

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

REIVINDICACIONES

1. Un péptido sintético o recombinante derivado de LAMC2, caracterizado porque dicho péptido tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I o II (aloptipo HLA B*08/15), y porque se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 157 y 471; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El péptido o la sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque dicho péptido es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD8, y/o porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
3. El péptido de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque dicho péptido esta fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
4. Un ácido nucleico recombinante, caracterizado porque codifica para un péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, o un vector de expresión recombinante que expresa dicho ácido nucleico.
5. Una línea de células hospedadoras recombinantes caracterizada porque comprende el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4.
6. Un método *in vitro* para producir el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

comprende cultivar la línea de células hospedadoras de acuerdo con la reivindicación 5 que presentan el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o que expresan el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4, y aislar el péptido de las células de dicha la línea de células o su medio de cultivo.

7. El método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, en donde dicho antígeno es el péptido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, (iii) poner en contacto *in vitro* dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I o II humanas cargadas con antígeno tal como se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o de un constructo artificial que imita a una célula presentadora de antígeno, activando de este modo dicho linfocitos T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocitos T activado.
8. Una línea celular humana de linfocitos T activados producida con el método de acuerdo con la reivindicación 7, que reconoce selectivamente una célula que presente un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
9. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en el péptido o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante o el vector de

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

expresión recombinante de acuerdo con la reivindicación 4, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 5, y la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 8; y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

- 10.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque además comprende un adyuvante.
- 11.** La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el adyuvante es una interleucina.
- 12.** Un kit caracterizado porque comprende:
 - (a) una composición farmacéutica que contiene el péptido de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión de acuerdo con la reivindicación 4, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la reivindicación 5, o la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la reivindicación 8, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
- 13.** Un *in vitro* método para producir una composición farmacéutica contra el cáncer personalizada para un individuo específico, en donde la composición farmacéutica contra el cáncer es una composición terapéutica basada en un compuesto y/o una composición terapéutica celular, caracterizado porque dicho método comprende:

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

- a. identificar un péptido asociado a tumor (TUMAP) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo específico;
 - b. comparar el péptido identificado en a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o sobrerepresentación en tumores en comparación con tejidos normales;
 - c. seleccionar un péptido del archivo que coincida con el TUMAP identificado en la muestra del individuo específico; y
 - d. combinar el péptido del paso d) o la célula que lo comprende con un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o un estabilizador;
- en el que dicho péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de la SEQ ID NO: 157 o 471.

14. El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado porque dicho TUMAP se identifica:

- a1) comparando los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra tumoral para identificar proteínas que se expresan en exceso o de forma anómala en la muestra tumoral; y
- a2) correlacionando los datos de expresión con secuencias de ligandos de MHC unidos a moléculas de MHC de clase I y/o clase II en la muestra tumoral para identificar ligandos de MHC derivados de proteínas sobreexpresadas o expresadas de forma aberrante por el tumor.

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

- 15.** El método *in vitro* de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, caracterizado porque las secuencias de los ligandos del MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas del MHC aisladas de la muestra tumoral y secuenciando los ligandos eluidos.
- 16.** El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque el tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra tumoral se ha obtenido del mismo individuo específico.
- 17.** El método acorde con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, caracterizado porque los péptidos incluidos en el archivo son identificados mediante los pasos siguientes:
 - aa. ejecutar de un análisis hologenómico de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) mediante métodos con un alto nivel de paralelismo, como son la obtención de los perfiles de expresión por medio de micromatrices o de secuenciación, que comprenden la identificación de los genes que aparecen sobreexpresados en el tejido maligno en comparación con el tejido o tejidos normales;
 - ab. seleccionar péptidos codificados por genes que se expresan selectivamente o se sobreexpresan detectados del modo indicado en el paso aa, y
 - ac. determinar la inducción de respuestas de linfocitos T *in vivo* por parte de los péptidos seleccionados, la cual comprende ensayos de inmunogenicidad *in vitro* con linfocitos T humanos procedentes de donantes sanos o de dicho individuo específico; o

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

- ba. identificar ligandos de HLA a partir de dicho material tumoral mediante espectrometría de masas;
 - bb. ejecutar un análisis hologenómico de la expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) mediante métodos con un alto nivel de paralelismo, como son la obtención de los perfiles de expresión por medio de micromatrices o de secuenciación, que comprenden la identificación de los genes que aparecen sobreexpresados en el tejido maligno en comparación con el tejido o tejidos normales;
 - bc. comparar los ligandos de HLA identificados con dichos datos de expresión génica;
 - bd. seleccionar los péptidos codificados por los genes que se expresan selectivamente o se sobreexpresan detectados en el paso bc;
 - be. volver a detectar los TUMAP seleccionados del paso bd en el tejido tumoral y comprobar que en los tejidos sanos no se detectan o su detección es infrecuente y confirmar la relevancia de la sobreexpresión a nivel del ARNm; y
 - bf. determinar la inducción de respuestas de linfocitos T *in vivo* por parte de los péptidos seleccionados, la cual comprende ensayos de inmunogenicidad *in vitro* con linfocitos T humanos procedentes de donantes sanos o de dicho individuo específico.
- 18.** El método *in vitro* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, caracterizado porque la inmunogenicidad de los péptidos incluidos en el archivo se determina mediante un método que comprende ensayos de inmunogenicidad *in vitro*, tinción de multímeros MHC, ensayos ELISPOT y/o o tinción de citoquinas intracelulares.

P-10930
Rta a Oficio No. 2187
Julio 06 de 2022

- 19.** El método *in vitro* de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, caracterizado porque comprende además identificar al menos una mutación que es exclusiva de la muestra tumoral en relación con el tejido normal correspondiente del individuo específico y seleccionar un péptido que se correlaciona con la mutación para su inclusión en el producto farmacéutico personalizado.
- 20.** El método de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque dicha al menos una mutación se identifica mediante la secuenciación del genoma completo.