

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO
(Tercer Examen de Fondo)

1. Un péptido sintético o recombinante, que tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, y consiste en una secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108.
2. El péptido sintético o recombinante de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho péptido es capaz de ser reconocido por linfocitos T CD8, y/o porque dicho péptido incluye enlaces no peptídicos.
3. El péptido sintético o recombinante de acuerdo con la Reivindicaciones 1 o 2, que está fusionado a los aminoácidos del extremo N-terminal de la cadena invariable (Ii) asociada al antígeno HLA-DR.
4. Una sal farmacéuticamente aceptable de un péptido, en donde el péptido consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108.
5. La sal farmacéuticamente aceptable de un péptido de acuerdo a la Reivindicación 4, en donde dicho péptido en forma libre tiene la capacidad para unirse a una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I.
6. La sal farmacéuticamente aceptable de un péptido de acuerdo con la Reivindicación 4 o 5, en donde dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en una sal de acetato, una sal de trifluoroacetato o una sal de cloruro.
7. Un ácido nucleico recombinante, que codifica un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o un vector de expresión recombinante que comprende dicho ácido nucleico.
8. Una línea de células hospedadoras recombinantes que comprende un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7.
9. Un método *in vitro* para producir un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, el método comprende cultivar la línea de células hospedadoras de acuerdo con la Reivindicación 8 que presentan el péptido que consiste de la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o que expresan el ácido nucleico o el vector de expresión de acuerdo con la Reivindicación 7, y aislar el péptido de las células de dicha línea de células o de su medio de cultivo.

10. Un método *in vitro* para producir linfocitos T activados, caracterizado porque comprende (i) proporcionar linfocitos T *in vitro*, (ii) proporcionar moléculas MHC de clase I 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 un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, (iii) poner en contacto *in vitro* dichos linfocitos T con dichas moléculas MHC de clase I 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 dichos linfocitos T de una manera específica de antígeno, y (iv) aislar dicho linfocitos T activados.

11. Una línea celular humana de linfocitos T activados producida con el método de acuerdo con la Reivindicación 10, que reconoce selectivamente una célula que presenta un polipéptido que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:108.

12. Una línea celular de linfocitos T que expresa un TCR que reacciona ante un ligando de HLA, en donde dicho ligando es un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 108.

13. Un método *in vitro* para destruir células cancerosas, en donde dichas células cancerosas presentan un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 108, en donde el método comprende poner en contacto células cancerosas con la línea celular humana de linfocitos T como se define en la Reivindicación 11.

14. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 13, en donde dichas células cancerosas se seleccionan del grupo que consiste en células de cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, mesotelioma, y otros tumores que muestran una sobrerepresentación de un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108.

15. Un anticuerpo recombinante, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reconoce específicamente un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que de acuerdo que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 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.

16. Un receptor de linfocitos T, soluble o unido a membrana, o un fragmento del mismo, que reacciona ante un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, o el péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC.

17. Una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, la sal del péptido de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 4 a 6, el ácido nucleico recombinante o el vector de expresión recombinante de acuerdo con la Reivindicación 7, la línea de células hospedadoras recombinantes de acuerdo con la Reivindicación 8, la línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo con la Reivindicación 11 y la línea celular de linfocitos T de acuerdo con la Reivindicación 12, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 17, que comprende además un adyuvante.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 18, en donde el adyuvante es una interleucina.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 19, en donde la interleucina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-15 o una combinación de las mismas.

21. Una composición farmacéutica que comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del grupo que consiste en un anticuerpo de acuerdo con la Reivindicación 15 y receptor de linfocitos T soluble acuerdo con la Reivindicación 16, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o estabilizador farmacéuticamente aceptable.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 21, que comprende además un adyuvante.
23. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 22, en donde el adyuvante es una interleucina.
24. La composición farmacéutica de acuerdo con la Reivindicación 23, en donde la interleucina se selecciona del grupo que consiste en IL-2, IL-15 o una combinación de las mismas.
25. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene un péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
26. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene un péptido o la sal farmacéuticamente aceptable de péptido que consiste de la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
27. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene un ácido nucleico recombinante o un vector de expresión recombinante de acuerdo a la Reivindicación 7, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
28. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene la línea de células de acuerdo a la Reivindicación 8, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
29. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene una línea celular humana de linfocitos T activados de acuerdo a la Reivindicación 11, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.

30. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene una línea celular de linfocitos T de acuerdo a la Reivindicación 12, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
31. El kit de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 25 a 30, que comprende además uno o más de (i) un buffer, (ii) un diluyente, (iii) un filtro, (iv) una aguja, (v) una jeringa o (vi) un adyuvante.
32. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene el anticuerpo recombinante de acuerdo a la Reivindicación 15, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
33. Un kit que comprende:
- (a) una composición farmacéutica que contiene un receptor de linfocitos T de acuerdo a la Reivindicación 16, en solución o en forma liofilizada; y
 - (b) una solución diluyente o de reconstitución para la formulación liofilizada.
34. El kit de acuerdo con cualquiera de la Reivindicación 32 a 33, que comprende además uno o más de (i) un buffer, (ii) un diluyente, (iii) un filtro, (iv) una aguja, (v) una jeringa o (vi) un adyuvante.
35. Un método *in vitro* para diagnosticar cáncer en una muestra de tejido de un individuo, en donde el método comprende:
- (a) agregar un anticuerpo aislado o un fragmento funcional del mismo o un receptor de linfocitos T aislado a una muestra de tejido de dicho individuo, en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T están marcados con una sonda o con un radionucleótido; y
 - (b) detectar la unión del anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T a las células de la muestra de tejido del individuo, identificando así la presentación de un péptido asociado a tumor (TUMAP) que consiste en la secuencia de aminoácidos de acuerdo con la SEQ ID NO: 108 en las células de la muestra de tejido del individuo,
- en donde el anticuerpo, el fragmento de anticuerpo o el receptor de linfocitos T reconoce específicamente (i) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108, o (ii) dicho TUMAP que consiste en la secuencia de aminoácidos acorde con la SEQ ID NO: 108 cuando está unido a una molécula del MHC.

36. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 35, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de ovario, carcinoma hepatocelular, carcinoma colorrectal, glioblastoma, cáncer gástrico, cáncer de esófago, cáncer de pulmón amicrocítico, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de páncreas, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, melanoma, cáncer de mama, leucemia linfocítica crónica, linfoma no hodgkiniano, leucemia mieloide aguda, cáncer de vesícula biliar y colangiocarcinoma, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de útero, carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, mesotelioma, y otros tumores que muestren una sobrerepresentación de un péptido que consista en la secuencia de SEQ ID NO: 108.

37. Un método *in vitro* para producir un producto farmacéutico anticáncer personalizado, en donde dicho producto farmacéutico anticáncer personalizado es una vacuna o una composición terapéutica celular y/o basada en un compuesto para un individuo específico, en donde el producto farmacéutico anticáncer comprende un péptido seleccionado de un archivo de péptidos preseleccionados, en donde dicho método comprende:

a) identificar un péptido asociado a tumor (TUMAPs) presentado por una muestra de tumor de dicho individuo;

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 los tejidos normales, en donde dicho archivo de péptidos comprende un péptido que consiste en la secuencia de SEQ ID NO: 108;

c) seleccionar un péptido del archivo de péptidos para su inclusión en el producto farmacéutico contra el cáncer, si coincide con el TUMAP identificado en la muestra tumoral del individuo específico, en donde el péptido seleccionado del archivo de péptidos es el péptido de SEQ ID NO: 108; y

d) fabricar y/o formular el producto farmacéutico anticáncer basado en el péptido del archivo seleccionado en el paso c).

38. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 37, en donde en el paso (a) dicho TUMAP se identifica por un método que comprende:

(a1) comparar los datos de expresión de la muestra de tumor con los datos de expresión de una muestra de tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra de tumor para identificar proteínas que están sobreexpresadas o que se expresan de forma aberrante en la muestra de tumor; y

(a2) correlacionar los datos de expresión con secuencias de ligandos de MHC unidos a moléculas de MHC de clase I en la muestra de tumor para identificar ligandos de

MHC derivados de proteínas sobreexpresadas o expresadas de forma aberrante en la muestra de tumor.

39. El método *in vitro* de acuerdo con la Reivindicación 37 o 38, en donde las secuencias de los ligandos del MHC se identifican eluyendo péptidos unidos a moléculas de MHC aisladas de la muestra de tumor y secuenciando los ligandos eluidos.

40. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 39, en donde el tejido normal correspondiente al tipo de tejido de la muestra de tumor es una muestra del mismo individuo.

41. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 40, en donde la inmunogenicidad de los péptidos incluidos en el listado se determina mediante un método que comprende ensayos de inmunogenicidad *in vitro*, inmunomonitorización del individuo para determinar la unión a HLA individuales, tinción de multímeros de MHC, ensayos ELISPOT y/o tinción de citocinas intracelulares.

42. El método *in vitro* de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 37 a 41, que comprende además identificar una mutación que es única para la muestra de tumor en relación con el tejido normal correspondiente del individuo, y seleccionar un péptido que se correlaciona con la mutación para su inclusión en la vacuna o la generación de un agente celular terapéutico.

43. El método de acuerdo con la Reivindicación 42, en donde dicha mutación se identifica mediante secuenciación hologenómica.
