

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

1. Una composición que comprende células inmunes modificadas, en donde las células inmunes modificadas comprenden un antígeno de VPH, en donde el antígeno de VPH no es una proteína de longitud completa y comprende la secuencia de aminoácidos definida en SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 3.
2. La composición de acuerdo con la reivindicación 1, donde el antígeno de VPH comprende la secuencia de la secuencia de aminoácidos definida en cualquiera de las SEQ ID NOS: 18-25.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el antígeno de VPH comprende la secuencia de aminoácidos definida en la SEQ ID NO: 23.
4. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el antígeno del VPH se administró intracelularmente a las células inmunitarias de entrada para producir las células inmunes modificadas mediante el pasaje de las células inmunes de entrada a través de una constricción de deformación celular causando así perturbaciones de las células inmunes de entrada de tal manera que el antígeno del VPH logre entrar en las células inmunitarias de entrada a través de las perturbaciones cuando se pone en contacto con las células inmunitarias de entrada.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el diámetro de la constricción de deformación celular es menor que el diámetro de las células inmunes de entrada.

6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el diámetro de la constricción de deformación celular es del 20% al 99% del diámetro de las células inmunes de entrada.
7. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 5 o 6, en la que el diámetro de la constricción de deformación celular es del 20% a menos del 60% del diámetro de las células inmunes de entrada.
8. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en la que la constricción de deformación celular está en un canal.
9. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, en la que se aplica una fuerza de deformación a las células inmunes cuando pasan a través de la constricción de deformación celular.
10. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende además un adyuvante.
11. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el antígeno de VPH y/o el adyuvante están presentes en el citosol y/o endosomas de las células inmunes modificadas.
12. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el antígeno y/o adyuvante están presentes en múltiples compartimentos de las células inmunes modificadas.
13. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que las células inmunes modificadas comprenden además el antígeno de VPH y/o el adyuvante en la superficie.
14. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en donde el adyuvante comprende un CpG ODN, IFN- α , agonistas de STING, agonistas de RIG-I o poli I:C.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el adyuvante es CpG ODN.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el CpG ODN es CpG ODN 1018, CpG ODN 1826 o CpG ODN 2006.
17. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que las células inmunes modificadas comprenden más de un adyuvante.
18. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que el antígeno de VPH es un conjunto de múltiples polipéptidos que provocan una respuesta contra los mismos y diferentes antígenos de VPH.
19. La composición de acuerdo con la reivindicación 18, en la que un antígeno en el conjunto de múltiples antígenos no disminuye la respuesta inmune dirigida hacia otros antígenos en el conjunto de múltiples antígenos.
20. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en donde el antígeno de VPH es un polipéptido que comprende un epítipo de VPH antigénico y una o más secuencias de péptidos heterólogos.
21. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, en donde el antígeno de VPH se compleja con él mismo, con otros antígenos, o con el adyuvante.
22. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, en la que el antígeno de VPH comprende un epítipo específico de HLA-A2.
23. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en la que las células inmunes modificadas comprenden el adyuvante en una concentración entre 0,1 μ M y 1 mM.
24. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en la que las células inmunes modificadas comprenden el antígeno de VPH en una concentración entre 0,1 μ M y 1 mM.

25. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que la relación del antígeno de VPH al adyuvante presente en las células inmunes modificadas está entre 10000:1 y 1:10000.
26. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, en la que el antígeno de VPH es capaz de procesarse en un péptido restringido de clase I de MHC.
27. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en donde el antígeno de VPH es capaz de procesarse en un péptido restringido por MHC de clase II.
28. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, en donde las células inmunes modificadas comprenden además un agente que mejora la viabilidad y/o función de la célula inmune modificada en comparación con las células inmunes modificadas correspondientes que no comprende el agente.
29. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente es un compuesto que mejora la endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor.
30. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente es albúmina.
31. La composición de acuerdo con la reivindicación 30, en la que la albúmina es albúmina de ratón, bovina o humana.
32. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente es un catión metálico divalente, glucosa, ATP, potasio, glicerol, trehalosa, D-sacarosa, PEG1500, L-arginina, L-glutamina o EDTA.
33. La composición de acuerdo con la reivindicación 28, en la que el agente comprende MSA.

34. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–33, en la que las células inmunes modificadas se modifican adicionalmente para aumentar la expresión de una o más de las moléculas coestimuladoras.
35. La composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que la molécula coestimuladora es B7–H2 (ICOSL), B7–1 (CD80), B7–2 (CD86), CD70, LIGHT, HVEM, CD40, 4–1BBL, OX40L, TL1A, GITRL, CD30L, TIM4, SLAM, CD48, CD58, CD155 o CD112.
36. La composición de las reivindicaciones 34 o 35, en la que las células inmunes modificadas comprenden un ácido nucleico que da como resultado un aumento de la expresión de una o más moléculas coestimuladoras.
37. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36, en la que las células inmunes modificadas se seleccionan del grupo de células T, células dendríticas, monocitos, macrófagos, células mieloides, granulocitos, neutrófilos, mastocitos, células natural killer, células linfoides innatas, basófilos o células precursora hematopoyética.
38. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la que las células inmunes modificadas no son células B.
39. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, en la que las células inmunes modificadas son células T.
40. La composición de acuerdo con la reivindicación 39, en la que la célula T comprende una modificación adicional para modular la expresión de MHC de clase I.
41. La composición de acuerdo con la reivindicación 39, en la que la célula T comprende una modificación adicional para modular la expresión de MHC de clase II.

42. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 40 ó 41, en la que la célula T comprende una modificación adicional para reducir la expresión de MHC de clase I y/o MHC de clase II.
43. La composición de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en donde la modificación adicional comprende reducir la expresión de MHC de clase I y/o MHC de clase II utilizando ARNsi, ARNsh, CRISPR/Cas9, ZFN, TALEN, Cre recombinasa o una meganucleasa.
44. La composición de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en la que la célula T comprende una modificación adicional para aumentar la expresión de MHC de clase I y/o MHC de clase II.
45. La composición de acuerdo con la reivindicación 40 ó 41, en donde la modificación adicional comprende aumentar la expresión de MHC de clase I y/o MHC de clase II utilizando ARN o ADN plasmídico.
46. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 45, en la que la célula T incluye una o más de las células T auxiliares, las células T citotóxicas, las células T de memoria, las células CIK y las células T natural killer.
47. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 39 a 45, en la que la célula T incluye una o más de las células T CD3+, las células T CD4+, las células T CD8+, las células T CD45RA+, las células T CD45RO+ y las células T $\gamma\delta$.
48. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47, en la que las células inmunes modificadas son alogénicas para un individuo.
49. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 47–77, en la que las células inmunes modificadas son autólogas para un individuo.

50. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, en donde la composición comprende además un inhibidor del punto de control inmune.

51. La composición de acuerdo con la reivindicación 50, en la que el inhibidor del punto de control inmune está dirigido a uno o más de PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, TIM-3, TIGIT, VISTA, TIM1, B7-H4 (VTCN1) o BTLA.

52. La composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 51, la cual comprende entre 1×10^6 y 1×10^{12} células inmunes modificadas.