

REIVINDICACIONES

1. Método para seleccionar un péptido inmunogénico específico de tumor derivado de un paciente, comprendiendo el método las etapas de:

(1) obtener información de secuencia de NGS a partir de células tumorales o tejidos tumorales y células normales o tejidos normales derivados de un paciente;

(2) obtener información de secuencia de péptido específico de tumor de al menos 7 aminoácidos de longitud, que tienen una o más variaciones de aminoácidos en la secuencia de NGS de las células tumorales o los tejidos tumorales en comparación con la secuencia de NGS de las células normales o los tejidos normales;

(3) medir un nivel de expresión (TPM; transcritos por millón) del péptido específico de tumor o el gen que codifica para el péptido específico de tumor en las células tumorales o los tejidos tumorales;

(4) aplicar la información de secuencia de péptido específico de tumor a un modelo de predicción de afinidad de unión y determinar una puntuación de afinidad de unión (BA) a una molécula de HLA;

(5) aplicar la información de secuencia de péptido específico de tumor a un modelo de predicción de inmunogenicidad y determinar una puntuación de inmunogenicidad (IMM);

(6) determinar una clasificación de prioridad de un péptido relacionado con tumor basándose en la siguiente fórmula:

Puntuación de priorización de neoantígeno = $\min(\text{TPM}, 1) * (W1*BA + W2*IMM)/(W1+W2)$

$[0 < W1 < 1, 0 < W2 < 1]$; y

(7) seleccionar dos o más péptidos inmunogénicos específicos de tumor basándose en la clasificación de prioridad determinada de los péptidos específicos de tumor.

2. Método según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:

(a) obtener información de secuencia de péptido derivada de células tumorales o tejidos tumorales y células normales o tejidos normales a partir de una base de datos de péptidos;

(b) obtener información de secuencia de péptido de HLA de clase I a partir de una base de datos de secuencias biológicas;

(c) construir un modelo de predicción de afinidad de unión entrenando los datos obtenidos en las etapas (a) y (b) en un modelo que puede predecir una puntuación de afinidad de unión (BA) para HLA, y obtener una puntuación de afinidad de unión; y

(d) construir un modelo de predicción de inmunogenicidad entrenando los datos obtenidos en las etapas (a) y (b) en un modelo que puede predecir una puntuación de inmunogenicidad (IMM), y obtener una puntuación de inmunogenicidad.

3. Método según la reivindicación 2, en el que la base de datos de péptidos usada para la construcción del modelo de predicción en la etapa (a) se somete a uno o más procedimientos de selección de los siguientes:

- i) eliminar datos que no corresponden a HLA-A, HLA-B, o HLA-C,
- ii) eliminar datos con mutaciones en moléculas de HLA,
- iii) eliminar datos con longitudes de péptido de 7 o menos o 15 o más, y
- iv) retirar secuencias de aminoácidos que contienen residuos de aminoácido distintos de los 20 aminoácidos de origen humano.

4. Método según las reivindicaciones 1 a 3, en el que el HLA comprende diferentes tipos de HLA o diferentes alelos de HLA.

5. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el entrenamiento en las etapas (c) y (d) se realiza combinando uno o más modelos de inteligencia artificial y uno o más métodos de entrenamiento.

6. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la puntuación de afinidad de unión se determina mediante un valor de CI50 o valor de Kd relacionado con la unión con HLA.

7. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la puntuación de inmunogenicidad se determina mediante uno o más elementos de información seleccionados del grupo que consiste en la secreción de citocinas a partir de células T, la proliferación de células T debida a activación inmunogénica, la secreción de quimiocinas, y la citotoxicidad de células T activadas, cuando el péptido candidato se trata con células inmunitarias o una muestra que contiene las células inmunitarias.

8. Método según la reivindicación 7, en el que la muestra que contiene las células inmunitarias se selecciona del grupo que consiste en sangre, glóbulos blancos, y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), y la información se selecciona de al menos dos del grupo que consiste en IFN- γ , IL-2, TNF- α , CCL4, CXCL9, y granzima B.

9. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el nivel de expresión del péptido candidato o un gen codificante para el mismo en la muestra derivada

de paciente en la etapa (3) se obtiene a través de secuenciación de ARN a partir de los datos de muestra de paciente.

10. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el péptido inmunogénico específico de tumor derivado del paciente se usa para la producción de una vacuna contra el cáncer personalizada para el paciente.

11. Composición de vacuna antineoplásica que comprende:

el péptido inmunogénico específico de tumor seleccionado mediante el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una molécula de ácido nucleico que codifica para el péptido; y
un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Método de preparación de una vacuna antineoplásica, comprendiendo el método una etapa de mezclar:

el péptido inmunogénico específico de tumor seleccionado mediante el método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o una molécula de ácido nucleico que codifica para el péptido; y
un portador farmacéuticamente aceptable.