos inmunogénicos de MAPS se purificaron mediante diafiltración en cloruro de sodio 150 mM y se esterilizaron mediante filtración con un filtro de 0,2 µm.

[472] Los complejos inmunogénicos de MAPS individuales se combinaron para crear

material de partida con la dosis humana completa (2,2 µg de cada PS por dosis) para el producto farmacológico 24-valente (MAPS24) y 15-valente (MAPS15). Se agregaron 1,25 mg/ml (en función del contenido de aluminio elemental) de adyuvante, p-$Al(OH)_3$ o $AlPO_4$ a estas mezclas de complejos inmunogénicos de MAPS (24v o 15v) en amortiguador de formulación y se incubaron con rotación de un extremo a otro durante 18 horas a 4ºC para permitir que los complejos inmunogénicos de MAPS se adsorbieran sobre los adyuvantes.

[473] Se prepararon seis formulaciones a la dosis humana completa mediante el uso de monovalentes MAPS 24-valentes y 15-valentes. Estos incluyen: MAPS24 sin adyuvante (Grupo A), MAPS24 con adyuvante p-$Al(OH)_3$ (Grupo B), MAPS24 con adyuvante $AlPO_4$ (Grupo C), MAPS15 sin adyuvante (Grupo E), MAPS15 con adyuvante p-Al $(OH)_3$ (Grupo F) y MAPS15 con adyuvante $AlPO_4$ (Grupo G). Se utilizó Prevnar 13 (Grupo D) como control en este estudio. Antes del inicio del estudio, los Grupos A-G que anteceden se diluyeron a 1/10 de la dosis humana (0,22 µg de cada PS por dosis excepto PS 6B, 0,44 µg de PS por dosis) con amortiguadores de dilución apropiados.

[474] Se prepararon seis formulaciones a la dosis humana completa mediante el uso de monovalentes MAPS 24-valentes y 15-valentes. Estos incluyen: MAPS24 sin adyuvante (Grupo A), MAPS24 con adyuvante p-$Al(OH)_3$ (Grupo B), MAPS24 con adyuvante $AlPO_4$ (Grupo C), MAPS15 sin adyuvante (Grupo E), MAPS15 con adyuvante p-Al $(OH)_3$ (Grupo F) y MAPS15 con adyuvante $AlPO_4$ (Grupo G). Se utilizó Prevnar 13 (Grupo D) como control en este estudio. Antes del inicio del estudio, los Grupos A-G que anteceden se diluyeron a 1/10 de la dosis humana (0,22 µg de cada PS por dosis excepto PS 6B en Prevnar 13 con 0,44 µg de PS por dosis) con amortiguadores de dilución apropiados (Tabla 5).

Tabla 5. Diluciones para crear las dosis utilizadas en el estudio

Grupos	Antígeno	PS/Dosis	Proteína/Dosis	Adyuvante
A	MAPS24, sin adyuvante	0,22 µg cada uno	20,2 µg	NC
B	MAPS24, P-$Al(OH)_3$	0,22 µg cada uno	20,2 µg	P-$Al(OH)_3$
C	MAPS24, $AlPO_4$	0,22 µg cada uno	20,2 µg	$AlPO_4$
D	Prevnar 13 (Pfizer)	0,22 µg cada uno (0,44 µg 6B)	3,4 µg	$AlPO_4$
E	MAPS15, sin adyuvante	0,22 µg cada uno	13,3 µg	NC

F	MAPS15, P-Al$(OH)_3$	0,22 µg cada uno	13,3 µg	P-Al$(OH)_3$
G	MAPS15, $AlPO_4$	0,22 µg cada uno	13,3 µg	$AlPO_4$

NC, no corresponde

Protocolo de inmunización de conejos

[475] Tal como se resume en la Tabla 6, se inmunizaron conejos blancos de Nueva Zelanda (NZW) (AFV1110-1162) por vía intramuscular en un único sitio (en el muslo; 0,5 mL/sitio) al día 0 y en el otro muslo al día 14 con una décima parte de la dosis humana (0,22 µg) de cada PS para el Grupo A-C, MAPS24; Grupo E-G, MAPS15 y Grupo D, Prevnar 13 (excepto para PS 6B, 0,44 µg de PS por dosis). Los sueros se recogieron antes de la primera inmunización (denominada P0), la segunda inmunización (denominada P1) y dos semanas después de la última inmunización al día 28 (denominada P2).

Tabla 6. Grupos de estudio de inmunización de conejos

Grupo	**Antígeno**	**Dosis**	**N.º conejo**	**Conejos**	**Vol. de vacuna**	**Vía de admin.**	**Cronograma de inmunización**	**Recolección de sueros**
A	MAPS24, sin adyuvante	1/10 (0,22 µg)	1100-1108	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28
B	MAPS24, P-Al$(OH)_3$	1/10 (0,22 µg)	1109-1117	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28
C	MAPS24, $AlPO_4$	1/10 (0,22 µg)	1118-1126	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28
D	Prevnar 13 (Pfizer)	1/10 *(0,22 µg)	1127-1135	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28
E	MAPS15,	1/10	1136-	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28

	sin adyuvante	(0,22 µg)	1144					
F	MAPS15, P-Al$(OH)_3$	1/10 (0,22 µg)	1145-1153	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28
G	MAPS15, $AlPO_4$	1/10 (0,22 µg)	1154-1162	9	0,5 mL	IM	0, 14	0, 14, 28

*La dosis de 6B fue de 0,44 µg para 1/10 de la dosis humana.

Inmunogenicidad: Evaluación de la titulación de anticuerpos polisacáridos específicos para el serotipo

[476] Para evaluar las titulaciones de anticuerpos polisacáridos específicos para el serotipo en conejos inmunizados, se llevó a cabo un inmunoensayo de Meso Scale Discovery (MSD) electroquimioluminiscente con placas U-plex recubiertas con polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae* (PnPS) (serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 9N, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F y 33F). El suero estándar 13v existente (BCH14) y el suero de control interno 13v (BCH13) se enriquecieron con antisueros específicos 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20A, 22F y 33F para generar BCH14 modificado y BCH13 modificado, respectivamente (para facilitar la cuantificación de los serotipos en los conejos inmunizados con la vacuna MAPS). En resumen, se crearon diluciones en serie de 5 veces comenzando con una dilución 1:200 para el BCH14 modificado con PBS-T, BSA al 1 % y 5 µg/mL de CWPS. El BCH13 modificado (suero de control interno) y las muestras de ensayo experimentales se diluyeron 1000 veces, 5000 veces y 25 000 veces con PBS-T, BSA al 1 % y 5 µg/mL de CWPS, respectivamente. Las placas se lavaron con 1X PBS-T antes de agregar el estándar de referencia, el suero de control y los sueros de ensayo experimentales. Después de incubarlas a temperatura ambiente durante una hora, las placas se lavaron con PBS-T y se agregó anticuerpo secundario anti-conejo conjugado con SULFO. Las placas se lavaron con PBS-T, se agregó amortiguador de lectura 1X y las placas se leyeron mediante el uso de un MSD Meso QuickPlex SQ 120 Modelo n.º 1300.

[477] Se usaron sueros de conejo inmunizados con Prevnar 13 como control en este estudio.

Resultados y conclusión

[478] Los resultados se muestran en las Figuras 9-13. En general, se observaron respuestas de anticuerpos polisacáridos específicos para el serotipo equivalentes o superiores en los grupos que recibieron formulaciones de MAPS 24-valentes o 15-valentes tanto en P1 como en P2 en comparación con el grupo de Prevnar 13 (representado como la línea punteada con la relación de GMT de 1 en las Figuras 9-12). En general, se observaron titulaciones más elevadas en los grupos sin adyuvante y con adyuvante $AlPO_4$, en comparación con los grupos con adyuvante p-Al $(OH)_3$ para todos los serotipos.

[479] En las Figuras 9-12, los grupos de la formulación de MAPS 24-valentes o 15-valentes se compararon con el grupo de Prevnar 13 (línea punteada con la relación de GMT de 1). Si la relación de GMT > 1, entonces la titulación de anti-PS para los grupos de formulación de MAPS es mayor. Si la relación de GMT < 1, entonces la titulación de anti-PS para los grupos de formulación de MAPS es menor.

[480] En la Figura 13, la titulación de anticuerpos contra PS de un serotipo individual representativo de *S. pneumoniae* (se muestra: serotipo 1) en grupos de formulación de MAPS 24-valentes o 15-valentes se comparó con la titulación contra el PS correspondiente en el grupo de Prevnar 13.

Estudio 2: Evaluación de las titulaciones de anticuerpos de PS específicos para el serotipo después de la inmunización con el producto farmacológico de MAPS 24-valente en comparación con PCV13

[481] Se llevó a cabo un estudio farmacodinámico *in vivo* para evaluar el perfil de inmunogenicidad de MAPS24 en comparación con PCV13 a una décima parte de la dosis humana de PCV13 en conejos. La sustancia de ensayo evaluada fue MAPS24 formulada con adyuvante $AlPO_4$. La vacuna de ensayo MAPS24 utilizada en el estudio de farmacología no clínica contenía 2,2 µg de cada PS por dosis, correspondiente a la cantidad de cada PS hallada

en una dosis de PCV13 (excepto para 6B, 4,4 µg en PCV13). MAPS24 y PCV13 se diluyeron a una décima parte (0,22 µg de cada PS, excepto 6B, 0,44 µg en PCV13) en amortiguador, antes de la administración (0,5 mL/dosis) en conejos. En general, se observó una respuesta inmunitaria mayor con el grupo de MAPS24 en comparación con el grupo de PCV13 para la mayoría de los serotipos comunes (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F), como se muestra en la Figura 14. Además, se observó una respuesta inmunitaria potente con el grupo de MAPS24 para otros serotipos (2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F y 33F), como se muestra en la Figura 15.

[482] Ver el Estudio 1 que antecede para conocer los métodos detallados.

Ejemplo 6: Inmunogenicidad y protección contra la colonización

Estudio 1: Respuestas inmunogénicas y efecto protector de MAPS 12V y 6V con complejos inmunogénicos sobre CP1

[483] Se llevó a cabo un estudio farmacodinámico para evaluar si los complejos inmunogénicos de MAPS con CP1 inducían respuestas de T_H17 y un efecto protector contra una cepa de neumococos. En este estudio, se evaluó MAPS 12-valente con CP1 (12V MAPS CP1; serotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F y 23F) y MAPS 6-valente con CP1 (6V MAPS CP1; serotipos 1, 3, 4, 5, 14 y 23F). También se evaluó un MAPS 6-valente con una proteína de fusión alternativa (6V MAPS CP2a) y una vacuna de *S. pneumoniae* de células enteras inactivadas (WCB). Se usó el serotipo 6B de *S. pneumoniae* en los estudios de exposición en ratones ya que el serotipo se excluyó de los complejos inmunogénicos de MAPS.

[484] Las respuestas de T_H17 se evaluaron después de tres inmunizaciones. Se tomaron muestras de sangre periférica 2 semanas después de la última inmunización para la estimulación *ex vivo* en presencia de los antígenos como estimulantes. Luego se evaluó la cantidad de interleucina 17A (IL-17A) secretada en el medio después de 6 días mediante ELISA. De una a 2 semanas después de la toma, los ratones se expusieron a 10^7 unidades formadoras de colonias (CFU) de neumococos de tipo 6B (cepa 603). Se llevó a cabo un lavado nasofaríngeo para cada ratón 10 días después de la infección y se calcularon las CFU de neumococos en función del crecimiento en agar sangre.

[485] La inmunización de 12V MAPS CP1 y 6V MAPS CP1 indujo una respuesta de T_H17 que se detectó mediante estimulación con antígeno de células completas neumocócicas (WCA), así como proteínas SP1500 y SP0785, tal como se muestra en la Figura 16. Curiosamente, como se muestra en la Figura 17, se demostró una protección significativa de la colonización nasofaríngea con un serotipo 6B de *S. pneumoniae*, un serotipo que no está incorporado en el componente PS del MAPS multivalente con CP1, lo que sugiere que la protección está mediada por una respuesta inmunitaria dirigida a CP1.

Estudio 2: Respuestas inmunogénicas y efecto protector de MAPS24 con complejos inmunogénicos sobre CP1

[486] Se llevó a cabo un estudio farmacodinámico para ver si MAPS24 induce una respuesta de Th17 a CP1 y un efecto protector contra una cepa neumocócica. Los ratones se inmunizaron con un ejemplo de formulación de una vacuna MAPS 24-valente (MAPS24) con adyuvante (MAPS24: serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F) o con un ejemplo de formulación de una vacuna MAPS 23-valente (MAPS23) que carece del serotipo de exposición (serotipo 6B de *S. pneumoniae*) con adyuvante (MAPS23: serotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20B, 22F, 23F y 33F) . Los ratones se inmunizaron con adyuvante solo como control.

[487] Las respuestas de Th17 se evaluaron después de dos inmunizaciones. Los esplenocitos o sangre periférica recogidos 2 semanas después de la última inmunización se sometieron a estimulación *ex vivo* en presencia de proteínas SP1500 y SP0785 fusionadas de CP1 como estimulante. La cantidad de interleucina 17A (IL-17A) secretada en el medio se evaluó de 3 a 6 días después del cultivo mediante inmunoensayo Meso Scale (MSD) a base de electroquimioluminiscencia. Se demostró un aumento estadísticamente significativo de IL-17A para la vacuna MAPS 24-valente con adyuvante (por ejemplo, hidróxido de aluminio pasivado (p-AlOH) o fosfato de aluminio ($AlPO_4$)), en comparación con el grupo de control inmunizado con adyuvante (por ejemplo, hidróxido de aluminio pasivado) solo (Figura 18).

[488] Los ratones inmunizados con la vacuna MAPS 23-valente (que carece del

serotipo 6B) y el control adyuvante se expusieron de 10^5 a 10^7 unidades formadoras de colonias (CFU) de neumococos del serotipo 6B (cepa 603). El lavado nasofaríngeo de cada ratón se llevó a cabo 10 días después de la infección y se calcularon las CFU de neumococos en función del crecimiento en agar sangre. El grupo inmunizado con la vacuna MAPS 23-valente e hidróxido de aluminio pasivado (p-AlOH) tuvo una reducción estadísticamente significativa en la colonización nasofaríngea neumocócica, y el grupo inmunizado con la vacuna MAPS 23-valente y fosfato de aluminio ($AlPO_4$) demostró una tendencia de reducción de la colonización nasal neumocócica (Figura 19). Sin desear limitarse a ninguna teoría, la protección significativa contra la colonización nasofaríngea con el serotipo 6B de *S. pneumoniae*, cuyo componente polisacárido no está incluido en la vacuna MAPS 23-valente evaluada, indica que la protección puede estar mediada por la respuesta inmunitaria al componente de la vacuna de la proteína CP1, o a los componentes polisacáridos de la vacuna con reactividad cruzada con cepas NVT de *S. pneumoniae*, o una combinación de estos.

Ejemplo 7. Los anticuerpos de sueros obtenidos de animales inmunizados con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 se unen a S. pneumoniae de tipo no vacunal

Métodos

[489] En el Estudio 1 del Ejemplo 5 se describen ejemplos de formulaciones que comprenden MAPS24 y el protocolo de inmunización de conejo usado en este Ejemplo. Se inmunizaron conejos blancos de Nueva Zelanda IM a los días 0 y 14 con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 24-valente o con Prevnar 13, ambos con adyuvantes con fosfato de aluminio. Se recogieron sueros antes de la primera inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Para evaluar la capacidad de unión de los anticuerpos de conejos inmunizados con MAPS24 para *S. pneumoniae* con serotipos de polisacáridos capsulares no incluidos en MAPS24 o Prevnar13 (tipos no vacunales, NVT), se usó un ELISA con *S. pneumoniae* de células enteras como antígeno de recubrimiento. Un ejemplo de ensayo de este tipo detecta IgG de conejo que se unen a *S. pneumoniae* de células enteras recubiertas en la placa ELISA a través de antígenos superficiales tales como proteínas o polisacáridos. Para reducir la unión y la señal de sueros de conejo no inmunizados, la placa recubierta con *S. pneumoniae* se bloqueó con leche en polvo no grasa. Además, se

preincubaron sueros de conejo con leche en polvo no grasa y polisacárido de la pared celular de *S. pneumoniae* para adsorber cualquier polisacárido específico de la pared celular y cualquier anticuerpo no específico que pudiera producir una señal en el ensayo. Se analizaron sueros de conejos inmunizados con MAPS24 (dosis de 0,22 μg por polisacárido) o Prevnar 13 (dosis de 0,22 μg por polisacárido, excepto dosis de 0,44 μg de 6B) y los correspondientes sueros de preinmunización para determinar la unión a seis serotipos distintos de *S. pneumoniae* con polisacárido capsular no incorporado en ninguna de las vacunas. Las titulaciones de IgG de unión a células enteras se expresaron como unidades arbitrarias/ml.

Resultados y conclusiones

[490] Como se muestra en la Figura 20, se observó un aumento estadísticamente significativo entre los niveles de unión de IgG antes de la inmunización (P0) y después de la inmunización (P2) para los sueros de MAPS24 para los seis serotipos ($p<0,01$ para todos los serotipos, análisis de pares emparejados de Wilcoxon de dos colas). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de IgG de unión para P0 y P2 para los sueros de Prevnar 13 para cuatro de los seis serotipos analizados y una significancia menor que MAPS24 para dos serotipos.

[491] Se calcularon las relaciones de inducción (cambio múltiplo) de las titulaciones de IgG P2 con respecto a las titulaciones de IgG P0 para cada muestra de suero de ambos grupos de inmunización, y se determinó la media geométrica de la relación de inducción para la unión de anticuerpos a cada cepa de *S. pneumoniae* NVT de células enteras. Tal como se muestra en la Figura 21, la relación de inducción para los seis serotipos fue significativamente mayor para los conejos inmunizados con MAPS24 que para los conejos inmunizados con Prevnar 13 ($p<0,001$ para cinco serotipos y $p<0,01$ para un serotipo, evaluación de Mann-Whitney de dos colas).

Ejemplo 8: Destrucción opsonofagocítica de tipos de S. pneumoniae no vacunales: MAPS 24

Métodos

[492] En el Estudio 1 del Ejemplo 5 se describen ejemplos de formulaciones que comprenden MAPS24 y el protocolo de inmunización de conejo usado en este Ejemplo. Se inmunizaron conejos blancos de Nueva Zelanda IM a los días 0 y 14 con un ejemplo de formulación de la vacuna MAPS24 con adyuvante con fosfato de aluminio. Se recogieron sueros antes de la primera inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2).

[493] Para demostrar la presencia de anticuerpos funcionales contra tipos no vacunales (NVT) de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no están incorporados en la vacuna MAPS 24-valente, se estableció un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con etapas de incubación secuenciales. En un ejemplo de ensayo de este tipo, la presencia de anticuerpos funcionales se demuestra mediante la destrucción de las cepas NVT de *S. pneumoniae* tras la incubación con sueros inmunitarios. En resumen, las reservas congeladas de *S. pneumoniae* se descongelaron y se resuspendieron a 2 x 10^5 CFU/ml en amortiguador de ensayo (solución salina amortiguada de Hank con FBS inactivado por calor al 10 %). A cada pocillo de una placa de 96 pocillos se le agregaron 20 µl de suero de conejo inactivado por calor diluido en amortiguador de ensayo, seguido por 10 µl de suspensión bacteriana en amortiguador de ensayo. Las bacterias y los sueros de conejo se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación a 650 rpm. A cada pocillo se le agregaron 10 µl de complemento de cría de conejo (Pel-Freeze Biologicals), puro o diluido adecuadamente en amortiguador de ensayo, seguido por incubación a temperatura ambiente durante 30 minutos con agitación a 650 rpm. Se lavaron células HL60 diferenciadas (ATCC) con amortiguador de ensayo y se resuspendieron a 1 x 10^7 células/ml en amortiguador de ensayo. A cada pocillo se le agregaron 40 µl de esta suspensión HL60 (200 a 1, relación de HL60 con respecto a bacterias) seguido por la incubación a 37 ºC con CO_2 al 5 % y agitación a 650 rpm durante 1 hora. Cada placa se transfirió a hielo y se incubó durante 20 minutos. El contenido de cada pozo se diluyó en agua 1/5 y 1/25, y cada dilución se colocó luego en placas de agar sangre al 5 %. Después de la incubación durante la noche a 37 ºC con CO_2 al 5 %, se contaron las CFU para cada muestra y dilución, descartando los puntos de datos con recuentos de colonias superiores a 250 CFU.

Resultados y conclusiones

[494] Los sueros de conejos inmunizados con MAPS24 se analizaron en diversas diluciones, por ejemplo, dentro del intervalo de 1:2 a 1:54, en comparación con los sueros no tratados previamente emparejados recogidos antes de la inmunización (sueros preinmunitarios). Se analizaron por separado seis cepas distintas de *S. pneumoniae* NVT (15A, 16F, 23A, 31, 35B y 35F). Las unidades formadoras de colonias (CFU) se enumeraron en placas de agar sangre. La actividad de destrucción se expresó como el porcentaje de reducción en CFU después de la incubación con sueros inmunitarios en comparación con la incubación con sueros preinmunitarios emparejados, donde el porcentaje de reducción se determina mediante [1 - (CFU/ml para sueros inmunitarios / CFU/ml para sueros preinmunitarios)] * 100. Sin desear limitarse a ninguna teoría, en algunas modalidades, la actividad de destrucción de los sueros inmunitarios dependía tanto de las células HL60 como del complemento activo. Como se muestra en la Figura 22, se observó una reducción de CFU para los sueros inmunitarios a distintas diluciones sobre los sueros preinmunitarios emparejados para al menos uno o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 o 6) serotipos no vacunales. Por ejemplo, se observó una reducción de CFU para los sueros inmunitarios de 1/18 o menor con respecto a los sueros preinmunitarios emparejados para los seis serotipos no vacunales. Los perfiles de titulación para la actividad destructora varían con el serotipo bacteriano. Sin desear limitarse a la teoría, en algunas modalidades, los anticuerpos funcionales contra uno o más serotipos no vacunales (NVT) de *S. pneumoniae* generados mediante la inmunización con MAPS24 pueden dirigirse al componente de proteína CP1 de la vacuna o a los componentes de polisacárido de la vacuna con reactividad cruzada con cepas NVT de *S. pneumoniae*, o con una combinación de ambos.

Ejemplo 9: Destrucción opsonofagocítica de tipos no vacunales de S. pneumoniae: MAPS24 y Prevnar 13

Métodos

[495] En el Estudio 1 del Ejemplo 5 se describen ejemplos de formulaciones que comprenden MAPS24 y el protocolo de inmunización de conejo usado en este Ejemplo. Se inmunizaron conejos blancos de Nueva Zelanda IM a los días 0 y 14 con un ejemplo de formulación de MAPS24 o con Prevnar 13, ambos con adyuvantes con fosfato de aluminio. Se recogieron sueros antes de la primera inmunización (P0) y dos semanas después de la segunda inmunización (P2). Para demostrar la presencia de anticuerpos funcionales contra

NVT de *S. pneumoniae*, cuyos polisacáridos no se incorporan en la vacuna MAPS 24-valente ni Prevnar13, se llevó a cabo un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con etapas de incubación secuenciales como se describe en el Ejemplo 8. En un ejemplo de ensayo de este tipo, la presencia de anticuerpos funcionales se muestra a través de la destrucción de las cepas NVT de *S. pneumoniae* tras la incubación con sueros inmunitarios.

Resultados y conclusiones

[496] Los sueros de conejos inmunizados con MAPS24 o Prevnar 13 se analizaron en diversas diluciones, por ejemplo, dentro del intervalo de 1:2 a 1:54, en comparación con los sueros no tratados previamente emparejados recogidos antes de la inmunización (sueros preinmunitarios). Se analizaron por separado dos cepas distintas de *S. pneumoniae* NVT (15A y 16F). Las unidades formadoras de colonias (CFU) se enumeraron en placas de agar sangre. Los resultados se expresaron como el porcentaje de supervivencia de las bacterias incubadas con sueros inmunitarios en comparación con la incubación con sueros preinmunitarios emparejados.

[497] La Figura 23 muestra que el serotipo 16F de *S. pneumoniae* NVT incubado con sueros de conejos inmunizados con MAPS24 demostró una supervivencia reducida, en comparación con las bacterias incubadas con sueros de conejos inmunizados con Prevnar13. El panel A de la Figura 23 muestra una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia del serotipo 16F de *S. pneumoniae* NVT para tres de las cuatro diluciones evaluadas de sueros de conejo inmunizados con MAPS24 en comparación con los sueros preinmunitarios. En contraste, el Panel B de la Figura 23 muestra que los sueros de conejos inmunizados con Prevnar 13 no dieron como resultado reducciones significativas de la supervivencia bacteriana con ninguna dilución.

[498] La Figura 24 muestra que el serotipo 15A de *S. pneumoniae* NVT incubado con sueros de conejos inmunizados con MAPS24 demostró una supervivencia reducida, en comparación con las bacterias incubadas con sueros de conejos inmunizados con Prevnar13. El panel A de la Figura 24 muestra una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia del serotipo 15A de *S. pneumoniae* NVT para tres de las cuatro diluciones evaluadas de sueros de conejo inmunizados con MAPS24 en comparación con los sueros

preinmunitarios. En contraste, el Panel B de la Figura 24 muestra que los sueros de conejos inmunizados con Prevnar 13 no dieron como resultado reducciones significativas de la supervivencia bacteriana con ninguna dilución.

[499] Sin desear limitarse a la teoría, en algunas modalidades, los anticuerpos funcionales contra uno o más serotipos no vacunales (NVT) de *S. pneumoniae* generados mediante la inmunización con MAPS24 pueden dirigirse al componente de proteína CP1 de la vacuna o a los componentes de polisacárido de la vacuna con reactividad cruzada con cepas NVT de *S. pneumoniae*, o con una combinación de ambos.

Ejemplo 10: Inhibición de la destrucción opsonofagocítica del serotipo de tipo no vacunal de S. pneumoniae con CP1

[500] Los Ejemplos 8 y 9 demuestran la presencia de anticuerpos funcionales mediante destrucción opsonofagocítica de serotipos de tipo no vacunal (NVT) de *S. pneumoniae* mediante el uso de ejemplos de formulaciones de MAPS (por ejemplo, MAPS24). Para demostrar la especificidad de los anticuerpos funcionales contra los NVT de *S. pneumoniae*, se estableció una variante de inhibición del ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (iCOPA). En tal ejemplo de ensayo, la presencia de anticuerpos funcionales se muestra mediante la destrucción de los serotipos NVT de *S. pneumoniae* después de la incubación con sueros inmunitarios; la especificidad de estos anticuerpos funcionales se evalúa mediante la preincubación de los sueros inmunitarios con un reactivo inhibidor específico (por ejemplo, una proteína purificada, por ejemplo, la proteína de fusión CP1) que inhibe o compite por la unión de los anticuerpos funcionales a un antígeno objetivo y una incubación posterior con serotipos NVT de *S. pneumoniae*, para determinar si se inhibió la destrucción. Los sueros de conejos inmunizados con MAPS24 se analizaron en diversas diluciones, por ejemplo, dentro del intervalo de 1:2 a 1:54, en comparación con los sueros no tratados previamente emparejados recogidos antes de la inmunización (sueros preinmunitarios). La destrucción de la cepa 16F de *S. pneumoniae* NVT se evaluó mediante el uso de sueros inmunitarios con y sin preincubación con el componente de CP1 purificado de MAPS24. Las unidades formadoras de colonias (CFU) se enumeraron en placas de agar sangre. La actividad de destrucción se expresó como el porcentaje de reducción en CFU después de la incubación con sueros inmunitarios en comparación con la incubación con sueros preinmunitarios emparejados, donde el porcentaje

de reducción se determina mediante [1 - (CFU/ml para sueros inmunitarios / CFU/ml para sueros preinmunitarios)] * 100. Como se muestra en la Figura 25, la presencia de anticuerpos funcionales contra 16F de *S. pneumoniae* NVT en sueros inmunitarios, en ausencia de un reactivo inhibidor específico, se muestra mediante el porcentaje de actividad destructora de los sueros inmunitarios sobre los sueros preinmunitarios. La preincubación de los sueros inmunitarios con la proteína CP1 purificada, en condiciones que favorecen la unión competitiva de los anticuerpos funcionales a la proteína CP1, dio como resultado un porcentaje de actividad destructora más bajo. Sin desear limitarse a la teoría, este resultado indica que los anticuerpos funcionales contra el serotipo de tipo no vacunal (por ejemplo, serotipo 16F) de *S. pneumoniae* generados mediante la inmunización con MAPS24 pueden dirigirse al componente de la proteína CP1 de la vacuna.

Ejemplo 11: Destrucción opsonofagocítica del serotipo de tipo no vacunal de S. pneumoniae: polipéptidos SP1500 y SP0785

[501] Este Ejemplo demuestra la presencia de anticuerpos funcionales contra un NVT representativo de *S. pneumoniae* en sueros tomados de animales inmunizados con los polipéptidos SP1500 o SP0785 (sueros inmunitarios).

Métodos

[502] Los ejemplos de protocolos de inmunización de conejos usados en este Ejemplo se describen en el Estudio 1 del Ejemplo 5. Se inmunizaron conejos blancos de Nueva Zelanda (n = 3) por vía IM por separado los días 0, 14 y 28 con 100 μg de los polipéptidos SP1500 o SP0785, adyuvados con fosfato de aluminio. Se recogieron sueros antes de la primera inmunización (P0) y dos semanas después de la tercera inmunización (P3). Los sueros tomados de los 3 conejos en cada momento se combinaron para formar un grupo y se almacenaron a -80ºC.Para demostrar la presencia de anticuerpos funcionales contra 16F de *S. pneumoniae* NVT, cuyos polisacáridos no están incorporados en las formulaciones que contienen SP1500 o SP0785, se realizó un ensayo opsonofagocítico concentrado modificado (COPA) con etapas de incubación secuenciales, tal como se describe en el Ejemplo 8. En tal ejemplo de ensayo, la presencia de anticuerpos funcionales se muestra mediante la destrucción de 16F de *S. pneumoniae* NVT después de la incubación con sueros inmunitarios.

[503] Resultados. Los sueros de conejos inmunizados con los polipéptidos SP1500 o SP0785 se analizaron en diversas diluciones, por ejemplo, dentro del intervalo de 1:2 a 1:54, en comparación con los sueros no tratados previamente emparejados recogidos antes de la inmunización (sueros preinmunitarios). Las unidades formadoras de colonias (CFU) se enumeraron en placas de agar sangre. La actividad de destrucción se expresó como el porcentaje de reducción en CFU después de la incubación con sueros inmunitarios en comparación con la incubación con sueros preinmunitarios emparejados, donde el porcentaje de reducción se determina mediante [1 - (CFU/ml para sueros inmunitarios / CFU/ml para sueros preinmunitarios)] * 100.

[504] La Figura 26 muestra que la incubación con los sueros inmunitarios de conejos inmunizados por separado con los polipéptidos SP1500 y SP0785 dio como resultado una actividad destructora contra el serotipo 16F de *S. pneumoniae* NVT para tres de las cuatro diluciones analizadas en comparación con los sueros preinmunitarios. Sin desear limitarse a ninguna teoría, este resultado indica que es posible generar anticuerpos funcionales contra uno o más serotipos no vacunales (NVT) de *S. pneumoniae* mediante la inmunización con los polipéptidos SP1500 o SP0785.

[505] Un estudio preclínico demuestra que las vacunas MAPS multivalentes descritas en la presente (por ejemplo, las vacunas MAPS24, MAPS15 y MAPS9) son altamente inmunogénicas en modelos animales e inducen respuestas específicas para el serotipo. MAPS24 otorga ventajas clínicamente significativas sobre la vacuna PCV13 actual, al menos al agregar una cobertura adicional significativa a las poblaciones objetivo con 11 serotipos adicionales. Además, MAPS24 generó anticuerpos funcionales contra uno o más serotipos no vacunales. Además, la vacuna MAPS24 simplifica el régimen actual de inmunización antineumocócica compleja en adultos de edad avanzada y de alto riesgo al proporcionar una protección contra todos los serotipos incluidos en una única dosis en lugar de dos dosis de dos vacunas distintas administradas de acuerdo con cronogramas complejos.

Listado de secuencias

[506] SEQ ID NO:1, proteína rizavidina, longitud completa [aminoácidos 1-179]:
MIITSLYATFGTIADGRRTSGGKTMIRTNAVAALVFAVATSALAFDASNFKDFSSIASASSSWQ
NQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCN
SATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKD

[507] SEQ ID NO:2, proteína rizavidina truncada, denominada Rhavi [aminoácidos 45-179]:
FDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYPLTGRV
NGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYEGGSGPAIEQGQDTF
QYVPTTENKSLLKD

[508] SEQ ID NO:3, secuencia enlazadora [7 aminoácidos]:
GGGGSSS

[509] SEQ ID NO:4, proteína SP0785 que carece de secuencia señal y dominio transmembrana [aminoácidos 33-399]:
Nota: un malapareamiento de T394A con las secuencias de NCBI SP0785 ABJ54007.1 y YP816180

FRQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKV
SEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGGEDATV
QSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLEGTVVEVNSNVSK
SPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPK
NNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLKQGFSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKN
YVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

[510] SEQ ID NO:5, proteína SP1500 que carece de secuencia señal [aminoácidos 27-278]:
TSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWD
LKEAELTKGTIDLIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGA

QAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVL
NDYNVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKE
GQ

[511] SEQ ID NO:6, proteína de fusión CP1:

MFDASNFKDFSSIASASSSWQNQSGSTMIIQVDSFGNVSGQYVNRAQGTGCQNSPYP
LTGRVNGTFIAFSVGWNNSTENCNSATGWTGYAQVNGNNTEIVTSWNLAYEGGSGP
AIEQGQDTFQYVPTTENKSLLKDGGGGSSSTSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFVPMGF
AQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTIDLIWNGYSATDE
RREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGAQAGSSGYADFEANPEILK
NIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLIDRVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLE
TEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSSLYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQAAAF
RQPSQTALKDEPTHLVVAKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSV
GDKVSEGQALVKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAP
VGGEDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVLSTLE
GTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSVGQEVSFTSKV
YPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTIDVTGEVGDLKQGFSVN
IEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQKAKKVEVSLGNADAENQEITSGLT
NGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

[512] SEQ ID NO:7, gen SP0785 que codifica la proteína SP0785 que carece de secuencia señal [aminoácidos 33-399]:

TTTAGACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTTGCCAAG
GAAGGAAGCGTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTAACAGCAAAAAATGAACA
ATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAGATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGAT
AAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTAGTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCT
ATGATTCAGCTAGTCGAGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAG
CACGAAATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGAGA
AGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGCTTCTATTGACG
CTCAATTGGGTGATGCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTGCGGCGCAATTAAGCAAGGC
TCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTCAGTACCCTAGAGGGAACTGTGGTCGAAGT
CAATAGCAATGTTTCTAAATCTCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAG
CAATGAAAATTTACAAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGT

AGGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGATAAAAAATGGACTGGGAAATT
AAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAGCTAGTCCAGCAGCCGGGAA
TAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATTGATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAA
ACAAGGTTTTTCTGTCAACATTGAGGTTAAAAGCAAAACTAAGGCTATTCTTGTTCCTGTT
AGCAGTCTAGTAATGGATGATAGTAAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAG
GCTAAAAAAGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGAAATCACTTCT
GGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACATCTTCCTTGGAAGAAGGAAAA
GAGGTGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT

[513] SEQ ID NO:8, gen SP1500 que codifica la proteína SP1500 que carece de secuencia señal [aminoácidos 27-278]:

ACTAGTGGAGATAATTGGTCAAAGTACCAGTCTAACAAGTCTATTACTATTGGATTTGATA
GTACTTTTGTTCCAATGGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGA
TTTAGCTACAGCTGTTTTTGAAAAATACGGAATCACGGTAAATTGGCAACCGATTGATTG
GGATTTGAAAGAAGCTGAATTGACAAAAGGAACGATTGATCTGATTTGGAATGGCTATTC
CGCTACAGACGAACGCCGTGAAAAGGTGGCTTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGC
AGGTATTGGTTACGAAGAAATCATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGA
CATTAGGAGCTCAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTT
TGAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAAACCTTTAATGAAGCCTTGA
TTGATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGACCGTGTCTATGCAAACTATTA
TTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTATAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAA
GCTTTTGCGGTTGGAGCCCGTAAGGAAGATACAAACTTGGTTAAGAAGATAAATGAAGCT
TTTTCTAGTCTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAAATGGTTTGGAGAA
GATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

[514] SEQ ID NO:9, secuencia optimizada por codones que codifica la proteína de fusión CP1 [ácido nucleico]:

ATGTTCGACGCATCCAACTTTAAAGACTTTAGCAGCATCGCGTCCGCAAGCTCTAGCTG
GCAGAATCAATCTGGTAGCACCATGATTATCCAAGTGGACAGCTTTGGTAACGTCAGCG
GTCAATATGTTAATCGTGCACAGGGTACGGGTTGTCAGAATTCTCCGTACCCGCTGACC
GGTCGTGTTAACGGCACGTTCATCGCTTTCAGCGTCGGTTGGAACAATTCTACTGAAAAT
TGCAACAGCGCGACCGGTTGGACGGGCTATGCACAAGTGAATGGCAATAACACCGAAAT
CGTCACGTCCTGGAATCTGGCGTATGAGGGTGGCAGCGGTCCGGCTATTGAACAGGGC

CAGGATACCTTCCAATACGTCCCTACGACCGAGAATAAGTCCCTTCTGAAAGACGGCGG
TGGCGGTTCGAGCTCGACCAGCGGCGACAATTGGTCCAAATACCAGAGCAACAAGAGC
ATCACGATCGGCTTCGACAGCACTTTTGTGCCGATGGGTTTCGCGCAAAAAGACGGTAG
CTACGCGGGTTTCGATATTGACCTGGCGACCGCTGTCTTTGAGAAATACGGCATTACGG
TTAATTGGCAGCCGATTGATTGGGACCTGAAAGAGGCCGAACTCACCAAAGGCACCATC
GACCTGATCTGGAATGGTTACTCCGCAACCGATGAGCGTCGCGAAAAAGTTGCCTTCAG
CAACAGCTATATGAAGAATGAACAAGTGTTGGTAACCAAGAAATCTAGCGGCATTACGAC
CGCGAAAGACATGACCGGTAAGACGCTGGGTGCGCAGGCCGGTAGCTCTGGCTATGCG
GATTTCGAGGCGAATCCTGAGATTCTGAAAAACATCGTTGCGAATAAAGAGGCGAACCA
GTACCAGACCTTTAACGAAGCACTGATCGACCTGAAAAACGATCGCATTGACGGTCTGC
TGATCGATCGTGTGTACGCGAACTATTATCTGGAAGCCGAGGGCGTTCTGAACGATTAT
AATGTTTTTACCGTGGGTCTGGAGACTGAGGCATTCGCGGTTGGTGCGCGCAAGGAAGA
TACCAACCTGGTTAAAAAGATTAATGAGGCATTTAGCTCACTGTACAAGGACGGCAAGTT
CCAAGAAATTAGCCAGAAGTGGTTCGGTGAAGATGTTGCGACGAAAGAGGTTAAAGAGG
GCCAAGCGGCCGCATTTCGCCAACCGAGCCAGACTGCGTTGAAAGATGAGCCGACCCA
TCTGGTTGTTGCGAAAGAGGGCAGCGTGGCATCGAGCGTGCTGCTGAGCGGTACGGTT
ACTGCCAAAAACGAACAATACGTGTACTTCGATGCTAGCAAGGGTGATCTGGATGAAATT
CTGGTGAGCGTGGGTGACAAAGTTAGCGAAGGCCAGGCACTGGTGAAGTATTCATCCTC
CGAGGCACAGGCAGCGTACGACAGCGCAAGCCGCGCAGTGGCGCGTGCCGACCGTCA
CATTAACGAATTGAACCAAGCGCGTAACGAGGCCGCAAGCGCGCCAGCACCGCAGCTG
CCGGCTCCGGTGGGTGGCGAAGATGCGACGGTGCAGAGCCCGACCCCGGTTGCGGGT
AATTCGGTCGCCAGCATCGATGCGCAGCTGGGTGACGCGCGTGATGCCCGTGCGGATG
CGGCTGCTCAACTGAGCAAGGCTCAGAGCCAACTGGACGCGACGACGGTGCTGAGCAC
CTTGGAGGGTACCGTTGTCGAAGTCAACAGCAATGTGAGCAAGAGCCCAACGGGTGCG
AGCCAGGTTATGGTCCACATTGTGAGCAATGAAAACTTACAGGTCAAGGGTGAGCTGAG
CGAGTATAACCTGGCGAATCTGAGCGTTGGTCAAGAGGTCAGCTTTACCAGCAAGGTCT
ACCCGGATAAGAAATGGACCGGCAAGTTGAGCTACATCAGCGACTACCCGAAGAACAAT
GGCGAGGCAGCCTCCCCGGCAGCCGGCAACAATACCGGCTCTAAGTATCCGTACACCA
TCGACGTAACCGGTGAGGTCGGCGACCTGAAACAGGGTTTTAGCGTGAATATCGAAGTG
AAGTCCAAGACCAAGGCAATTTTGGTTCCGGTTAGCTCCCTGGTGATGGACGATAGCAA
GAATTATGTGTGGATTGTCGACGAGCAACAGAAAGCGAAAAAAGTTGAAGTGAGCCTGG
GCAATGCTGATGCCGAGAACCAAGAAATCACGTCTGGTCTGACCAACGGTGCGAAAGTT
ATTAGCAACCCGACCAGCAGCCTGGAAGAGGGTAAAGAGGTCAAAGCCGACGAAGCTA

CGAAC

[515] SEQ ID NO:10, proteína SP0785 de longitud completa [aminoácidos 1-399], cepa TIGR4:

MKKKNGKAKKWQLYAAIGAASVVVLGAGGILLFRQPSQTALKDEPTHLVV

AKEGSVASSVLLSGTVTAKNEQYVYFDASKGDLDEILVSVGDKVSEGQAL

VKYSSSEAQAAYDSASRAVARADRHINELNQARNEAASAPAPQLPAPVGG

EDATVQSPTPVAGNSVASIDAQLGDARDARADAAAQLSKAQSQLDATTVL

STLEGTVVEVNSNVSKSPTGASQVMVHIVSNENLQVKGELSEYNLANLSV

GQEVSFTSKVYPDKKWTGKLSYISDYPKNNGEAASPAAGNNTGSKYPYTI

DVTGEVGDLKQGFSVNIEVKSKTKAILVPVSSLVMDDSKNYVWIVDEQQK

AKKVEVSLGNADAENQEITSGLTNGAKVISNPTSSLEEGKEVKADEATN

[516] SEQ ID NO:11, gen SP0785 que codifica la proteína SP0785 de longitud completa [aminoácidos 1-399], cepa TIGR4:

ATGAAGAAAAAGAATGGTAAAGCTAAAAAGTGGCAACTGTATGCAGCAAT

CGGTGCTGCGAGTGTAGTTGTATTGGGTGCTGGGGGGATTTTACTCTTTA

GACAACCTTCTCAGACTGCTCTAAAAGATGAGCCTACTCATCTTGTTGTT

GCCAAGGAAGGAAGCGTGGCCTCCTCTGTTTTATTGTCAGGGACAGTAAC

AGCAAAAAATGAACAATATGTTTATTTTGATGCTAGTAAGGGTGATTTAG

ATGAAATCCTTGTTTCTGTGGGCGATAAGGTCAGCGAAGGGCAGGCTTTA

GTCAAGTACAGTAGTTCAGAAGCGCAGGCGGCCTATGATTCAGCTAGTCG

AGCAGTAGCTAGGGCAGATCGTCATATCAATGAACTCAATCAAGCACGAA

ATGAAGCCGCTTCAGCTCCGGCTCCACAGTTACCAGCGCCAGTAGGAGGA

GAAGATGCAACGGTGCAAAGCCCAACTCCAGTGGCTGGAAATTCTGTTGC

TTCTATTGACGCTCAATTGGGTGATGCCCGTGATGCGCGTGCAGATGCTG

CGGCGCAATTAAGCAAGGCTCAAAGTCAATTGGATGCAACAACTGTTCTC

AGTACCCTAGAGGGAACTGTGGTCGAAGTCAATAGCAATGTTTCTAAATC

TCCAACAGGGGCGAGTCAAGTTATGGTTCATATTGTCAGCAATGAAAATT

TACAAGTCAAGGGAGAATTGTCTGAGTACAATCTAGCCAACCTTTCTGTA

GGTCAAGAAGTAAGCTTTACTTCTAAAGTGTATCCTGATAAAAAATGGAC

TGGGAAATTAAGCTATATTTCTGACTATCCTAAAAACAATGGTGAAGCAG

CTAGTCCAGCAGCCGGGAATAATACAGGTTCTAAATACCCTTATACTATT

GATGTGACAGGCGAGGTTGGTGATTTGAAACAAGGTTTTTCTGTCAACAT

TGAGGTTAAAAGCAAAACTAAGGCTATTCTTGTTCCTGTTAGCAGTCTAG

TAATGGATGATAGTAAAAATTATGTCTGGATTGTGGATGAACAACAAAAG

GCTAAAAAAGTTGAGGTTTCATTGGGAAATGCTGACGCAGAAAATCAAGA

AATCACTTCTGGTTTAACGAACGGTGCTAAGGTCATCAGTAATCCAACAT

CTTCCTTGGAAGAAGGAAAAGAGGTGAAGGCTGATGAAGCAACTAAT

[517] SEQ ID NO:12, proteína SP1500 de longitud completa [aminoácidos 1-278], cepa TIGR4:

MKKWMLVLVSLMTALFLVACGKNSSETSGDNWSKYQSNKSITIGFDSTFV

PMGFAQKDGSYAGFDIDLATAVFEKYGITVNWQPIDWDLKEAELTKGTID

LIWNGYSATDERREKVAFSNSYMKNEQVLVTKKSSGITTAKDMTGKTLGA

QAGSSGYADFEANPEILKNIVANKEANQYQTFNEALIDLKNDRIDGLLID

RVYANYYLEAEGVLNDYNVFTVGLETEAFAVGARKEDTNLVKKINEAFSS

LYKDGKFQEISQKWFGEDVATKEVKEGQ

[518] SEQ ID NO:13, gen SP1500 que codifica la proteína SP1500 de longitud completa [aminoácidos 1-278], cepa TIGR4:

ATGAAAAAATGGATGCTTGTATTAGTCAGTCTGATGACTGCTTTGTTCTT

AGTAGCTTGTGGGAAAAATTCTAGCGAAACTAGTGGAGATAATTGGTCAA

AGTACCAGTCTAACAAGTCTATTACTATTGGATTTGATAGTACTTTTGTT

CCAATGGGATTTGCTCAGAAAGATGGTTCTTATGCAGGATTTGATATTGA

TTTAGCTACAGCTGTTTTTGAAAAATACGGAATCACGGTAAATTGGCAAC

CGATTGATTGGGATTTGAAAGAAGCTGAATTGACAAAAGGAACGATTGAT

CTGATTTGGAATGGCTATTCCGCTACAGACGAACGCCGTGAAAAGGTGGC

TTTCAGTAACTCATATATGAAGAATGAGCAGGTATTGGTTACGAAGAAAT

CATCTGGTATCACGACTGCAAAGGATATGACTGGAAAGACATTAGGAGCT

CAAGCTGGTTCATCTGGTTATGCGGACTTTGAAGCAAATCCAGAAATTTT

GAAGAATATTGTCGCTAATAAGGAAGCGAATCAATACCAAACCTTTAATG

AAGCCTTGATTGATTTGAAAAACGATCGAATTGATGGTCTATTGATTGAC

CGTGTCTATGCAAACTATTATTTAGAAGCAGAAGGTGTTTTAAACGATTA

TAATGTCTTTACAGTTGGACTAGAAACAGAAGCTTTTGCGGTTGGAGCCC

GTAAGGAAGATACAAACTTGGTTAAGAAGATAAATGAAGCTTTTTCTAGT

CTTTACAAGGACGGCAAGTTCCAAGAAATCAGCCAAAAATGGTTTGGAGA

AGATGTAGCAACCAAAGAAGTAAAAGAAGGACAG

Referencias

Anttila M, Eskola J, Ahman H, Käyhty H. Avidity of IgG for *Streptococcus pneumoniae* type 6B and 23F polysaccharides in infants primed with pneumococcal conjugates and boosted with polysaccharide or conjugate vaccines. J Infect Dis. junio de 1998;177(6):1614-21.

Buller HR, Halperin J, Hankey GJ, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Comparison of idrabiotaparinux with vitamin K antagonists for prevention of thromboembolism in patients with atrial fibrillation: the Borsealis-Atrial Fibrillation study. J Throb Haemost. 2014;12:824-30.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2000;49:1-55.

[CDC] Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease among infants and children — use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2010;59:1-24.

Chase (1967). Perinatal and infant mortality in the United States and six West European countries. Am J Public Health Nations Health. 1967 Oct;57(10):1735-48.

Concepcion NF, Frasch CE. Pneumococcal type 22f polysaccharide absorption improves the specificity of a pneumococcal-polysaccharide enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Diagn Lab Immunol. marzo de 2001;8(2):266-72.

Douce et ál. Mutants of *Escherichia coli* heat-labile toxin lacking ADP-ribosyltransferase activity act as non-toxic, mucosal adjuvants. PNAS Vol. 92, pp. 1644-1648, febrero de 1995.

Douce et ál. Genetically detoxified mutants of heat-labile toxin from *Escherichia coli* are able to act as oral adjuvants" Infect Immun. 1999 Sep;67(9):4400-6)

Evans JT et ál. Enhancement of antigen-specific immunity via the TLR-4 ligands MPL adjuvant

and Ribi.529. Expert Rev Vaccines 2003 Apr;2(2):219-29.

Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C et ál. Pneumococcal Capsules and their types: past, present, and future. Clin Microbiol Rev 2015 Jul;28(3):871-899.

Giuliani MM et ál. Mucosal adjuvanticity and immunogenicity of LTR72, a novel mutant of Escherichia coli heat-labile enterotoxin with partial knockout of ADP-ribosyltransferase activity. J Exp Med. 1998 abr 6;187(7):1123-32.

Gruber MF, Pratt D, Haase M. Licensing of pneumococcal conjugate vaccines for children and adults: Regulatory perspective from the European Medicines Agency and the U.S. Food and Drug Administration. En: Siber GR, Klugman KP, Mäkelä PH, eds. Pneumococcal Vaccines: The Impact of Conjugate Vaccine. Washington, DC: ASM Press; 2008;183-96.

Helppolainen SH, Nurminen KP, Määttä JA, Halling KK, Slotte JP, Huhtala T, et ál. Rhizavidin from Rhizobium etli: the first natural dimer in the avidin protein family. Biochem J. 2007;405:397- 405.

Holliger P, Prospero T, Winter G. “Diabodies”: small bivalent and bispecific antibody fragments. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993 jul 15;90(14):6444-8.

Ishizaka ST et ál. “E6020: a synthetic Toll-like receptor 4 agonist as a vaccine adjuvant.” Expert Rev. Vaccines. 2007 oct; 6(5):773-84.

Kaufmann F, Lund E, Eddy B. Proposal for a change in the nomenclature of *Diplococcus pneumoniae* and a comparison of the Danish and American type designations. Intl Bulletin of Bacterial Nomenclature and Taxonomy 1960 jan; 10(1):31-40.

Kim KH, Yu J, Nahm MH. Efficiency of a pneumococcal opsonophagocytic killing assay improved by multiplexing and by coloring colonies. Clin Diagn Lab Immunol. jul 2003; 10(4):616-21.

Lazzeri E, Pauwels EK, Erba PA, Volterrani D, Manca M, Bodei L, et ál. Clinical feasibility of

two- step streptavidin/111In-biotin scintigraphy in patients with suspected vertebral osteomyelitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004;31:1505-11.

Kojima K, Ishizaka A, Oshika E, Taguchi Y, Tomizawa K, et ál. Quantitation of IgG subclass antibodies to pneumococcal capsular polysaccharides by ELISA, using Pneumovax-specific antibodies as a reference. Tohoku J Exp Med. julio de 1990;161(3):209-15.

Koskela M, Leinonen M. Comparison of ELISA and RIA for measurement of pneumococcal antibodies before and after vaccination with 14-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine. J Clin Pathol. enero de 1981;34(1):93-8.

Martin, EW, Ed. Remington's Pharmaceutical Sciences. 15a ed. Easton, PA: Mack Publishing Company, 1975.

Martinez JE, Romero-Steiner S, Pilishvili T, Barnard S, Schinsky J, et ál. A flow cytometric opsonophagocytic assay for measurement of functional antibodies elicited after vaccination with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Clin Diagn Lab Immunol. julio de 1999;6(4):581-6.

Meyers y Miller. CABIOS, 1989, 4:11-17.

Munro CS, Stanley PJ, Cole PJ. Assessment of biological activity of immunoglobulin preparations by using opsonized micro-organisms to stimulate neutrophil chemiluminescence. Clin Exp Immunol. julio de 1985;61(1):183-8.

Ojo-Amaize EA, Church JA, Barka NE, Agopian MS, Peter JB. A rapid and sensitive chemiluminescence assay for evaluation of functional opsonic activity of *Haemophilus influenzae* type b-specific antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. mayo de 1995;2(3):286-90

Paty I, Trellu M, Destors JM, Cortez P, Boelle E, Sanderink G. Reversibility of the anti-FXa activity of idrabiotaparinux (biotinylated idraparinux) by intravenous avidin infusion. J Thromb Haemost. 2010;8:722-9.

PNEUMOVAX® 23 (información de prescripción). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co.; mayo de 2015.

PREVNAR 13® (información de prescripción). Nueva York, NY: Pfizer; agosto de 2017.

Poljak RJ. Production and structure of diabodies. Structure. 1994 dic 15;2(12):1121-3.

Powell MF y Newman MJ, Eds. Vaccine Design: The Subunit and Adjuvant Approach. Nueva York, NY: Plenum Press, 1995.

Richter SS, Diekema DJ, Heilmann KP, Dohrn CL, Riahi F, Doern GV. Changes in pneumococcal serotypes and antimicrobial resistance after introduction of the 13 valent conjugate vaccine in the United States. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:6484-9.

Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. Clin Diagn Lab Immunol. julio de 1997;4(4):415-22.

Romero-Steiner S, Holder PF, Gomez de Leon P, Spear W, Hennessy TW, et ál. Avidity determinations for *Haemophilus influenzae* Type b anti-polyribosylribitol phosphate antibodies. Clin Diagn Lab Immunol. sept. 2005;12(9):1029-35.

Saeland E, Vidarsson G, Jonsdottir I. Pneumococcal pneumonia and bacteremia model in mice for the analysis of protective antibodies. Microb Pathog. agosto de 2000;29(2):81-91.

Singh et ál. Curr. HIV Res. 1:309-20, 2003.

Stack AM, Malley R, Thompson CM, Kobzik L, Siber GR, et ál. Minimum protective serum concentrations of pneumococcal anti-capsular antibodies in infant rats. J Infect Dis. abril de 1998;177(4):986-90.

Williams et ál., Innate imprinting by the modified heat-labile toxin of *Escherichia coli* (LTK63)

provides generic protection against lung infectious disease. The Journal of Immunology, 2004 173:7435-7443.

Wu W, Huang J, Duan B, Traficante DC, Hong H, et ál. T_H17-stimulating protein vaccines confer protection against *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. 2012 sep 1;186(5):420-7.

Zhang F, Lu YJ, Malley R. Multiple antigen-presenting system (MAPS) to induce comprehensive B- and T-cell immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110:13564-9.

Equivalentes

[519] Los expertos en la técnica reconocerán o serán capaces de determinar, solamente mediante el uso de experimentos de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención descrita en la presente. No se pretende que el alcance de la presente invención se limite a la descripción que antecede, sino que es tal como se establece en las siguientes reivindicaciones: