

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 y un adyuvante, en donde el antígeno es exógeno a la célula T modificada y comprende un epítipo inmunogénico, y en donde el adyuvante está presente en forma intracelular.~~
- 2.1. 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.

~~3. Una célula T modificada que comprende un antígeno y un adyuvante, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico, preparada por un proceso que comprende las etapas de:~~

~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para que el antígeno y el adyuvante pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada; y~~

~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno y el adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno y el adyuvante ingresen en la célula T de entrada perturbada;~~

~~generando así la célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante.~~

4.5. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 43, en donde la concentración del antígeno HPV incubado con la célula T de entrada perturbada está abaá entre aproximadamente 0,1 μM y aproximadamente 1 mM y/o la concentración del adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada está baá entre aproximadamente 0,1 μM y aproximadamente 1 mM.

5-6. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 43 o 54, en donde la relación del antígeno HPV al adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada está abaá entre ~~aproximadamente~~ 10000:1 y ~~aproximadamente~~ 1:10000.

~~6. Una célula T modificada que comprende un antígeno y un adyuvante, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico, preparada por un proceso que comprende las etapas de:~~

~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada que comprende el adyuvante a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para que el antígeno pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada; y~~

~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno ingrese en la célula T de entrada perturbada, generando así la célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante.~~

~~7. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 6, en donde la concentración del antígeno incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~8. Una célula T modificada que comprende un antígeno y un adyuvante, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico, preparada por un proceso que comprende las etapas de:~~

- ~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada que comprende el antígeno a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que las perturbaciones de la célula T de entrada sean suficientemente grandes para el adyuvante para que pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada; y~~
- ~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el adyuvante ingrese en la célula T de entrada perturbada, generando así la célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante.~~

~~9. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la concentración del adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~10. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-9, en donde una fuerza de deformación se aplica a la célula T de entrada a medida que pasa a través de la constricción, causando así las perturbaciones de la célula T de entrada.~~

11.7. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 63-10, en donde el proceso también

~~comprende una etapa de incubación de la célula T de entrada y/o la célula T modificada con un agente que mejora la que se ha modificado aún más para mejorar la viabilidad y/o la función ~~de la célula T modificada~~ 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). ~~preparada sin la ulterior etapa de incubación.~~~~

~~12. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el agente es un compuesto que mejora la endocitosis, o actúa como un agente estabilizante o un cofactor.~~

13.8. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-~~7~~ 12, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es inferior al diámetro de la célula T de entrada.

14.9. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación ~~813~~, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es de ~~aproximadamente~~ el 20% y de ~~aproximadamente~~ el 99% del diámetro de la célula T de entrada.

15.10. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación ~~914~~, en donde el diámetro de la constricción de deformación celular es ~~aproximadamente~~ 20% y ~~aproximadamente~~ 60% del diámetro de la célula T de entrada.

~~16-11.~~ La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10~~5~~, en donde el antígeno HPV y/o el adyuvante están presentes en el citosol y/o una vesícula de la célula T modificada.

~~17-12.~~ La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 11~~cualquiera de las reivindicaciones 1-16~~, en donde la vesícula es un endosoma.

~~18-13.~~ La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12~~7~~, en donde el antígeno HPV y/o el adyuvante están presentes en múltiples compartimientos de la célula T modificada.

~~19-14.~~ La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 13~~8~~, en donde el antígeno ~~o epítipo inmunogénico~~ se une con la superficie de la célula T modificada.

~~20-15.~~ La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones ~~21- 141~~~~9~~, 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).

~~21-16.~~ La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación ~~152~~~~0~~, en donde el adyuvante es un CpG ODN.

~~22-17.~~ La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación ~~162~~~~1~~, 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.

- ~~23. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-22, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno asociado con la enfermedad.~~
- ~~24. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de péptidos o ARNm aislado de una célula enferma.~~
- ~~25. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un no autoantígeno.~~
- ~~26. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 25, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno tumoral, antígeno viral, antígeno bacteriano o antígeno fúngico.~~
- ~~27. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno de papilomavirus humano (HPV).~~
- ~~28. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el HPV es HPV-16 o HPV-18.~~
- ~~29. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en donde el antígeno comprende un péptido restringido en HLA-A2 derivado de HPV E6 y/o E7.~~
- ~~30. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 29, en donde el péptido restringido en HLA-A2 comprende la~~

~~secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-4.~~

~~31. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 18-25.~~

~~32. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-30, en donde la célula T modificada comprende una pluralidad de antígenos que comprenden una pluralidad de epítomos inmunogénicos.~~

~~33. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 32, en donde después de la administración a un individuo de la célula T modificada que comprende la pluralidad de antígenos que comprenden la pluralidad de epítomos inmunogénicos, ninguno de la pluralidad de epítomos inmunogénicos reduce una respuesta inmune en el individuo a cualquiera de los otros epítomos inmunogénicos.~~

~~34. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el antígeno es un polipéptido y el epítomo inmunogénico es un epítomo de péptido inmunogénico.~~

~~35. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el epítomo de péptido inmunogénico se fusiona con un~~

~~polipéptido flanqueante N-terminal y/o un polipéptido flanqueante C-terminal.~~

36-18. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 1730, en donde el antígeno HPV ~~es un polipéptido que comprende un epítipo de péptido inmunogénico y comprende~~ una o más secuencias peptídicas heterólogas.

37-19. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 1834, en donde ~~el antígeno es un polipéptido que comprende un epítipo de péptido inmunogénico que está flanqueado en el término N y/o el término C por~~ 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.

~~**38.** La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 35, en donde las secuencias peptídicas heterólogas flanqueantes se derivan de un péptido inmunogénico asociado con la enfermedad.~~

39-21. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 1935, en donde ~~el polipéptido flanqueante N-terminal comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las~~

~~SEQ ID NOs: 5-10 y/o el polipéptido flanqueante C-terminal~~
~~comprende una o más secuencias peptídicas heterólogas se~~
~~conjugan con el extremo C-terminal del antígeno HPV y~~
~~comprenden la secuencia de aminoácidos de cualquiera de~~
~~establecido en~~ las SEQ ID NOs: 11- 17.

~~40. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las~~
~~reivindicaciones 1- 39, en donde el antígeno es capaz de ser~~
~~procesado en un péptido restringido por MHC de clase I y/o un~~
~~péptido restringido por MHC de clase II.~~

41.22. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 2-211-40, ~~en donde la célula T modificada~~
~~que~~ comprende el adyuvante en una concentración de entre
~~aproximadamente~~ 0,1 μ M y ~~aproximadamente~~ 1 mM.

42.23. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 1-221-41, ~~en donde la célula T modificada~~
~~que~~ comprende el antígeno HPV en una concentración de entre
~~aproximadamente~~ 0,1 μ M y ~~aproximadamente~~ 1 mM.

43.24. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las
 reivindicaciones 2-231-42, en donde la relación del antígeno
HPV al adyuvante está entre ~~aproximadamente~~ 10000:1 y
~~aproximadamente~~ 1:10000.

~~44. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las~~
~~reivindicaciones 1- 43, en donde la célula T modificada~~

~~comprende un complejo que comprende: a) el antígeno, b) el antígeno y al menos otro antígeno, y/o c) el antígeno y el adyuvante.~~

~~45. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 44, en donde la célula T modificada también comprende un agente que mejora la viabilidad y/o la función de la célula T modificada en comparación con una célula T modificada correspondiente que no comprende en agente.~~

~~46. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 45, en donde el agente es un compuesto que mejora endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor.~~

47.25. La célula T modificada de acuerdo con ~~la reivindicación 45~~ cualquiera de las reivindicaciones 7-24, en donde el agente ~~es comprende una~~ albúmina.

48.26. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 2547, en donde la albúmina es albúmina de ratón, de bovino o de humano.

49.27. La célula T modificada de acuerdo con ~~la reivindicación 45~~ cualquiera de las reivindicaciones 7-24, en donde el agente ~~es~~ comprende un catión metálico divalente, glucosa, ATP, potasio, glicerol, trehalosa, D- sacarosa, PEG1500, L- arginina, L-glutamina, ~~e~~ EDTA, o combinaciones de los mismos.

~~50.~~28. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 2649, en donde ~~el agente~~ la albúmina de ratón comprende albúmina de suero murino (MSA).

~~51.~~29. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 2850, ~~en donde las células que se ha~~ modificadon adicionalmente ~~luego~~ para incrementar la expresión de ~~una o más de las~~ moléculas coestimuladoras 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.

~~52.~~ La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación ~~51~~, en donde 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.~~

~~53.~~ ~~53.~~ La célula T modificada de acuerdo con las reivindicaciones ~~51 ó 52~~, en donde la célula comprende un ácido nucleico que resulta en la expresión incrementada de ~~las una o más moléculas coestimuladoras.~~

~~54.~~ La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- ~~53~~, en donde la célula T modificada comprende otra modificación para modular la expresión de MHC de clase I.

~~55. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde la célula T modificada comprende otra modificación para modular la expresión de MHC de clase II.~~

~~56. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 54, en donde una respuesta inmune innata montada en un individuo en respuesta a la administración, en un contexto alogénico, de la célula T modificadas se reduce en comparación con una respuesta inmune innata montada en un individuo en respuesta a la administración, en un contexto alogénico, de las correspondientes células T modificadas que no comprenden la ulterior modificación.~~

57-30. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2954 ó 56, en donde la vida media en circulación de la célula T modificada en un individuo al que se administraron se incrementa en comparación que se ha modificado adicionalmente para aumentar la vida media in vivo en circulación de las correspondientes células T modificadas que no comprenden la ulterior modificación en un individuo al que se administraron.

58-31. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 3057, ~~en donde la célula T modificada incluye una o más de~~ que comprende células T helper, células T citotóxicas, células T de memoria, ~~o~~ células T natural killer, o combinaciones de los mismos.

~~59.~~32. La célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- ~~3158~~, ~~en donde la célula T modificada incluye una o más de que comprende~~ células T CD3+, células T CD4+, células T CD8+, células T CD45RA+, células T CD45RO+ ~~e~~ células T $\gamma\delta$, ~~o combinaciones de las mismas~~.

~~60.~~33. Una composición que comprende la célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~3259~~.

~~61.~~34. Una composición farmacéutica que comprende la célula T modificada de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-~~3259~~ y un portador farmacéuticamente aceptable.

~~62.~~ Un método para modular una respuesta inmune en un individuo, que comprende:

- ~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno y un adyuvante pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico;~~
- ~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno y el adyuvante durante un tiempo suficiente para~~

~~permitir que el antígeno y el adyuvante ingresen en la célula T de entrada perturbada, generando así una célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante; y~~

~~e) administrar la célula T modificada al individuo.~~

~~63. El método de acuerdo con la reivindicación 62, en donde la concentración del antígeno incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM y/o la concentración del adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~64. El método de acuerdo con la reivindicación 62 o 63, en donde la relación del antígeno al adyuvante incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 10000:1 y aproximadamente 1:10000.~~

~~65. Un método para modular una respuesta inmune en un individuo, que comprende:~~

~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada que comprende un adyuvante a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico;~~

~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno ingrese en la célula T de entrada perturbada,~~

~~generando así una célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante; y~~
~~e) administrar la célula T modificada al individuo.~~

~~66. El método de acuerdo con la reivindicación 65, en donde la concentración del antígeno incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~67. Un método para modular una respuesta inmune en un individuo, que comprende:~~

- ~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada que comprende un antígeno a través de una constricción de deformación celular, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada;~~
- ~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el adyuvante ingrese en la célula T de entrada perturbada, generando así una célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante; y~~
- ~~e) administrar la célula T modificada al individuo.~~

~~68. El método de acuerdo con la reivindicación 67, en donde la concentración del adyuvante incubado con la célula T de~~

~~entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~69. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-68, en donde la célula T modificada comprende el antígeno en una concentración de entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~70. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-69, en donde la célula T modificada comprende el adyuvante en una concentración de entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~71. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-70, en donde la relación del antígeno al adyuvante en la célula T modificada está entre aproximadamente 10000:1 y aproximadamente 1:10000.~~

~~72. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-71, en donde la célula T modificada comprende un complejo que comprende: a) el antígeno, b) el antígeno y al menos otro antígeno, y/o c) el antígeno y el adyuvante.~~

~~73. Un método para modular una respuesta inmune en un individuo, que comprende:~~

~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una~~

~~función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico;~~

~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno ingrese en la célula T de entrada perturbada, generando así una célula T modificada que comprende el antígeno;~~

~~e) administrar la célula T modificada al individuo; y~~

~~d) administrar un adyuvante al individuo.~~

~~74. El método de acuerdo con la reivindicación 73, en donde la concentración del antígeno incubado con la célula T de entrada perturbada está entre aproximadamente 0,1 μ M y aproximadamente 1 mM.~~

~~75. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-74, en donde una fuerza de deformación se aplica a la célula T de entrada a medida que pasa a través de la constricción, causando así las perturbaciones de la célula T de entrada.~~

~~76. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-75, que comprende, además, una etapa de incubación de la célula T de entrada y/o célula T modificada con un agente que mejora la viabilidad y/o la función de la célula T modificada~~

~~en comparación con una célula T modificada correspondiente preparada sin la ulterior etapa de incubación.~~

~~77. El método de acuerdo con la reivindicación 76, en donde el agente es un compuesto que mejora endocitosis, un agente estabilizante, o un cofactor.~~

~~78. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-77, en donde la respuesta inmune se mejora.~~

~~79. El método de acuerdo con la reivindicación 78, en donde la respuesta inmune mejorada se dirige hacia el antígeno.~~

~~80. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-79, en donde el diámetro de la constricción es inferior al diámetro de la célula T de entrada.~~

~~81. El método de acuerdo con la reivindicación 80, en donde el diámetro de la constricción es aproximadamente el 20% y aproximadamente el 99% del diámetro de la célula T de entrada.~~

~~82. El método de acuerdo con la reivindicación 81, en donde el diámetro de la constricción es aproximadamente 20% y aproximadamente 60% del diámetro de la célula T de entrada.~~

- ~~83. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-82, en donde el antígeno y/o adyuvante están presentes en el citosol y/o una vesícula de la célula T modificada.~~
- ~~84. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-83, en donde la vesícula es un endosoma.~~
- ~~85. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-84, en donde el antígeno y/o el adyuvante están presentes en múltiples compartimientos de la célula T modificada.~~
- ~~86. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-85, en donde el antígeno o epítipo inmunogénico se une con la superficie de la célula T modificada.~~
- ~~87. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-86, en donde el adyuvante es un CpG ODN, IFN- α , agonistas de STING, agonistas de RIG-I, poli I:C, imiquimod, resiquimod, y/o lipopolisacárido (LPS).~~
- ~~88. El método de acuerdo con la reivindicación 87, en donde el adyuvante es un CpG ODN.~~
- ~~89. El método de acuerdo con la reivindicación 88, 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.~~

- ~~90. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-89, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno asociado con la enfermedad.~~
- ~~91. El método de acuerdo con la reivindicación 90, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de péptidos o ARNm aislado de una célula enferma.~~
- ~~92. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-91, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un no autoantígeno.~~
- ~~93. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-92, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno tumoral, antígeno viral, antígeno bacteriano, o antígeno fúngico.~~
- ~~94. El método de acuerdo con la reivindicación 93, en donde el epítipo inmunogénico se deriva de un antígeno de papilomavirus humano (HPV).~~
- ~~95. El método de acuerdo con la reivindicación 94, en donde el HPV es HPV-16 o HPV-18.~~
- ~~96. El método de acuerdo con la reivindicación 94 o 95, en donde el antígeno comprende un péptido restringido en HLA-A2 derivado de HPV-E6 y/o E7.~~

- ~~97. El método de acuerdo con la reivindicación 96, en donde el péptido restringido en HLA-A2 comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 1-4.~~
- ~~98. El método de acuerdo con la reivindicación 97, en donde el antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 18-25.~~
- ~~99. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-98, en donde la célula T modificada comprende una pluralidad de antígenos que comprenden una pluralidad de epítomos inmunogénicos.~~
- ~~100. El método de acuerdo con la reivindicación 62-99, en donde ninguno de la pluralidad de epítomos inmunogénicos reduce una respuesta inmune en el individuo a cualquiera de los otros epítomos inmunogénicos.~~
- ~~101. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-100, en donde el antígeno es un polipéptido y el epítomo inmunogénico es un epítomo de péptido inmunogénico.~~
- ~~102. El método de acuerdo con la reivindicación 101, en donde el epítomo de péptido inmunogénico se fusiona con un polipéptido flanqueante N-terminal y/o un polipéptido flanqueante C-terminal.~~

- ~~103.~~ La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 102, en donde el epítipo de péptido inmunogénico fusionado con el polipéptido flanqueante N-terminal y/o el polipéptido flanqueante C-terminal es una secuencia no natural.
- ~~104.~~ El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde los polipéptidos flanqueantes N-terminales y/o C-terminales se derivan de un péptido largo sintético inmunogénico (SLP).
- ~~105.~~ El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde los polipéptidos flanqueantes N-terminales y/o C-terminales se derivan de un SLP inmunogénico asociado con una enfermedad.
- ~~106.~~ El método de acuerdo con la reivindicación 103, en donde el polipéptido flanqueante N-terminal comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 5-10 y/o el polipéptido flanqueante C-terminal comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOS: 11-17.
- ~~107.~~ El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-106, en donde el antígeno es capaz de ser procesado en un péptido restringido por MHC de clase I y/o un péptido restringido por MHC de clase II.
- ~~108.~~ El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-107, en donde la célula T modificada también comprende un

~~agente que mejora la viabilidad y/o la función de la célula T modificada en comparación con una célula T modificada correspondiente que no comprende en agente.~~

~~109. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el agente es un compuesto que mejora endocitosis, un agente estabilizante o un cofactor.~~

~~110. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 109, en donde el agente es albúmina.~~

~~111. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 110, en donde la albúmina es albúmina de ratón, de bovino o de humano.~~

~~112. La célula T modificada de acuerdo con la reivindicación 108, en donde el agente es un catión metálico divalente, glucosa, ATP, potasio, glicerol, trehalosa, D-sacarosa, PEG1500, L-arginina, L-glutamina, o EDTA.~~

~~113. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-112, en donde la célula T modificada comprende otra modificación para modular la expresión de MHC de clase I.~~

~~114. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-113, en donde la célula T modificada comprende otra modificación para modular la expresión de MHC de clase II.~~

- ~~115. El método de acuerdo con la reivindicación 113, en donde una respuesta inmune innata montada en el individuo en respuesta a la administración, en un contexto alogénico, de la célula T modificadas se reduce en comparación con una respuesta inmune innata montada en un individuo en respuesta a la administración, en un contexto alogénico, de las correspondientes células T modificadas que no comprenden la ulterior modificación.~~
- ~~116. El método de acuerdo con la reivindicación 113 o 115, en donde la vida media en circulación de la célula T modificada en un individuo al que se administraron se incrementa en comparación con la vida media en circulación de las correspondientes células T modificadas que no comprenden la ulterior modificación en un individuo al que se administraron.~~
- ~~117. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-116, en donde la célula T modificada incluye una o más de células T helper, células T citotóxicas, células T de memoria, o células T natural killer.~~
- ~~118. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-117, en donde la célula T modificada incluye una o más de células T CD3+, células T CD4+, células T CD8+, células T CD45RA+, células T CD45RO+, o células T $\gamma\delta$.~~

~~119. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-118, en donde la célula T modificada es alogénica al individuo.~~

~~120. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-119, en donde la célula T modificada es autóloga al individuo.~~

~~121. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 62-120, en donde el individuo está precondicionado para modular inflamación y/o una respuesta inmune.~~

~~122. Un método para modular una respuesta inmune en un individuo, que comprende:~~

~~a) incubar una célula T de entrada con un antígeno y/o un adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno se asocie con la superficie celular de la célula T de entrada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico, generando así una célula T modificada asociada con el antígeno; y~~

~~b) administrar la célula T modificada al individuo.~~

~~123. El método de acuerdo con la reivindicación 122, en donde el antígeno de VPH comprende una secuencia de aminoácido con al menos el 90% de similitud con cualquiera de las SEQ ID NOS:18-25.~~

- ~~124. El método de acuerdo con la reivindicación 123, en donde el antígeno de VPH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:23.~~
- ~~125. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 122-124, en donde el adyuvante es CpG ODN o LPS.~~
- ~~126. El método de acuerdo con la reivindicación 125, en donde el CpG ODN es CpG ODN 1018, CpG ODN 1826 o CpG ODN 2006.~~
- ~~127. Una composición que comprende la célula T modificada, en donde la célula T modificada que comprende un antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 18-25.~~
- ~~128. Una composición que comprende la célula T modificada, en donde la célula T modificada que comprende un antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NOs: 18-25.~~
- ~~129. Una composición que comprende la célula T modificada, en donde la célula T modificada se prepara por el método que comprende:~~
~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno y~~

~~un adyuvante pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico;~~

~~b) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno y el adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno y el adyuvante ingresen en la célula T de entrada perturbada, generando así una célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante.~~

130. ~~Una composición que comprende la célula T modificada, en donde la célula T modificada se prepara por el método que comprende:~~

~~a) pasar una suspensión celular que comprende una célula T de entrada a través de una constricción de deformación celular, en donde un diámetro de la constricción es una función de un diámetro de la célula T de entrada en la suspensión, causando así que perturbaciones de la célula T de entrada suficientemente grandes para un antígeno y un adyuvante pasen a través para formar una célula T de entrada perturbada, en donde el antígeno comprende un epítipo inmunogénico;~~

~~b)a) incubar la célula T de entrada perturbada con el antígeno y el adyuvante durante un tiempo suficiente para permitir que el antígeno y el adyuvante ingresen en la célula T de entrada perturbada, generando así una célula T modificada que comprende el antígeno y el adyuvante.~~