

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Primer Examen de Fondo)

1. Un péptido recombinante o sintético capaz de inducir una respuesta de linfocitos T cuando se une a una molécula de MHC, que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El péptido recombinante o sintético o la sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho péptido tiene la capacidad de unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, y en donde dicho péptido, cuando está unido a dicho MHC, es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD8.
3. El péptido recombinante o sintético o la sal del mismo de acuerdo con la Reivindicación 1 o 2, en donde dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
4. El péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho péptido forma parte de una proteína de fusión, y está fusionado a los aminoácidos N-terminales de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
5. Un ácido nucleico recombinante o sintético que codifica un péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.
6. Un vector de expresión recombinante que comprende el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la Reivindicación 5.
7. Una línea de células hospedadoras recombinantes de origen no natural que comprende el péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 5, o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la Reivindicación 6.
8. Un método *in vitro* para producir el péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde el método comprende cultivar la línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 7 que presenta el péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o que expresa el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la Reivindicación 5, o que

porta el vector de expresión recombinante de acuerdo con la Reivindicación 6; y aislar el péptido a partir de las células de dicha línea de células hospedadoras o de su medio de cultivo.

9. Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, en donde el método comprende poner en contacto *in vitro* linfocitos T con moléculas de MHC de clase I humanas cargadas con antígeno que se expresan en la superficie de una célula presentadora de antígeno adecuada o en un constructo artificial que emula a una célula presentadora de antígeno, activando así dichos linfocitos T de un modo específico de antígeno, siendo dicho antígeno un péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

10. Una línea celular humana de linfocitos T activados de origen no natural, que consiste en una línea celular que comprende linfocitos T CD8+ estimulados *in vitro* con el péptido recombinante o sintético de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3.

11. Un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reconoce específicamente el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 cuando está unido a una molécula del MHC, en donde dicho anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo humanizado y un anticuerpo quimérico, o un fragmento funcional de los mismos.

12. Un receptor de linfocitos T, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reacciona ante el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, o el péptido de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3 cuando está unido a una molécula del MHC.

13. Una composición farmacéutica que comprende como mínimo un principio activo seleccionado del grupo que consiste en

- a) el péptido recombinante o sintético o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3,
- b) una proteína de fusión que comprende un péptido de acuerdo con a), y los aminoácidos N-terminales 1 a 80 de la cadena invariable (Ii) asociada a antígeno HLA-DR,
- c) un péptido o soporte conjugado o marcado de acuerdo con cualquiera de a) o b),
- d) el ácido nucleico recombinante o sintético de acuerdo con la Reivindicación 5,
- e) el vector de expresión recombinante de acuerdo con la Reivindicación 6,

f) la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 7,

g) la línea celular de linfocitos T humanos activados de acuerdo con la Reivindicación 10,

h) el anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, o

i) el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12;

y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizante farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 13, que comprende además un adyuvante.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 14, en donde el adyuvante es una interleucina.

16. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 15, en donde la interleucina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-15 o una combinación de las mismas.

17. Un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39, en donde el método comprende poner en contacto una muestra celular de un individuo con la línea celular humana de linfocitos T activados definida en la Reivindicación 10.

18. Un kit que comprende:

(a) un contenedor que comprende una composición farmacéutica que contiene el péptido o la sal del mismo de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, el ácido nucleico de acuerdo con la Reivindicación 5, el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 6, la línea celular de acuerdo con la Reivindicación 10, el anticuerpo o fragmento del mismo de acuerdo con la Reivindicación 11, o el receptor de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y

(b) un segundo contenedor que contiene un diluyente o una solución de reconstitución para la formulación liofilizada.

19. El kit de acuerdo con la Reivindicación 18, que comprende además uno o más de (i) un tampón, (ii) un diluyente, (iii) un filtro, (iv) una aguja, (v) una jeringa o (vi) un adyuvante.

20. Un método *in vitro* para producir una vacuna personalizada o un agente terapéutico celular y/o basado en un compuesto contra el cáncer que sean personalizados para un individuo, en donde dicho método comprende:

a) identificar un péptido asociados a tumor (TUMAP) presentado por una muestra tumoral de dicho individuo;

b) comparar el péptido identificado en (a) con un archivo de péptidos que han sido preseleccionados por su inmunogenicidad y/o su sobrerepresentación en tumores en comparación con los tejidos normales;

c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos que coincida con el TUMAP identificado en la muestra del individuo, en donde dicho péptido seleccionado del archivo tiene la secuencia de SEQ ID NO: 39; y

d) fabricar la vacuna o el agente terapéutico celular o basado en un compuesto que sean personalizados basados en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).

21. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 20, en donde dicho TUMAP es identificado al:

(a1) comparar los datos de expresión de la muestra tumoral con los datos de expresión de una muestra de tejido normal correspondiente con el mismo tipo de tejido que la muestra tumoral para identificar proteínas que se sobreexpresen o se expresen de modo aberrante en la muestra tumoral; y

(a2) correlacionar los datos de expresión con las secuencias de ligandos MHC unidos a moléculas del MHC de clase I en la muestra tumoral para identificar los ligandos MHC derivados de proteínas que son sobreexpresadas o expresadas de modo aberrante por el tumor.

22. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 20 o 21, en donde las secuencias de los ligandos MHC se identifican eluyendo los péptidos unidos de las moléculas MHC aisladas de la muestra tumoral y secuenciando los ligandos eluidos.

23. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 a 22, en donde el tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra tumoral se obtiene del mismo individuo.

24. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 a 23, en donde la inmunogenicidad de los péptidos incluidos en el archivo se determina con un método que comprende ensayos de inmunogenicidad *in vitro*, la inmunomonitorización del individuo para determinar la unión a HLA individuales, tinción de los multímeros de MHC, ensayos ELISPOT y/o tinción intracelular de citocinas.

25. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 20 a 24, que comprende además identificar una mutación que sea exclusiva de la muestra tumoral con respecto al tejido normal correspondiente del individuo, y seleccionar un péptido que se correlacione con la mutación para la inclusión en la vacuna o para la creación de un agente terapéutico celular.

26. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 25, en donde dicha mutación se identifica por medio de secuenciación hologenómica.
