

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito 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 célula T modificada que comprende un antígeno del virus del papiloma humano (VPH), en el que el antígeno del VPH comprende la secuencia de aminoácidos establecida en cualquiera de las SEQ ID NOs: 18-25, y en el que el linfocito T modificado es capaz de inducir una respuesta inmunitaria específica contra el antígeno del VPH endógeno.
2. La célula T modificada de la reivindicación 1, que además comprende un adyuvante.
3. La célula T modificada de la reivindicación 2, en la que el antígeno del VPH, el adyuvante o ambos se administraron intracelularmente en la célula T modificada al pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, provocando así perturbaciones de la entrada de células T de manera que el antígeno HPV, el adyuvante o ambos fueran capaces de entrar en las células T de entrada a través de las perturbaciones cuando se pusieran en contacto con las células T de entrada.
4. La célula T modificada de la reivindicación 3, en la que la célula T de entrada perturbada se incubó con el antígeno de VPH, el adyuvante o ambos, de modo que la célula T de entrada perturbada se puso en contacto con el antígeno de VPH, el adyuvante o ambos.

5. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la concentración del antígeno HPV incubado con la célula T de entrada perturbada estaba entre 0,1 μ M y 1 mM y/o la concentración del adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada estaba entre 0,1 μ M y 1 mM.
6. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde la relación del antígeno HPV al adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada estaba entre 10000:1 y 1:10000.
7. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 6, que se ha modificado aún más para mejorar la viabilidad y/o la función en comparación con una célula T modificada correspondiente que no ha sido modificada adicionalmente, en donde la modificación adicional comprende incubar la célula T de entrada y/o la célula T modificada con un agente, en donde el agente comprende (i) un compuesto que es capaz de mejorar la endocitosis, (ii) un agente estabilizante , (iii) un cofactor, o (iv) cualquier combinación de (i) a (iii).
8. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es inferior al diámetro de la célula T de entrada.
9. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es del 20% y del 99% del diámetro de la célula T de entrada.

- 10.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es 20% y 60% del diámetro de la célula T de entrada.
- 11.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el antígeno HPV y/o el adyuvante está presente en el citosol y/o una vesícula de la célula T modificada.
- 12.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la vesícula es un endosoma.
- 13.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el antígeno HPV y/o el adyuvante está presente en múltiples compartimientos de la célula T modificada.
- 14.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 13, en donde el antígeno se une con la superficie de la célula T modificada.
- 15.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2- 14, en donde el adyuvante comprende un oligodesoxinucleótido CpG (ODN), IFN- α , agonistas de STING, agonistas de RIG-I, poli I:C, imiquimod, resiquimod, o lipopolisacárido (LPS).
- 16.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 15, en donde el adyuvante es un CpG ODN.

- 17.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el CpG ODN es un CpG ODN de Clase A, un CpG ODN de Clase B o un CpG ODN de Clase C.
- 18.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el antígeno HPV comprende una o más secuencias peptídicas heterólogas.
- 19.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 18, en donde la una o más secuencias peptídicas heterólogas se conjugan con el extremo N-terminal y/o el extremo C-terminal del antígeno HPV.
- 20.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 19, en donde una o más secuencias peptídicas heterólogas están conjugadas con el extremo N del antígeno del VPH y comprenden la secuencia de aminoácidos expuesta en cualquiera de las SEQ ID NO: 5-10.
- 21.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 19, en donde una o más secuencias peptídicas heterólogas se conjugan con el extremo C-terminal del antígeno HPV y comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera establecido en las SEQ ID NOs: 11- 17.
- 22.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-21, que comprende el adyuvante en una concentración de entre 0,1 μ M y 1 mM.

23. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, que comprende el antígeno HPV en una concentración de entre 0,1 μ M y 1 mM.
24. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-23, en donde la relación del antígeno HPV al adyuvante está entre 10000:1 y 1:10000.
25. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-24, en donde el agente comprende una albúmina.
26. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 25, en donde la albúmina es albúmina de ratón, de bovino o de humano.
27. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7-24, en donde el agente comprende un catión metálico divalente, glucosa, ATP, potasio, glicerol, trehalosa, D- sacarosa, PEG1500, L-arginina, L-glutamina, EDTA, o combinaciones de los mismos.
28. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la albúmina de ratón comprende albúmina de suero murino (MSA).

- 29.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 28, que se ha modificado adicionalmente para incrementar la expresión de la molécula coestimuladora seleccionada de B7-H2 (ICOSL), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), CD70, LIGHT, HVEM, CD40, 4-1BBL, OX40L, TL1A, GITRL, CD30L, TIM4, SLAM, CD48, CD58, CD155, CD112 o combinaciones de los mismos.
- 30.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, que se ha modificado adicionalmente para aumentar la vida media in vivo
- 31.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 30, que comprende células T helper, células T citotóxicas, células T de memoria, células T natural killer, o combinaciones de los mismos.
- 32.** La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 31, que comprende células T CD3+, células T CD4+, células T CD8+, células T CD45RA+, células T CD45RO+ células T $\gamma\delta$, o combinaciones de las mismas.
- 33.** Una composición que comprende la célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32.
- 34.** Una composición farmacéutica que comprende la célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-32 y un portador farmacéuticamente aceptable.