

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 935 702**

51 Int. Cl.:

**A61K 39/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.04.2019 PCT/EP2019/059329**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.10.2019 WO19197567**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.04.2019 E 19716176 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2022 EP 3773689**

54 Título: **Péptidos antigénicos para la prevención y el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**11.04.2018 EP 18305444**  
**09.10.2018 WO PCT/EP2018/077512**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.03.2023**

73 Titular/es:

**ENTEROME S.A. (100.0%)**  
**94/96 Avenue Ledru-Rollin**  
**75011 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**CHENE, LAURENT;**  
**BONNY, CHRISTOPHE y**  
**STROZZI, FRANCESCO**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 935 702 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Péptidos antigénicos para la prevención y el tratamiento del cáncer

5 La presente invención se relaciona con el campo de la terapia del cáncer, más particularmente mediante los métodos inmunoterapéuticos. En particular, la presente invención proporciona un péptido, que es útil en la inmunoterapia del cáncer.

10 El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), solo en 2012, se reportaron 14 millones de casos nuevos y 8,2 millones de muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo, y se espera que el número de casos nuevos de cáncer aumente en aproximadamente un 70 % dentro de las próximas dos décadas. Hasta el momento, más del 60 % del total de nuevos casos anuales en el mundo ocurren en África, Asia y América Central y del Sur. Estas regiones también representan el 70 % de las muertes por cáncer en el mundo. Entre los hombres, los cinco sitios más comunes de cáncer son pulmón, próstata, colon y recto, estómago e hígado; mientras que, en las mujeres, son mama, colon y recto, pulmón, cuello uterino y estómago.

20 El cáncer se ha tratado durante mucho tiempo con cirugía, terapia de radiación, quimioterapia citotóxica y manipulación endocrina, que típicamente se combinan en orden secuencial para controlar mejor la enfermedad. Sin embargo, las principales limitaciones a la verdadera eficacia de estas terapias estándar son su especificidad imprecisa que conduce al daño colateral de los tejidos normales que se produce con el tratamiento, una baja tasa de curación y resistencia intrínseca a los medicamentos.

25 En los últimos años, hay un enorme aumento en el desarrollo de terapias contra el cáncer debido, en particular, a los grandes avances en el perfil de expresión de tumores y células normales, y las investigaciones recientes y los primeros resultados clínicos en inmunoterapia, o terapia molecular dirigida, comienzan a cambiar nuestra percepción de esta enfermedad.

30 Las inmunoterapias prometedoras contra el cáncer ahora se convierten en una realidad y las evidencias de que el sistema inmunitario del huésped puede reconocer los antígenos tumorales han llevado al desarrollo de medicamentos contra el cáncer que ahora están aprobados por agencias reguladoras como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Varios enfoques terapéuticos incluyen, entre otros, la transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumores expandidos *ex-vivo* (TIL), vacunas de células cancerosas, citocinas inmunoestimuladoras y sus variantes, agonistas de receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores dirigidos a antígenos tumorales o puntos de control inmunitarios (Galuzzi y otros, Classification of current anticancer immunotherapies. *Oncotarget*. 30 de diciembre de 2014;5(24):12472-508).

40 Desafortunadamente, un porcentaje significativo de pacientes aún puede presentar una resistencia intrínseca a algunas de estas inmunoterapias o incluso adquirir resistencia durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, se reportó que la tasa de supervivencia a los tres años es de alrededor del 20 % con el anticuerpo anti-CTLA-4 Ipilimumab en melanoma no resecable o metastásico (Snyder y otros, Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 4 de diciembre de 2014;371(23):2189-2199; Schadendorf y otros, Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 10 de junio de 2015;33(17):1889-94), mientras que la tasa de supervivencia a tres años con otro inhibidor de puntos de control, Nivolumab dirigido a PD-1, se reportó que es del 44 % en el carcinoma de células renales (RCC) y del 18 % en carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (Mc Dermott y otros, Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. *J Clin Oncol*. 20 de junio de 2015;33(18):2013-20; Gettinger y otros, Overall Survival and Long-Term Safety of Nivolumab (Anti-Programmed Death 1 Antibody, BMS-936558, ONO-4538) in Patients With Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 20 de junio de 2015;33(18):2004-12). Por lo tanto, la resistencia fundamental a los medicamentos representa una barrera fija para la eficacia de estas inmunoterapias. Por lo tanto, está claro que se necesita un enfoque diferente para el tratamiento del cáncer para romper esta barrera.

55 La ausencia de respuesta en un gran número de sujetos que se trataron con estas inmunoterapias podría estar asociada con una respuesta inmune antitumoral deficiente (como defecto en la presentación de antígenos por las células presentadoras de antígenos (APC) o reconocimiento de antígenos por las células T). En otras palabras, la respuesta positiva a la inmunoterapia se correlaciona con la capacidad del sistema inmunitario para desarrollar subconjuntos de linfocitos específicos capaces de reconocer antígenos restringidos al MHC de clase I expresados por las células cancerosas humanas (Kvistborg y otros, Human cancer regression antigens. *Curr Opin Immunol*. Abril de 2013;25(2):284-90). Esta hipótesis está fuertemente soportada por datos que demuestran que la respuesta a la transferencia adoptiva de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) está directamente relacionada con el número de células T CD8+ que se transfunden al paciente (Besser y otros, Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with metastatic melanoma: intent-to-treat analysis and efficacy after failure to prior immunotherapies. *Clin Cancer Res*. 1 de septiembre de 2013;19(17):4792-800). Una respuesta antitumoral potente dependerá, por tanto,

de la presentación de péptidos inmunorreactivos y de la presencia de un número suficiente de células reactivas "entrenadas" para reconocer estos antígenos.

5 La vacunación basada en antígenos tumorales representa un enfoque único para la terapia del cáncer que ha ganado un interés considerable, ya que puede involucrar al propio sistema inmunitario del paciente para reconocer, atacar y destruir tumores, de una manera específica y duradera. De hecho, se sabe que las células tumorales expresan un gran número de antígenos peptídicos susceptibles de ser reconocidos por el sistema inmunitario. Las vacunas basadas en dichos antígenos proporcionan grandes oportunidades no solo para mejorar la supervivencia general del paciente, sino también para monitorear las respuestas inmunitarias y la preparación de productos de grado GMP gracias a la baja toxicidad y el bajo peso molecular de los antígenos tumorales. Los ejemplos de antígenos tumorales incluyen, entre otros, subproductos de proteínas transcritas de genes normalmente silenciosos o genes sobreexpresados y de proteínas expresadas por oncovirus (Kvistborg y otros, Human cancer regression antigens. Curr Opin Immunol. Abril de 2013;25(2):284-90), y neoantígenos, resultantes de mutaciones puntuales de proteínas celulares. Los últimos son de particular interés ya que se demostró que están asociados directamente con un aumento de la supervivencia general en pacientes que se trataron con inhibidores de CTLA-4 (Snyder y otros, Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 4 de diciembre de 2014;371(23):2189-2199; Brown y otros, Neo-antigens predicted by tumor genome meta-analysis correlate with increased patient survival. Genome Res. Mayo de 2014;24(5):743-50).

20 Sin embargo, el número de antígenos tumorales humanos sobre los que se pueden desarrollar vacunas contra el cáncer es limitado. En particular, los antígenos que se derivan de autoproteínas mutadas o modificadas pueden inducir tolerancia inmunitaria y/o efectos secundarios de autoinmunidad que no se desean. Por ejemplo, el documento WO 2004/067023 A2 describe varios péptidos epitópicos restringidos por el MHC de clase I que se derivan de la survivina, que incluye el péptido "2M", en donde la "T" en la posición 2 de la survivina 96-104 está sustituida por una "M" (LMLGEFLKL; SEQ ID NO: 899).

Por lo tanto, existe la necesidad en la técnica de identificar terapias contra el cáncer alternativas, que puedan superar las limitaciones encontradas en este campo.

30 La invención tiene por objetivo satisfacer las necesidades antes mencionadas. Este objetivo se logra por medio de la materia que se expone en las reivindicaciones adjuntas.

#### Definiciones

35 A menos que se defina de cualquier otra manera en la presente descripción, los términos científicos y técnicos usados en la presente solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Además, a menos que el contexto lo requiera de cualquier otra manera, las nomenclaturas usadas en la presente descripción y las técnicas de cultivo de células y tejidos se conocen bien y comúnmente usadas en la técnica.

40 Tales técnicas se explican completamente en la literatura, como Owen y otros. (Kuby Immunology, 7<sup>ma</sup> edición, 2013 - W. H. Freeman) y Sambrook y otros. (Molecular cloning: Manual de laboratorio 4<sup>ta</sup> edición, Cold Spring Harbor Laboratory Press - Cold Spring Harbor, NY, EE.UU., 2012).

45 Sin embargo, con respecto al uso de diferentes términos a lo largo de la especificación actual, se aplican más particularmente las siguientes definiciones.

Los términos "péptido", "polipéptido", "proteína" y variaciones de estos términos se refieren a péptidos, oligopéptidos, polipéptidos o proteínas que comprenden al menos dos aminoácidos que se unen entre sí preferentemente por un enlace peptídico normal o, alternativamente, por un enlace peptídico modificado, tal como por ejemplo en el caso de los péptidos isotéricos. El término "(poli)péptido" se refiere a un péptido y/o a un polipéptido. En particular, los términos "péptido", "polipéptido" y "proteína" se refieren a una cadena secuencial de aminoácidos de cualquier longitud que se unen entre sí mediante enlaces peptídicos (-NHCO-). Los péptidos, polipéptidos y proteínas pueden desempeñar un papel estructural y/o funcional en una célula *in vitro* y/o *in vivo*. Los términos "péptido", "polipéptido", "proteína" preferentemente abarcan cadenas de aminoácidos en un tamaño que está en un intervalo entre 2 y al menos aproximadamente 1000 residuos de aminoácidos. El término "péptido" en la presente descripción preferentemente abarca cadenas de aminoácidos con un tamaño de menos de aproximadamente 30 aminoácidos, mientras que los términos "polipéptido" y "proteína" preferentemente abarcan cadenas de aminoácidos con un tamaño de al menos 30 aminoácidos. Los términos "polipéptido" y "proteína" se usan en la presente descripción de manera intercambiable. En una modalidad preferida, los términos "péptido", "polipéptido", "proteína" también incluyen "peptidomiméticos" que se definen como análogos peptídicos que contienen elementos estructurales no peptídicos, cuyos péptidos son capaces de imitar o antagonizar la(s) acción(es) biológica(s) de un péptido parental natural. Un peptidomimético carece de características peptídicas clásicas tales como enlaces peptídicos escindibles enzimáticamente. En particular, un péptido, polipéptido o proteína puede comprender aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos definidos por el código genético además de estos aminoácidos, o puede estar compuesto por aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos definidos por el código genético. En particular, un péptido, polipéptido o proteína en el contexto de la presente invención puede estar igualmente compuesto por aminoácidos modificados

por procesos naturales, tales como procesos de maduración postraduccional o por procesos químicos, que se conocen bien por un experto en la técnica. Tales modificaciones se detallan completamente en la literatura. Estas modificaciones pueden aparecer en cualquier parte del polipéptido: en el esqueleto del péptido, en la cadena de aminoácidos o incluso en los extremos carboxilo o amino terminal. En particular, un péptido o polipéptido puede ramificarse después de una ubiquitinación o ser cíclico con o sin ramificación. Este tipo de modificación puede ser el resultado de procesos postraduccionales naturales o sintéticos que se conocen bien por el experto en la técnica. Los términos "péptido", "polipéptido", "proteína" en el contexto de la presente invención en particular también incluyen péptidos, polipéptidos y proteínas modificados. Por ejemplo, las modificaciones de péptidos, polipéptidos o proteínas pueden incluir acetilación, acilación, ADP-ribosilación, amidación, fijación covalente de un nucleótido o de un derivado de nucleótido, fijación covalente de un lípido o de un derivado lipídico, fijación covalente de un fosfatidilinositol, reticulación covalente o no covalente, ciclación, formación de enlaces disulfuro, desmetilación, glicosilación que incluye la pegilación, hidroxilación, yodización, metilación, miristoilación, oxidación, procesos proteolíticos, fosforilación, prenilación, racemización, senelilación, sulfatación, adición de aminoácidos tales como la arginilación o ubiquitinación. Dichas modificaciones están completamente detalladas en la literatura (Proteins Structure and Molecular Properties (1993) 2<sup>da</sup> Ed., T. E. Creighton, New York; Post-translational Covalent Modifications of Proteins (1983) B. C. Johnson, Ed., Academic Press, New York; Seifter y otros. (1990) Analysis for protein modifications and nonprotein cofactors, Meth. Enzymol. 182: 626-646 y Rattan y otros, (1992) Protein Synthesis: Post-translational Modifications and Aging, Ann NY Acad Sci, 663: 48-62). En consecuencia, los términos "péptido", "polipéptido", "proteína" incluyen preferentemente, por ejemplo, lipopéptidos, lipoproteínas, glicopéptidos y glicoproteínas.

En una modalidad preferida, un (poli)péptido o proteína es un (poli)péptido o proteína "clásico", de manera que un (poli)péptido o proteína "clásico" se compone típicamente de aminoácidos que se seleccionan de los 20 aminoácidos definidos por el código genético, que se unen entre sí por un enlace peptídico normal.

Como se conoce en la técnica, los ácidos nucleicos pueden codificar péptidos, polipéptidos y proteínas. Los términos "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "secuencia de ácido nucleico", "polinucleótido", "secuencia de nucleótidos" se usan en la presente descripción de manera intercambiable y se refieren a una sucesión precisa de nucleótidos naturales (por ejemplo, A, T, G, C y U), o nucleótidos sintéticos, es decir, a una cadena de al menos dos nucleótidos. En particular, los términos "ácido nucleico", "molécula de ácido nucleico", "secuencia de ácido nucleico", "polinucleótido", "secuencia de nucleótidos" se refieren a ADN o ARN. Los ácidos nucleicos comprenden preferentemente ADN o ARN monocatenario, bicatenario o parcialmente bicatenario, preferentemente se selecciona de ADN genómico (ADNg), ADN complementario (ADNc), ADN ribosómico (ADNr) y el producto de transcripción de dicho ADN, tal como ARN. Los ejemplos de ácidos nucleicos que se prefieren incluyen ARN ribosómico (ARNr), ARN mensajero (ARNm); ADN antisentido, ARN antisentido; secuencias de ARN y/o ADN complementarias, ribozima, secuencias de ARN/ADN (complementarias) con o sin elementos de expresión, un vector; un minigen, fragmentos de genes, elementos reguladores, promotores y sus combinaciones. Otros ejemplos de ácido nucleico que se prefieren (moléculas) y/o polinucleótidos incluyen, por ejemplo, un polinucleótido recombinante, un vector, un oligonucleótido, una molécula de ARN tal como un ARNr, un ARNm o un ARN de transferencia (ARNt) o una molécula de ADN como se describió anteriormente. Por lo tanto, se prefiere que el ácido nucleico (molécula) sea una molécula de ADN o una molécula de ARN; preferentemente se selecciona de ADNg; ADNc; ARNr; ARNm; ADN antisentido; ARN antisentido; secuencias complementarias de ARN y/o ADN; secuencias de ARN y/o ADN con o sin elementos de expresión, elementos reguladores y/o promotores; un vector; y sus combinaciones. Está dentro de la experiencia del experto en la técnica determinar las secuencias de nucleótidos que pueden codificar una secuencia de aminoácidos específica.

Los (poli)péptidos y/o ácidos nucleicos de acuerdo con la invención pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica, que incluye cualquier método sintético, cualquier método recombinante, cualquier método de generación *ex-vivo* y cualquiera de sus combinaciones. Tales técnicas se explican completamente en la literatura como se mencionó anteriormente.

El término "péptido antigénico", como se usa en la presente descripción, se refiere a un péptido que es propenso a inducir/provocar, aumentar, prolongar o mantener una respuesta inmunitaria en un sujeto al que se administra. En particular, el péptido antigénico es una variante de secuencia de (un fragmento/epitopo de) un antígeno tumoral (humano). En otras palabras, el péptido antigénico es preferentemente distinto de (un fragmento/epitopo de) un antígeno tumoral (humano), pero tiene preferentemente una similitud de aminoácidos con (un fragmento/epitopo de) el antígeno tumoral (humano). Preferentemente, la respuesta inmunitaria inducida/provocada, aumentada, prolongada o mantenida por el péptido antigénico (también) se dirige al respectivo (fragmento/epitopo de) un antígeno tumoral (humano).

Como se usa en la presente descripción, el término "antígeno tumoral" comprende antígenos específicos de tumores y antígenos asociados a tumores. En general, el término "antígeno tumoral" o "proteína tumoral" designa en la presente descripción una sustancia antigénica que se produce en células tumorales, ya veces también en células normales, y que puede desencadenar una respuesta inmunitaria tras su administración en un sujeto. En humanos, se clasifican de acuerdo con su patrón de expresión, función u origen genético, e incluyen autoantígenos sobreexpresados (tales como HER2/neu y su variante dHER2, p53, Tumor de Wilms 1, receptor de efrinas, proteinasa-3, mucina-1, mesotelina, EGFR, CD20); antígenos de cáncer de testículo (CT) (tales como MAGE-1,

BAGE, GAGE, NY-ESO-1); antígenos mutacionales, también conocidos como neoantígenos (tales como mutantes de MUM-1, bcr-abl, ras, b-raf, p53, CDK-4, CDC27, beta-catenina, alfa-actenina-4); antígenos de diferenciación específicos de tejido (tales como los antígenos de melanoma Melan A/MART-1, tirosinasa, TRP1/pg75, TRP2, gp100 y los gangliósidos GM3, GM2, GD2 y GD3; los antígenos de cáncer de próstata PSMA, PSA y PAP); antígenos virales que son expresados por oncovirus (tales como HPV, EBV); antígenos oncofetales (tales como la alfa-fetoproteína AFP y el antígeno carcinoembrionario CEA); y antígenos universales (telomerasa, hTERT, survivina, mdm-2, CYP-1B1) (Srinivasan y Wolchok, Tumor antigens for cancer immunotherapy: therapeutic potential of xenogeneic DNA vaccines. *J Transl Med.* 16 de abril de 2004;2(1):12). En consecuencia, los antígenos tumorales humanos se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, la subunidad alfa-2 del receptor de interleucina-13 (IL-13R $\alpha$ 2 o IL13RA2) es una proteína enlazada a la membrana que en humanos está codificada por el gen IL13RA2. De manera no exhaustiva, se reportó que el IL13RA2 es un posible objetivo de inmunoterapia (ver Beard y otros; *Clin Cancer Res*; 72(11); 2012). La alta expresión de IL13RA2 se ha asociado además con invasión, metástasis hepáticas y mal pronóstico en cáncer colorrectal (Barderas y otros; *Cancer Res*; 72(11); 2012). En particular, los péptidos antigénicos de acuerdo con la presente invención son preferentemente variantes de secuencia de (un epítipo/fragmento de) los antígenos tumorales que se muestran en la Tabla 1B y pueden usarse en particular en la enfermedad que se describe para el respectivo antígeno tumoral en la Tabla 1B.

El término "microbiota", como se usa en la presente descripción, se refiere a microorganismos comensales que se encuentran en y sobre todos los organismos multicelulares estudiados hasta la fecha, desde las plantas hasta los animales. En particular, se encontró que la microbiota es crucial para la homeostasis inmunológica, hormonal y metabólica de su huésped. La microbiota incluye bacterias, arqueas, protistas, hongos y virus. En consecuencia, una "variante de secuencia de microbiota" es una variante de secuencia de una secuencia de referencia (en particular, un epítipo/un fragmento de un antígeno tumoral humano), que ocurre en la microbiota (por ejemplo, puede estar contenida en una proteína de la microbiota). Una "variante de secuencia" típicamente comparte, en particular en toda la longitud de la secuencia, al menos un 50 % de identidad de secuencia con una secuencia de referencia, específicamente, un fragmento/epítipo de un antígeno tumoral (de referencia). Preferentemente, la variante de secuencia comparte al menos el 60 %, preferentemente al menos el 70 %, preferentemente al menos el 75 %, con mayor preferencia al menos el 80 %, aún con mayor preferencia al menos el 85 %, aún con mayor preferencia al menos el 90 %, particularmente preferentemente al menos el 95%, y con la máxima preferencia al menos el 99% de identidad de secuencia con la secuencia de referencia, específicamente, un fragmento/epítipo de un antígeno tumoral (de referencia). La identidad de secuencia puede calcularse como se conoce en la técnica, en particular como se describe más abajo. Preferentemente, una variante de secuencia conserva la función específica de la secuencia de referencia, por ejemplo, su función como epítipo tumoral y/o su capacidad para provocar o mantener una respuesta inmunitaria. La variante de secuencia de microbiota se selecciona preferentemente del grupo que consiste en variantes de secuencia bacteriana, variantes de secuencia de arqueas, variantes de secuencia de protista, variantes de secuencia de hongos y variantes de secuencia viral. Con mayor preferencia, la variante de secuencia de microbiota es una variante de secuencia bacteriana.

Anatómicamente, la microbiota reside sobre o dentro de varios tejidos y biofluidos, que incluye la piel, la conjuntiva, las glándulas mamarias, la vagina, la placenta, el líquido seminal, el útero, los folículos ováricos, los pulmones, la saliva, la cavidad oral (en particular, la mucosa oral), y el tracto gastrointestinal, en particular el intestino. En el contexto de la presente invención, la variante de secuencia de microbiota es preferentemente una variante de secuencia de microbiota del tracto gastrointestinal (microorganismos que residen en el tracto gastrointestinal), con mayor preferencia una variante de secuencia de microbiota del intestino (microorganismos que residen en el intestino). En consecuencia, la máxima preferencia es que la variante de secuencia de microbiota sea una variante de secuencia bacteriana del intestino (humano) (es decir, una variante de secuencia de bacterias que residen en el intestino (humano)).

Mientras la microbiota se puede encontrar dentro y sobre muchos organismos multicelulares (todos los organismos multicelulares estudiados hasta la fecha, desde las plantas hasta los animales), se prefiere la microbiota que se encuentra dentro y sobre los humanos. Dicha microbiota se denomina en la presente descripción como "microbiota humana" (en donde el término humano se refiere específicamente a la localización/residencia de la microbiota). Dentro del contexto de la presente invención, la variante de secuencia de microbiota es una variante de secuencia de microbiota humana.

Preferentemente, el péptido antigénico como se describe en la presente descripción puede coadministrarse o unirse, por ejemplo, mediante un enlace covalente o no covalente, a una proteína/péptido que tenga propiedades inmunoadyuvantes, tales como proporcionar estimulación de células Th1 CD4+. Mientras que el péptido antigénico como se describe en la presente descripción se une preferentemente al MHC de clase I, los epítopos auxiliares CD4+ pueden usarse adicionalmente para proporcionar una respuesta inmunitaria eficiente. Las células auxiliares Th1 son capaces de mantener la activación eficiente de las células dendríticas (DC) y la activación específica de CTL al secretar interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-2 (IL-2) y mejora la expresión de la señal coestimuladora en las DC y las células T (Galaine y otros, Interest of Tumor-Specific CD4 T Helper 1 Cells for Therapeutic Anticancer Vaccine. *Vaccines* (Basel). 30 de junio de 2015;3(3):490-502).

Por ejemplo, el péptido/proteína adyuvante puede ser preferentemente distinto del péptido antigénico de acuerdo

con la presente invención. Preferentemente, el péptido/proteína adyuvante es capaz de recuperar la memoria inmunitaria o proporciona una ayuda no específica o podría ser un péptido auxiliar específico. Se describen varios péptidos auxiliares en la literatura para proporcionar una ayuda inespecífica de las células T, tales como el péptido auxiliar del tétanos, el péptido de hemocianina de lapa californiana o el péptido PADRE (Adotévi y otros, Targeting antitumor CD4 helper T cells with universal tumor-reactive helper peptides derived from telomerase for cancer vaccine. Hum Vaccin Immunother. Mayo de 2013;9(5):1073-7, Slingluff CL, The present and future of peptide vaccines for cancer: single or multiple, long or short, alone or in combination? Cancer J. Septiembre-octubre de 2011;17(5):343-50). En consecuencia, el péptido auxiliar del tétanos, el péptido de hemocianina de lapa californiana y el péptido PADRE son ejemplos que se prefieren de tales péptidos/proteínas adyuvantes. En particular, el péptido antigénico como se describe en la presente descripción, o un polipéptido que comprende dicho péptido antigénico, puede unirse, por ejemplo, mediante un enlace covalente o no covalente, al péptido HHD-DR3 de secuencia MAKTIAYDEEARRGLERGLN (SEQ ID NO: 856). Este péptido representa otro ejemplo de péptido auxiliar (que tiene propiedades inmunoadyuvantes), que se prefiere en el contexto de la presente invención. Otro ejemplo que se prefiere es h-pAg T13L (secuencia: TPPAYRPPNAPIL; SEQ ID NO: 860; Bhasin M, Singh H, Raghava GP (2003) MHCBN: a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides. Bioinformatics 19: 665-666). Otros ejemplos de péptidos auxiliares que se prefieren incluyen el péptido UCP2 (por ejemplo, como se describe en el documento WO 2013/135553 A1 o en Dosset M, Godet Y, Vauchy C, Beziaud L, Lone YC, Sedlik C, Liard C, Levionnois E, Clerc B, Sandoval F, Daguindau E, Wain-Hobson S, Tartour E, Langlade-Demoyen P, Borg C, Adotévi O: Universal cancer peptide-based therapeutic vaccine breaks tolerance against telomerase and eradicates established tumor. Clin Cancer Res. 15 de noviembre de 2012;18(22):6284-95. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0896. Epub 2 de octubre de 2012) y el péptido BIRC5 (por ejemplo, como se describe en EP2119726 A1 o en Widenmeyer M, Griesemann H, Stevanovic S, Feyerabend S, Klein R, Attig S, Hennenlotter J, Wernet D, Kuprash DV, Sazykin AY, Pascolo S, Stenzl A, Gouttefangeas C, Rammensee HG: Promiscuous survivin peptide induces robust CD4+ T-cell responses in the majority of vaccinated cancer patients. Int J Cancer. 1 de julio de 2012;131(1):140-9. doi: 10.1002/ijc.26365. Epub 14 de septiembre de 2011). El péptido auxiliar con la máxima preferencia es el péptido UCP2 (secuencia de aminoácidos: KSVWSKLQSIGIRQH; SEQ ID NO: 859, por ejemplo, como se describe en el documento WO 2013/135553 A1 o en Dosset y otros, Clin Cancer Res. 15 de noviembre de 2012;18(22):6284-95.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición inmunogénica" se refiere a una composición que es capaz de provocar, inducir, aumentar, prolongar o mantener una respuesta inmunitaria, en particular que provoca, induce, aumenta, prolonga o mantiene una respuesta inmunitaria, cuando se administra a un mamífero, y especialmente cuando se administra a un individuo humano. Preferentemente, una composición inmunogénica comprende además una o más sustancias inmunoadyuvantes.

Por "excipiente o portador farmacéuticamente aceptable" se entiende en la presente descripción un compuesto de calidad farmacéutica que mejora la administración, la estabilidad o la biodisponibilidad de un agente activo, y que se puede metabolizar por un sujeto para quien no es tóxico y que no es tóxico para quien se administra. Los excipientes y vehículos que se prefieren de acuerdo con la invención incluyen cualquiera de los excipientes o portadores comúnmente usados en productos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, agua, solución salina, solución salina tamponada con fosfato, dextrosa, glicerol y etanol, así como también sus combinaciones. En muchos casos, será preferente incluir en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio. Los excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables pueden comprender además cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes o conservantes.

Por "vacuna", se entiende en la presente descripción una composición capaz de estimular el sistema inmunitario de un organismo vivo de modo que se proporciona protección contra un antígeno dañino, ya sea mediante profilaxis o mediante terapia. Se prefieren las vacunas profilácticas. Preferentemente, una vacuna o una composición de vacuna comprenden además una o más sustancias inmunoadyuvantes.

De acuerdo con los diferentes aspectos y modalidades de la invención que se describen en la presente descripción, un "sujeto" o "huésped" se refiere preferentemente a un mamífero, y con la máxima preferencia a un ser humano. Dicho sujeto puede tener, se sospecha que tiene, o puede estar en riesgo de desarrollar cáncer.

El término "cáncer", como se usa en la presente descripción, se refiere a una neoplasia maligna. En particular, el término "cáncer" se refiere en la presente descripción a cualquier miembro de una clase de enfermedades o trastornos que se caracterizan por la división descontrolada de las células y la capacidad de estas células para invadir otros tejidos, ya sea por crecimiento directo en el tejido adyacente a través de la invasión o por implantación en sitios distantes por metástasis. La metástasis se define como la etapa en la que las células cancerosas son transportadas a través del torrente sanguíneo o del sistema linfático. Abarca, entre otros, cáncer de esófago, cáncer gástrico, cáncer de duodeno, cáncer de intestino delgado, cáncer de apéndice, cáncer de intestino grueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer anal, cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cáncer de vesícula biliar, cáncer de bazo, cáncer renal, cáncer de vejiga, cáncer de próstata, cáncer testicular, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, cáncer de vagina, cáncer de vulva, cáncer de mama, cáncer pulmonar, cáncer de tiroides, cáncer de timo, cáncer de cerebro, cáncer del sistema nervioso, gliomas, cáncer de la cavidad oral, cáncer de piel, cáncer de sangre, linfomas, cáncer de ojos, cáncer de huesos, cáncer de médula ósea, cáncer de músculos.

En el contexto de la presente invención, se prefieren el melanoma, el cáncer de cabeza y cuello, de mama, colorrectal o renal (tal como el carcinoma de células renales de células claras).

5 Como se usa en la presente descripción, el término "prevenir", "prevención", "profilaxis" o "prevenir" generalmente significa evitar o minimizar el inicio o desarrollo de una enfermedad o afección antes de su inicio, mientras que el término "tratar", "tratamiento" o "tratar" abarca reducir, mejorar o curar una enfermedad o afección (o síntomas de una enfermedad o afección) después de su aparición. El término "prevenir" abarca "reducir la posibilidad de ocurrencia de" o "reducir la posibilidad de que vuelva a ocurrir".

10 Una "cantidad efectiva" o "dosis efectiva" tal como se usa en la presente descripción es una cantidad que proporciona el efecto que se desea. Para propósitos terapéuticos, una cantidad efectiva es una cantidad suficiente para proporcionar un resultado clínico beneficioso o que se desea. El experto en la técnica puede determinar fácilmente la cantidad efectiva que se prefiere para una aplicación determinada teniendo en cuenta, por ejemplo, la talla, la edad, el peso del sujeto, el tipo de enfermedad/trastorno a prevenir o tratar y la cantidad de tiempo desde  
15 que comenzó la enfermedad/trastorno. En el contexto de la presente invención, en términos de prevención o tratamiento, una cantidad efectiva de la composición es una cantidad que es suficiente para inducir una respuesta inmune humoral y/o mediada por células dirigida contra la enfermedad/trastorno.

20 A lo largo de esta descripción y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera de cualquier otra manera, se entenderá que el término "comprende" y variaciones tales como "comprender" y "que comprende" implican la inclusión de un miembro, número entero o etapa establecida, pero no la exclusión de cualquier otro miembro, entero o etapa no declarada. El término "consiste de" es una modalidad particular del término "comprende", en donde se excluye cualquier otro miembro, número entero o etapa no declarada. En el contexto de la presente invención, el término "comprende" abarca el término "consiste de". El término "que comprende", por lo  
25 tanto, abarca tanto "que incluye" así como también "que consiste de" por ejemplo, una composición que "comprende" X puede consistir exclusivamente en X o puede incluir algo adicional, por ejemplo, X + Y.

30 Los términos "un" y "una" y "el" y referencias similares usadas en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) deben interpretarse para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o claramente contradicho por el contexto. La enumeración de los intervalos de valores en la presente descripción solo pretende servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo. A menos que se indique de otra forma en la presente descripción, cada valor individual se incorpora a la descripción como si se enumerara individualmente en la presente descripción. Ningún lenguaje en la descripción debe interpretarse como una  
35 indicación de cualquier elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

La palabra "sustancialmente" no excluye "completamente", por ejemplo, una composición que está "sustancialmente libre" de Y puede estar completamente libre de Y. Cuando sea necesario, la palabra "sustancialmente" puede omitirse de la definición de la invención.

40 El término "aproximadamente" en relación con un valor numérico x significa  $x \pm 10\%$ .

Se proporcionan definiciones adicionales a lo largo de la descripción.

45 La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada, que incluye las modalidades preferidas de la invención y los ejemplos que se incluyen en la presente descripción.

#### Descripción detallada

50 Los presentes inventores identificaron un conjunto de péptidos antigénicos que pueden usarse para inducir una respuesta inmunitaria específica contra las células tumorales. Esos péptidos antigénicos son distintos de (fragmentos de) antígenos tumorales humanos, pero tienen similitud de aminoácidos, como se muestra en la Tabla 1A y la Tabla 1B.

55 En particular, los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción están comprendidos en polipéptidos y proteínas producidos por bacterias comensales del intestino humano. En consecuencia, los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción no son secuencias humanas, sino secuencias bacterianas. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, los inventores creen que el repertorio inmunitario humano contiene clones de células T que son reactivos contra péptidos bacterianos (que comprenden proteínas producidas por bacterias comensales del intestino), que tienen una similitud de aminoácidos con fragmentos de antígenos tumorales humanos. En particular, los péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción pueden provocar una respuesta inmunitaria más fuerte que los péptidos humanos correspondientes, ya que las células T capaces de reconocer péptidos estrictamente humanos se agotaron para reconocer autoantígenos durante la maduración, lo que no es el caso de los péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción. Esto  
60 puede explicar por qué los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción son capaces de inducir una respuesta inmunitaria, y especialmente una respuesta de células T, cuando estos péptidos se administran a un  
65

individuo (humano).

En consecuencia, los inventores creen que las proteínas producidas por las bacterias comensales del intestino son capaces de "imitar" los antígenos tumorales y pueden usarse para desencadenar una respuesta inmunitaria específica contra las células tumorales. Estos hallazgos proporcionan evidencia adicional de que las bacterias comensales pueden contribuir a la erradicación de las células tumorales.

Los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción se pueden preparar mediante el uso de técnicas bien conocidas. Por ejemplo, los péptidos pueden prepararse sintéticamente, mediante tecnología de ADN recombinante o síntesis química. Los péptidos que se describen en la presente descripción se pueden sintetizar individualmente o como polipéptidos más largos que comprenden dos o más péptidos (por ejemplo, dos o más péptidos o un péptido y un no péptido). Los péptidos antigénicos se pueden aislar, es decir, purificar para que estén sustancialmente libres de otras proteínas de células huésped naturales y sus fragmentos, por ejemplo, al menos aproximadamente 70 %, 80 % o 90 % purificados. Preferentemente, los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción son péptidos antigénicos aislados.

#### Péptidos antigénicos

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32.

En la presente descripción se describen péptidos antigénicos que tienen una similitud de aminoácidos con un antígeno tumoral. La expresión "que tiene similitud de aminoácidos con un antígeno tumoral", como se usa en la presente descripción, se refiere en particular a una variante de secuencia de fragmentos de un antígeno tumoral humano (de referencia), tal como el IL13RA2 o los otros antígenos tumorales humanos ejemplificados que se describen más abajo en las Tablas 1A y 1B. Una "variante de secuencia" típicamente comparte, en particular en toda la longitud de la secuencia, al menos un 50 % de identidad de secuencia con una secuencia de referencia, específicamente, un fragmento de un antígeno tumoral (de referencia). Preferentemente, la variante de secuencia comparte al menos el 60 %, preferentemente al menos el 70 %, preferentemente al menos el 75 %, con mayor preferencia al menos el 80 %, aún con mayor preferencia al menos el 85 %, aún con mayor preferencia al menos el 90 %, particularmente preferentemente al menos el 95 %, y con la máxima preferencia al menos el 99 % de identidad de secuencia con la secuencia de referencia, específicamente, un fragmento de un antígeno tumoral (de referencia). La identidad de secuencia puede calcularse como se conoce en la técnica, en particular como se describe más abajo. Preferentemente, una variante de secuencia conserva la función específica de la secuencia de referencia, por ejemplo, su función como epítipo tumoral y/o su capacidad para provocar o mantener una respuesta inmunitaria. En particular, una variante de la secuencia de aminoácidos tiene una secuencia alterada en la que uno o más de los aminoácidos de la secuencia de referencia están mutados, por ejemplo, eliminados o sustituidos, o uno o más aminoácidos se insertan en la secuencia de la secuencia de aminoácidos de referencia. Por ejemplo, las variantes de secuencias que son al menos un 90 % idénticas no tienen más de 10 alteraciones, es decir, cualquier combinación de deleciones, inserciones o sustituciones, por 100 aminoácidos de la secuencia de referencia.

Los métodos para comparar la identidad (similitud) de dos o más secuencias son se conocen bien en la técnica. El porcentaje en el que dos secuencias son idénticas puede, por ejemplo, determinarse mediante el uso de un algoritmo matemático. Un ejemplo que se prefiere de un algoritmo matemático que puede usarse es el algoritmo de Karlin y otros. (1993), PNAS USA, 90:5873-5877. Tal algoritmo está integrado en la familia de programas BLAST, por ejemplo, el programa BLAST o NBLAST (ver también Altschul y otros, 1990, J. Mol. Biol. 215, 403-410 o Altschul y otros (1997), Nucleic Acids Res, 25:3389-3402), accesible a través de la página de inicio del NCBI en el sitio web mundial [ncbi.nlm.nih.gov](http://ncbi.nlm.nih.gov) y FASTA (Pearson (1990), Methods Enzymol. 183, 63-98; Pearson y Lipman (1988), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 85, 2444-2448). Las secuencias que son idénticas a otras secuencias hasta cierto punto pueden ser identificadas por estos programas. Además, los programas disponibles en el paquete de análisis de secuencia de Wisconsin, versión 9.1 (Devereux y otros, 1984, Nucleic Acids Res., 387-395), por ejemplo, los programas BESTFIT y GAP, también pueden usarse para determinar el % de identidad entre dos polinucleótidos y el % de identidad entre dos secuencias de (poli)péptidos. BESTFIT usa el algoritmo de "homología local" de Smith y Waterman (1981), J. Mol. Biol. 147, 195-197 y encuentra la mejor región única de similitud entre dos secuencias.

El "fragmento" del antígeno tumoral (de referencia), que típicamente sirve como secuencia de referencia, preferentemente comprende al menos siete, con mayor preferencia al menos ocho y con la máxima preferencia (al menos) nueve aminoácidos o diez aminoácidos. Se entiende que el "fragmento" del antígeno (proteína) tumoral (de referencia) no es el antígeno (proteína) tumoral completo. En consecuencia, el "fragmento" del antígeno tumoral (de referencia) puede tener una longitud máxima del 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, 60 %, 55 %, 50 %, 45 %, 40 %, 35 %, 30 %, 25 %, 20 %, 19 %, 18 %, 17 %, 16 %, 15 %, 14 %, 13 %, 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 % o 1 % del antígeno tumoral de longitud completa (referencia). En algunas modalidades, la longitud del fragmento del antígeno tumoral (referencia) no supera el 50 % de la longitud del antígeno tumoral (de longitud completa) (referencia). En otras modalidades, la longitud del fragmento del antígeno tumoral (de referencia) no supera el 20 % o el 10 % de la longitud del antígeno tumoral (de longitud completa) (referencia).

La Tabla 1A más abajo proporciona una descripción general de los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, con sus secuencias de aminoácidos y SEQ ID NO y con el fragmento/epítipo correspondiente de un antígeno tumoral humano (también denominado en la presente descripción como "péptido de referencia humano"). La Tabla 1A también proporciona información con qué antígeno tumoral se relaciona cada péptido antigénico. SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887 se refieren a péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción.

Tabla 1A. Péptidos antigénicos

Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
ACPP	FLFLLFFWL	581	VLFLLFFPV	1
ACPP	SLSLGFLFL	582	SMSLGFLSV	2
ACPP	SLSLGFLFL	582	FLSLGFLAV	3
ACPP	LSLGFLFLL	583	LLLGFLFLI	4
ANKRD30A	YTSNDSYIV	584	YLSNDSYRV	5
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	GLIDSGAFL	6
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	LLIDSGALV	7
ANKRD30A	ILIDSGADI	585	RLIDSGATV	8
ANKRD30A	SLFESSAKI	586	KLFESSAAL	9
ANKRD30A	SLFESSAKI	586	TLFESSAFA	10
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	MLTPLLLGLGL	11
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	YLTPLLLIL	12
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	IMTPLLLPV	13
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	FMTPLLLCL	14
ANKRD30A	SLTPLLLSI	587	FLTPLLLWL	15
AREG	MSAVILTAV	588	WMAVILTAL	16
AREG	MSAVILTAV	588	VLAVILTAV	17
AREG	ALAAIAAFM	589	VLAIAAAGV	18
AREG	ALAAIAAFM	589	LLAAIAAFL	19
AREG	ALAAIAAFM	589	KLAAIAAAV	20
AREG	ALAAIAAFM	589	ILAAIAAAV	21
AREG	ALAAIAAFM	589	GMAAIAAFL	22
AREG	ALAAIAAFM	589	FLAAIAAVL	23
AREG	ALAAIAAFM	589	ALAAIAALV	24
ASCL1	VSAAFQAGV	590	ALAAFQAGL	25
ASCL2	KLVNLGFQA	591	SLVNLGFSL	26
ASCL2	KLVNLGFQA	591	GLVNLGFAL	27
ASCL2	ELLDFFSSWL	592	QLLDFFSSSL	28
ASCL2	ELLDFFSSWL	592	ILLDFSSVW	29
BIRC5	LTLGEFLKL	593	YTLGEFLYI	30
BIRC5	LTLGEFLKL	593	GLLGEFLQI	31
BIRC5	LTLGEFLKL	593	FMLGEFLKL	32
CA9	AAGDILALV	594	VLGDILALL	33
CA9	AAGDILALV	594	KVGDILALV	34
CA9	ALVFGLLFA	595	NLVFGLLPV	35
CA9	ALVFGLLFA	595	FLVFGLLGL	36
CA9	ALVFGLLFA	595	ALVFGLLRV	37
CA9	FQYEGSLTT	596	GVYEGSLTV	38
CA9	HLSTAFARV	597	VLSTAFALV	39
CA9	HLSTAFARV	597	GLSTAFAAV	40

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	CA9	HLSTAFARV	597	ALSTAFAVV	41
	CA9	LSLLLLVPV	598	MLLLLLVPV	42
	CA9	LSLLLLVPV	598	LLLLLLVPV	43
10	CA9	LSLLLLVPV	598	AILLLLLVPV	44
	CA9	QLLLSLLLL	599	YLLLSLLRL	45
	CA9	QLLLSLLLL	599	FLLLSLLTL	46
15	CA9	QLLLSLLLL	599	ALLLSLLPL	47
	CA9	VQLLSLLL	600	RLLLSLLV	48
	CA9	VQLLSLLL	600	KLLLSLLL	49
20	CA9	VQLLSLLL	600	FLLLSLLI	50
	CCNA1	NLAKYVAEL	601	RLAKYVALV	51
	CCNA1	LIAAAAFCL	602	LIAAAFTV	52
	CCNA1	LIAAAAFCL	602	GMAAAAFCL	53
25	CCNA1	LIAAAAFCL	602	GLAAAFCI	54
	CCNA1	LIAAAAFCL	602	FLAAAFCL	55
	CCND1	LLNDRVLR	603	WLNDRVLQL	56
30	CDH17	GILLTLLV	604	KLLTLLV	57
	CDH17	ILAVVFIRI	605	GMAVFINV	58
	CDH17	ILAVVFIRI	605	GMAVFIEV	59
	CDH17	ILLTLLVI	606	LLTLLAV	60
35	CDH17	ILLTLLVI	606	ALLTLLLV	61
	CDH17	ILLTLLVI	606	ALL TLLGL	62
	CDH17	LVIGIILAV	607	KIIGIILAV	63
40	CDH6	ALVAILLCI	608	YLVAILLV	64
	CDH6	ALVAILLCI	608	TLVAILNV	65
	CDH6	ALVAILLCI	608	MLVAILLAV	66
	CDH6	ALVAILLCI	608	LLVAILLSV	67
45	CDH6	ALVAILLCI	608	FLVAILNL	68
	CDH6	ALVAILLCI	608	AMVAILLNI	69
	CDH6	ALVAILLCI	608	ALVAILLAI	70
50	CDH6	EMSDVGTFV	609	LLSDVGTLL	71
	CDH6	EMSTYLLPV	610	FLSTYLLPM	72
	CDH6	FLEEEYTG	611	ALLEEYGTI	73
	CDH6	ILLCIVILL	612	SLLCIVIGL	74
55	CDH6	ILLCIVILL	612	ILLCIVIGL	75
	CDH6	LLVTVVLFA	613	MLVTVVLTV	76
	CDH6	LLVTVVLFA	613	MLVTVVLV	77
60	CDH6	LLVTVVLFA	613	LLVTVVLV	78
	CDH6	LLVTVVLFA	613	LLVTVVLAV	79
	CDH6	LLVTVVLFA	613	KLVTVVLAV	80
	CDH6	LLVTVVLFA	613	ILVTVVLGI	81
65	CDKN2A	AVALVLMML	614	LMALVLMV	82

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	CEACAM5	LLTFWNPPT	615	GLTFWNPV	83
	CHI3L1	KQLLLSAAL	616	FMLLLSAAA	84
	CHI3L1	KQLLLSAAL	616	FLLLSAAL	85
10	CHI3L1	LLLSAALSA	617	YLLSAALTL	86
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	YLLSAALTI	87
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	VLLSAALLL	88
15	CHI3L1	LLLSAALSA	617	VLLSAALFL	89
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	SLLSAALTV	90
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	RLLSAALAL	91
20	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALLL	92
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALCV	93
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LMLSAALAV	94
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALWV	95
25	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALTV	96
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALSV	97
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALMI	98
30	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALLL	99
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALCV	100
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	LLLSAALAL	101
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	KLLSAALSV	102
35	CHI3L1	LLLSAALSA	617	ILLSAALLL	103
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	ILLSAALGI	104
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	FLLSAALVV	105
40	CHI3L1	LLLSAALSA	617	FLLSAALIL	106
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALML	107
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALLV	108
	CHI3L1	LLLSAALSA	617	ALLSAALLL	109
45	CHI3L1	QLAGAMVWA	618	YMAGAMVQL	110
	CHI3L1	QLAGAMVWA	618	RMAGAMMVPV	111
	CHI3L1	QLAGAMVWA	618	RLAGAMVDV	112
50	CHI3L1	SQTGFVVLV	619	MMTGFVVLV	113
	CHI3L1	TLASSETGV	620	YLASSETHV	114
	CHI3L2	ILLSIGGYL	621	SMLSIGGYV	115
	CHI3L2	HLIYSFASI	622	LLIYSFARV	116
55	CHI3L2	VLIHELEA	623	KLIHELAEV	117
	CHI3L2	VLIHELEA	623	ILIHELAHI	118
	CHI3L2	SLWAGVVVL	624	HLWAGVVVLV	119
60	COL11A1	WLWDFTVTT	625	RLWDFTVGV	120
	CT83	LLASSILCA	626	VLASSILYI	121
	CT83	LLASSILCA	626	SLASSILQL	122
	CT83	LLASSILCA	626	ALASSILQL	123
65	CTCF	KLAVSLAET	627	FLAVSLAPL	124

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	DCT	ALVGLFVLL	628	ILVGLFVPV	125
	DCT	ALVGLFVLL	628	ILVGLFVAV	126
	DCT	GLFVLLAFL	629	YLFVLLAGI	127
10	DCT	GLFVLLAFL	629	SLFVLLAAV	128
	DCT	GLFVLLAFL	629	KLFVLLALV	129
	DCT	SVYDFVWL	630	GIYDFVVKV	130
15	DCT	VVMGTLVAL	631	TIMGTLVSV	131
	DCT	VVMGTLVAL	631	RVMGTLVGI	132
	DMRTA2	GTAEGLALA	632	TLAEGLALA	133
20	DMRTA2	GLAAGLGPA	633	FLAAGLGQV	134
	EGFR	ALESILHRI	634	VLESILVPH	135
	EGFR	ALESILHRI	634	RMESILHEV	136
	EGFR	ALLAALCPA	635	ALLAALCYV	137
25	EGFR	ALLALLAAL	636	YLLALLAWL	138
	EGFR	ALLALLAAL	636	VLLALLAEV	139
	EGFR	ALLALLAAL	636	SLLALLAFV	140
30	EGFR	ALLALLAAL	636	RLLALLASV	141
	EGFR	ALLALLAAL	636	RLLALLAAV	142
	EGFR	ALLALLAAL	636	LLLALLAPV	143
	EGFR	ALLALLAAL	636	ALLALLASV	144
35	EGFR	ILDEAYVMA	637	ILDEAYVRV	145
	EGFR	LLLLLVVAL	638	ALLLLVGV	146
	EGFR	MVGALLLLL	639	GLGALLLLV	147
40	EGFR	NLQEILHGA	640	YMQEILHRL	148
	EGFR	SLAVVSLNI	641	TLAVVSLAV	149
	EGFR	SLAVVSLNI	641	LLAVVSLFV	150
45	ERBB2	AVVGILLVV	642	YLVGILLVL	151
	ERBB2	AVVGILLVV	642	KVVGILLPI	152
	ERBB2	AVVGILLVV	642	ILVGILLVV	153
	ERBB2	AVVGILLVV	642	FVVGILLQV	154
50	ERBB2	ILDEAYVMA	643	ILDEAYVRV	155
	ERBB2	LLALLPPGA	644	LLALLPPEV	156
	ERBB2	LLALLPPGA	644	LLALLPEL	157
55	ERBB2	LLALLPPGA	644	AMALLPPEV	158
	ERBB2	LLALLPPGA	644	ALALLPPP	159
	ERBB2	SIISAVVGI	645	ILISAVVGL	160
	ERBB2	VVLGVVFGI	646	IVLGVVFGV	161
60	ERBB2	VVLGVVFGI	646	IILGVVFGI	162
	ERG	FLLELLSDS	647	YLLELLSAL	163
	ERG	QLWQFLLEL	857	IMWQFLLEL	164
65	ESR1	ALLDAEPP	648	YLLDAEPQL	165
	ESR1	KITDTLIHL	649	KLTDLIPL	166

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	ESR1	KITDTLIHL	649	KLTDTLIEL	167
	ESR1	KLLFAPNLL	650	YLLFAPNAV	168
	ESR1	KLLFAPNLL	650	FLLFAPNSA	169
10	ESR1	LLDAEPPIL	651	YLDAEPPAV	170
	ESR1	LLNSGVYTF	652	TLNSGVYLI	171
	ESR1	LLNSGVYTF	652	KMNSGVYVI	172
15	ESR1	LMIGLVWRS	653	LLIGLVWSL	173
	ESR1	PLYDLLLEM	654	YLYDLLLTV	174
	ESR1	PLYDLLLEM	654	VLYDLLLEV	175
20	ESR1	PLYDLLLEM	654	TLYDLLLSL	176
	ESR1	PLYDLLLEM	654	QLYDLLLVA	177
	ESR1	PLYDLLLEM	654	QLYDLLLSL	178
	ESR1	PLYDLLLEM	654	GLYDLLLRI	179
25	ESR1	PLYDLLLEM	654	A VYDLLLEV	180
	ESR1	PLYDLLLEM	654	ALYDLLLEV	181
	ESR1	QLLLILSHI	655	VLLLILSGV	182
30	ESR1	QLLLILSHI	655	VLLLILSEV	183
	ESR1	QLLLILSHI	655	SLLLILSFV	184
	ESR1	QLLLILSHI	655	MLLLILSYL	185
	ESR1	QLLLILSHI	655	ILLLILSGI	186
35	ESR1	QLLLILSHI	655	FLLLILSLL	187
	ESR1	QLLLILSHI	655	FLLLILSFL	188
	ESR1	RLAQLLLIL	656	SLAQLLLAI	189
40	ESR1	RLAQLLLIL	656	MLAQLLLTV	190
	ESR1	TLIHLMAKA	657	KLIHLMAAV	191
	ESR1	VLDKITDTL	658	FLDKITDLV	192
	EZH2	FMVEDETVL	659	FLVEDETVI	193
45	EZH2	SMFRVLIGT	660	AVFRVLIPV	194
	FAP	ATSAVLALL	661	LLSAVLALV	195
	FAP	ATSAVLALL	661	LLSAVLALA	196
50	FAP	ATSAVLALL	661	GISAVLALV	197
	FAP	TGWAGGFFV	662	NLWAGGFFL	198
	FAP	VLALL VMCI	663	YLALLVMLL	199
	FAP	VLALL VMCI	663	LLALLVMAV	200
55	FAP	VLALL VMCI	663	ALALLVMAV	201
	FLT1	ALLSCLLLL T	664	TMLSCLLHL	202
	FLT1	ALLSCLLLL T	664	MLLSCLLFM	203
60	FLT1	ALLSCLLLL T	664	LLLSCLLPL	204
	FLT1	ALLSCLLLL T	664	LLLSCLLHL	205
	FLT1	ALLSCLLLL T	664	ILLSCLLLL	206
	FLT1	ALLSCLLLL T	664	FLLSCLLCL	207
65	FLT1	ALLSCLLLL T	664	ALLSCLLML	208

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	FLT1	CVAATLFWL	665	YVAATLFAL	209
	FLT1	EMYSEIPEI	666	YLYSEIPDI	210
	FLT1	KMASTLVVA	667	YASTLVHL	211
10	FLT1	KMASTLVVA	667	QMASTLVYL	212
	FLT1	SIFDKIYST	668	YQFDKIYSI	213
	FLT1	TLFWLLLT	669	MMFWLLLVV	214
15	FLT1	VLLWEIFSL	670	GMLWEIFGV	215
	FLT1	WLKDGLPAT	671	AMKDGLPEV	216
	FOXM1	ILLDISFPG	672	TLLDISFAA	217
20	FOXM1	ILLDISFPG	672	NMLDISFYL	218
	FOXM1	ILLDISFPG	672	WLLDISFPL	861
	FOXM1	ILLDISFPG	672	HLLDISFPA	862
	FOXM1	ILLDISFPG	672	ELDISFPA	863
25	FOXM1	ILLDISFPG	672	VLLDISFEL	864
	FOXM1	ILLDISFPG	672	VLLDISFKV	865
	FOXM1	ILLDISFPG	672	IMLDISFLL	866
30	FOXM1	LLDISFPGL	673	ILDISFPLV	219
	FOXM1	LLDISFPGL	673	LLDISFPSL	867
	FOXM1	LMDLSTTPL	674	LMDLSTTEV	220
	FOXM1	LMDLSTTPL	674	LMDLSTTNV	868
35	FOXM1	RVSSYL VPI	675	RLSSYLVEI	221
	FOXM1	RVSSYL VPI	675	MVSSYLVEV	222
	FOXM1	RVSSYL VPI	675	KVSSYLVEV	223
40	FOXM1	RVSSYL VPI	675	MLSSYL VPI	869
	FOXM1	RVSSYL VPI	675	LLSSYL VPI	870
	FOXM1	RVSSYL VPI	675	FVSSYL VPT	871
	FOXM1	SLSKILLDI	676	ILSKILLFA	224
45	FOXM1	SQLSYSQEV	677	YQLSYSQMV	225
	FOXM1	SQLSYSQEV	677	KLLSYSQUEL	226
	FOXM1	WAAELPFPA	678	KIAELPFPL	227
50	FOXM1	NLSLHDMFV	888	SLSLHDMFL	872
	FOXM1	KMKPLLPRV	889	KLKPLL PWI	873
	FOXM1	KMKPLLPRV	889	KLKPLL PFL	874
	FOXM1	YLVPIQFPV	890	KVVPIQFPV	875
55	FOXM1	YLVPIQFPV	890	KIVPIQFPI	876
	FOXM1	YAMAQFAI	891	YQAMIQFLI	877
	FSIP1	LLNESETKV	679	YLNESETVL	228
60	FSIP1	RLVELLKDL	680	MLVELLKKV	229
	FSIP1	RLVELLKDL	680	KLVELLKLL	230
	FSIP1	RLVELLKDL	680	ALVELLKPL	231
65	GAL3ST1	GLASTTPEA	681	FLASTTPTA	232
	GAL3ST1	RMAREVAAL	682	SLAREVAAV	233

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	GAL3ST1	RMAREVAAL	682	GMAREVAAV	234
	GPR143	FLLSLAFYG	683	WLLSLAFLL	235
	GPR143	FLLSLAFYG	683	SLLSLAFSA	236
10	GPR143	FLLSLAFYG	683	LLLSLAFIL	237
	GPR143	ILNPAQGFL	684	KLNPAQGYV	238
	GPR143	MAWGLATLL	685	KLWGLATLI	239
15	GPR143	RLALGLLQL	686	VLALGLLAV	240
	GPR143	RLALGLLQL	686	SLALGLLQV	241
	GPR143	RLALGLLQL	686	SLALGLLLLV	242
20	GPR143	RLALGLLQL	686	MLALGLLEV	243
	GPR143	RLALGLLQL	686	GLALGLLFV	244
	GPR143	RLALGLLQL	686	GLALGLLAV	245
	GPR143	RLALGLLQL	686	FLALGLLFL	246
25	GPR143	RLALGLLQL	686	ALALGLLMV	247
	HES6	RLLLAGAEV	687	VLLLAGAYV	248
	IL13RA2	CLYTFLIST	688	YLYTFLIVL	249
30	IL13RA2	CLYTFLIST	688	GMYTFLIPM	250
	IL13RA2	CLYTFLIST	688	GLYTFLIPM	251
	IL13RA2	FLISTTFGC	689	FLISTTFAA	252
	IL13RA2	VLLDTNYNL	690	ILLDTNYEI	253
35	IL13RA2	WLPFGFILI	691	FLPFGFILV	254
	IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FLPFGFILPV	255
	IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FMPFGFILPI	878
40	IL13RA2	WLPFGFILIL	692	FMPFGFILGV	879
	IL13RA2	FLISTTFGCT	892	FLISTTFTIN	880
	IL13RA2	FLISTTFGCT	892	FMISTTFMRL	881
	IL13RA2	FLISTTFGCT	892	QMISTTFGNV	882
45	IL13RA2	YLYLQWQPPL	893	WLYLQWQPSV	883
	IL13RA2	GVLLDTNYNL	894	FVLLDTNYEI	884
	IL13RA2	GVLLDTNYNL	894	FILLDTNYEI	885
50	IL13RA2	FQLQNIVKPL	895	YELQNIVLPI	886
	IL13RA2	FQLQNIVKPL	895	FMLQNIVKNL	887
	KISS1R	ALYLLPLLA	693	MLYLLPLSL	256
55	KISS1R	ALYLLPLLA	693	MLYLLPLAL	257
	KISS1R	ALYLLPLLA	693	LLYLLPLFL	258
	KISS1R	FAL YNLLAL	694	SMLYNLLAL	259
	KISS1R	FAL YNLLAL	694	AMLYNLLAL	260
60	KISS1R	FAL YNLLAL	694	ALL YNLLAL	261
	KISS1R	QLFLVLQAL	695	ILFLVLQRV	262
	KISS1R	RLVAADVLL	696	YLVAADVLL	263
	KISS1R	VLAERAGAV	697	YLAERAGHV	264
65	KISS1R	WLVPFFAA	698	ILVPLFFTL	265

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	KISS1R	WLVPLFFAA	698	GLVPLFFAL	266
	KISS1R	WLVPLFFAA	698	FLVPLFFV	267
	KISS1R	WLVPLFFAA	698	FLVPLFFLL	268
10	KISS1R	WLVPLFFAA	698	ALVPLFFAL	269
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	YMLPLLAGA	270
	KISS1R	YLLPLLATC	699	YLLPLLALA	271
15	KISS1R	YLLPLLATC	699	WLLPLLAVV	272
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	WLLPLLACL	273
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	WLLPLLAAL	274
20	KISS1R	YLLPLLA TC	699	TLLPLLA AV	275
	KISS1R	YLLPLLATC	699	TLLPLLA AA	276
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	SLLLLLAGV	277
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	RLLPLLAVL	278
25	KISS1R	YLLPLLA TC	699	RLLPLLA AI	279
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	QLLPLLAYV	280
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	LLLPLLAGL	281
30	KISS1R	YLLPLLATC	699	LLLPLLADL	282
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	LLLPLLA AA	283
	KISS1R	YLLPLLATC	699	HVLPLLATV	284
	KISS1R	YLLPLLATC	699	HLLLLLAEV	285
35	KISS1R	YLLPLLA TC	699	GLLPLLAKI	286
	KISS1R	YLLPLLA TC	699	GILPLLATV	287
	KLHDC8A	GLSDAVEAL	700	YLSDAVEAV	288
40	KLHDC8A	MLREAAMGI	701	ILREAAMPV	289
	KLHL14	ALIPAPELV	702	FLIPAPESL	290
	KLHL14	NLLHGLNLL	703	FLLHGLNLM	291
	KLHL14	YVSSLPQPL	704	YMSSLPQGL	292
45	KLK4	YLILGVAGS	705	YMILGVAMI	293
	KLK4	YLILGVAGS	705	VLILGVAAV	294
	KLK4	YLILGVAGS	705	SLILGVAAV	295
50	KLK4	YLILGVAGS	705	ILILGVAGI	296
	KRT81	NMDCIIAEI	706	LLDCIIAFL	297
	LEMD1	AVLGIFIIV	707	LILGIFISV	298
	LEMD1	KLAVLGIFI	708	YLAVLGISL	299
55	LRR15	AIAAIVIGI	709	VLA AIVIGV	300
	LRR15	ALACSLAAC	710	LLACSLAML	301
	LRR15	IVIGIVALA	711	FVIGIVALV	302
60	LRR15	RIVAVPTPL	712	YVVAVPTPV	303
	LRR15	RIVAVPTPL	712	YIVAVPTPV	304
	LRR15	RIVAVPTPL	712	FIVAVPTPI	305
	LRR15	SLKELSPGI	713	MLKELSPEL	306
65	LRR15	SLKELSPGI	713	FLKELSPGL	307

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	MAGEA1	KVADLVGFL	714	FVADLVGHV	308
	MAGEA1	LVLGTLEEV	858	SLLGTLEEL	309
	MAGEA1 0	GMLSDVQSM	715	VMLSDVQSV	310
10	MAGEA10	GMLSDVQSM	715	RLLSDVQGL	311
	MAGEA10	ILILILSIV	716	SLILILSSV	312
	MAGEA10	ILILILSIV	716	KLILILSYL	313
15	MAGEA1 1	AMDAIFGSL	717	ALDAIFGGV	314
	MAGEA11	GLITKAEML	718	FLITKAEEL	315
	MAGEA11	GTLEELPAA	719	SLLEELPAL	316
	MAGEA11	GTLEELPAA	719	MTLEELPFL	317
20	MAGEA11	KVLEYIANA	720	ILEYIALL	318
	MAGEA12	QLVFGIEVV	721	YMVFGIEGI	319
	MAGEA4	AVSSSSSPLV	722	SLSSSSSPLV	320
25	MAGEA4	KVDELAHFL	723	KLDELAHFL	321
	MAGEA4	KVLEHVVRV	724	FVLEHVVRV	322
	MLANA	VILGVLLLI	725	YLLGVLLLL	323
30	MLANA	VILGVLLLI	725	YILGVLLTA	324
	MLANA	VILGVLLLI	725	MLLGVLLLL	325
	MLANA	VILGVLLLI	725	MILGVLLFL	326
	MLANA	VILGVLLLI	725	LMLGVLLLA	327
35	MLANA	VILGVLLLI	725	LLLGVLLLL	328
	MLANA	VILGVLLLI	725	KLLGVLLLV	329
	MLANA	VILGVLLLI	725	IILGVLLAV	330
40	MLANA	VILGVLLLI	725	FILGVLLSL	331
	MLANA	VILGVLLLI	725	ALLGVLLLL	332
	MLANA	VILGVLLLI	725	ALLGVLLLA	333
	MLANA	VILGVLLLI	725	AILGVLLLV	334
45	NKX2-1	MTAAGVPQL	726	ILAAGVPEL	335
	NKX2-1	SVSDILSPL	727	YVSDILSYV	336
	NKX2-1	SVSDILSPL	727	YISDILSYV	337
50	NKX2-1	SVSDILSPL	727	VISDILSFL	338
	NKX2-1	SVSDILSPL	727	SMSDILSRL	339
	NKX2-1	SVSDILSPL	727	FVSDILSAA	340
55	NPTX2	ALLAASVAL	728	WLLAASVTV	341
	NPTX2	ALLAASVAL	728	ILLAASVLV	342
	NPTX2	ALLAASVAL	728	FLLAASVMM	343
	NPTX2	ALLAASVAL	728	ALLAASVLV	344
60	NPTX2	LLAASV ALA	729	LLAASV ALL	345
	NPTX2	LLAASV ALA	729	LLAASV AGV	346
	NPTX2	LLAASVALA	729	ILAASVAHV	347
	NPTX2	LLAASV ALA	729	GLAASVAPV	348
65	NPTX2	QLLRKVAEL	730	ALLRKVAEV	349

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	NPTX2	TLPELYAFT	731	SLPELYAWI	350
	NPTX2	YLYGKIKKT	732	ILYGKIKYL	351
	PAGE3	QVLGLAA YL	733	MLLGLAAFL	352
10	PAGE3	QVLGLAA YL	733	GLLGLAAFL	353
	PAGE3	QVLGLAA YL	733	ALLGLAAFL	354
	PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSLV	355
15	PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSLI	356
	PAX2	GLDEVKSSL	734	YLDEVKSIL	357
	PAX2	GLDEVKSSL	734	LLDEVKSLV	358
	PCDHB16	FVLLSLSGA	735	LLENARPV	359
20	PCDHB16	SLFLFSVLL	736	RLFLFSVLV	360
	PCDHB16	SLTVYLVVA	737	ALTVYLVYL	361
	PCDHB16	VLLFVAAVRL	738	RLLFVAVPI	362
25	PCDHB16	VLLFVAAVRL	738	RLLFVAAVGL	363
	PCDHB16	VLLFVAAVRL	738	FLLFVAVSV	364
	PCDHB16	VSSLFLFSV	739	FISLFLFSV	365
30	PIWIL1	SIAGFVASI	740	LIAGFVALV	366
	PMEL	ILLVLMVV	741	YLLVLMASI	367
	PMEL	LIVGILLVL	742	YLVGILLVL	368
	PMEL	LIVGILLVL	742	KIVGILLGI	369
35	PMEL	LIVGILLVL	742	KIVGILLAV	370
	PMEL	LIVGILLVL	742	ILVGILLVV	371
	PMEL	LIVGILLVL	742	GIVGILLNV	372
40	PMEL	LIVGILLVL	742	GIVGILLAV	373
	PMEL	LMAVVLASL	743	LLAVVLAHV	374
	PMEL	LMAVVLASL	743	LLAVVLAHV	375
	PMEL	PLLDGTATL	744	GVLDTATV	376
45	PMEL	SLADTNSLA	745	ALADNSYV	377
	PMEL	SLADTNSLA	745	ALADNSYL	378
	PMEL	VLQAAIPLT	746	AMQAAIPML	379
50	PRAME	A VLDGLDVL	747	IVLDGLDLV	380
	PRAME	AVLDGLDVL	747	A VLDGLDPV	381
	PRAME	QLLALLPSL	748	YLLALLPLL	382
	PRAME	QLLALLPSL	748	YLLALLPIL	383
55	PRAME	QLLALLPSL	748	QLLALLPGV	384
	PRAME	QLLALLPSL	748	LLLALLPTV	385
	PRAME	RLRELLCEL	749	FLRELLCQL	386
60	PRAME	VLYPVPLES	750	LLYPVPLGV	387
	PTHLH	AVFLLSYAV	751	ALFLLSYTV	388
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	YVLSLLLTL	389
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	VLSLLLIV	390
65	SEMG1	FVLSLLLIL	752	SLLLLLIL	391

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	SEMG1	FVLSLLLIL	752	RLLSLLLVL	392
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	LVLSLLLVL	393
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	KLLSLLLVL	394
10	SEMG1	FVLSLLLIL	752	ILLSLLLVL	395
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	FTLSLLLTL	396
	SEMG1	FVLSLLLIL	752	ALLSLLLIL	397
15	SEMG1	IIFVLSLLL	753	VLFVLSLFL	398
	SEMG1	IIFVLSLLL	753	ILFVLSLQL	399
	SEMG1	LILEKQAAV	754	LLLEKQAEV	400
20	SERHL2	LISELKLAV	755	VLSELKLAV	401
	SERHL2	RAIEHVLQV	756	RMIEHVLTV	402
	SERHL2	SSFDRLIPL	757	QIFDRLIPI	403
	SERHL2	SSFDRLIPL	757	GVFDRLIPI	404
25	SERHL2	TLKEQFQFV	758	YLKEQFQTL	405
	SLC45A3	AILDSAFLL	759	SLLDSAFLL	406
	SLC45A3	AISLVFSLV	760	MLSLVFSLI	407
30	SLC45A3	AISLVFSLV	760	LMSLVFSLV	408
	SLC45A3	ALQILPYTL	761	WMQILPYQV	409
	SLC45A3	ALTGFTFSA	762	MMTGFTFGV	410
	SLC45A3	AQLLLVNLL	763	MLLLLVNLV	411
35	SLC45A3	CLFGLLTLI	764	VLFGLLTFI	412
	SLC45A3	CLFGLLTLI	764	QLFGLLTDV	413
	SLC45A3	CLFGLLTLI	764	FLFGLLTMI	414
40	SLC45A3	CLFGLLTLI	764	FLFGLLTDA	415
	SLC45A3	GILLSLFLI	765	TLLLSLFLI	416
	SLC45A3	GILLSLFLI	765	LLENARLFML	417
	SLC45A3	GLLPPPPAL	766	ILLPPPPVV	418
45	SLC45A3	GLLTLIFLT	767	VLLTLIFAL	419
	SLC45A3	GLLTLIFLT	767	RLLTLIFTL	420
	SLC45A3	GLLTLIFLT	767	QLLTLIFYL	421
50	SLC45A3	GLLTLIFLT	767	LLLTLIFPI	422
	SLC45A3	GLLTLIFLT	767	FLLTLIFSL	423
	SLC45A3	GLVAIFYAT	768	VMVAIFYTL	424
	SLC45A3	NLGALLPRL	769	LLGALLPAV	425
55	SLC45A3	NLGALLPRL	769	ILGALLPLL	426
	SLC45A3	SVAAFPVAA	770	SVAAFPVTV	427
	SLC6A3	FLLSLFCVT	771	LLLSLFCI	428
60	SLC6A3	FLLSLFCVT	771	KLLSLFCTL	429
	SLC6A3	FLLSLFCVT	771	FLLSLFCIA	430
	SLC6A3	FSLGVGFGV	772	ILLGVGFGI	431
	SLC6A3	FSLGVGFGV	772	ALLGVGFGI	432
65	SLC6A3	GLIDFQLL	773	RLIDFQSV	433

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	SLC6A3	GMESVITGL	774	FLESVITTV	434
	SLC6A3	ILFGVLIEA	775	GLFGVLIGV	435
	SLC6A3	ILFGVLIEA	775	AMFGVLISV	436
10	SLC6A3	KIDFLLSVI	776	FIDFLLSEV	437
	SLC6A3	LLFMVIAGM	777	GLFMVIAGV	438
	SLC6A3	LLFMVIAGM	777	FLFMVIAFA	439
15	SLC6A3	LVPYLLFMV	778	HLPYLLFLL	440
	SLC6A3	QLTACLVLV	779	TLTACLGVV	441
	SNX31	MISEKMKVL	780	MLSEKMQVL	442
20	SOX11	LMFDLSLNF	781	NLFDLSLVA	443
	SOX11	LMFDLSLNF	781	GLFDLSLRV	444
	SOX11	LMFDLSLNF	781	ALFDLSLPI	445
	SOX17	ALPAVMAGL	782	TLPAVMAEV	446
25	SOX17	GLAEPQAAA	783	LLAEPQASL	447
	SOX17	GLAEPQAAA	783	ILAEPQALV	448
	SOX17	GLAEPQAAA	783	FIAEPQAAL	449
30	SPINK1	GIFLLSALA	784	LLFLLSALL	450
	STEAP1	ASLTFLYTL	785	KMLTFLYTA	451
	STEAP1	A VLHAIYSL	786	AVLHAIYGV	452
	STEAP1	FFFAVLHAI	787	HLFAVLHAV	453
35	STEAP1	GVIAAIVQL	788	SVIAAIVLV	454
	STEAP1	GVIAAIVQL	788	FVIAAIVCV	455
	STEAP1	GVIAAIVQL	788	FIIAIVAV	456
40	STEAP1	GVIAAIVQL	788	A VIAAIVGV	457
	STEAP1	KIAAIIASL	789	YIAAIIAEA	458
	STEAP1	KIAAIIASL	789	FVAIIASL	459
	STEAP1	KIAAIIASL	789	FIAAIIAPI	460
45	STEAP1	LIFKSILFL	790	GLFKSILFL	461
	STEAP1	LLLGTIHAL	791	MLLGTIHGV	462
	STEAP1	LLSFFFAVL	792	LLSFFFAML	463
50	STEAP1	LLSFFFAVL	792	LLSFFFAAL	464
	STEAP1	LLSFFFAVL	792	FLSFFFAAM	465
	STEAP1	MIAVFLPIV	793	FLAVFLPVL	466
	STEAP1	SLLLGTIHA	794	SLLLGTILV	467
55	STEAP1	SLLLGTIHA	794	ILLGTILL	468
	TBL1Y	SLSLIVAVI	795	RLSLIVALV	469
	TBL1Y	SLSLIVAVI	795	RLSLIVAFV	470
60	TDRD1	IISPLNLFYA	796	MISPNLFRV	471
	TDRD1	LLDHVLIEM	797	LLDHVLIIV	472
	TDRD1	VLIDEHLVL	798	RLIDEHLVV	473
	TDRD1	YSSEVLEYM	799	TLSEVLEYL	474
65	TOP2A	ILLRPDTYI	800	FLLRPDTFL	475

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	TOP2A	LMMTIINLA	801	LMMTIINQV	476
	TOP2A	LMMTIINLA	801	LLMTIINQV	477
	TOP2A	LMMTIINLA	801	FLMTIINQV	478
10	TOP2A	QLAGSVAEM	802	RLAGSVAGV	479
	TOP2A	QLAGSVAEM	802	KLAGSVAGV	480
	TOP2A	SLMMTIINL	803	LLMMTIITV	481
15	TOP2A	TMLSSLARL	804	AMLSSLAGV	482
	TOP2A	YIFTMLSSL	805	YVFTMLSAV	483
	TPTE	DLAGVIIEL	806	YLAGVIILI	484
20	TPTE	DLAGVIIEL	806	MLAGVIIYI	485
	TPTE	DLAGVIIEL	806	MLAGVIIGI	486
	TPTE	DLAGVIIEL	806	LLAGVIITI	487
	TPTE	DLAGVIIEL	806	LLAGVIIGI	488
25	TPTE	DLAGVIIEL	806	GLAGVIITI	489
	TPTE	DLAGVIIEL	806	GLAGVIAV	490
	TPTE	FGLFGVFL V	807	VMLFGVFMV	491
30	TPTE	FGLFGVFL V	807	VLLFGVFLV	492
	TPTE	FGLFGVFL V	807	ILLFGVFMV	493
	TPTE	FGLFGVFL V	807	FILFGVFMV	494
	TPTE	GLFGVFL VL	808	VLFGVFLGV	495
35	TPTE	GLFGVFL VL	808	GMFGVFLTL	496
	TPTE	GLFGVFL VL	808	FLFGVFLAM	497
	TPTE	ILDTAIVI	809	VLDTAIIYI	498
40	TPTE	ILDTAIVI	809	KLDTAIIHV	499
	TPTE	IVSSFAFGL	810	LISSFAFLV	500
	TPTE	IVSSFAFGL	810	LISSFAFL	501
	TPTE	RLLRLIILL	811	FMLRLIINL	502
45	TPTE	SLAIALFFL	812	ALAIALFPV	503
	TPTE	YFWLHTSFI	813	ALWLHTSFA	504
	TRPM8	AMFGYTVGT	814	TMFGYTVFL	505
50	TRPM8	FIAGIVFRL	815	YLAGIVFTL	506
	TRPM8	FLLLFAYVL	816	LMLLFAYYL	507
	TRPM8	LLFAYVLLM	817	YLFAYVLIV	508
	TRPM8	LLFAYVLLM	817	TLFAYVLGL	509
55	TRPM8	LLLFAVLL	818	GLLFAYVEV	510
	TRPM8	LVLYSLVFV	819	KILYSLVEV	511
	TRPM8	NILLVNLLV	820	FLLLVNLLV	512
60	TRPM8	QIADVIASL	821	VIADVIALL	513
	TRPM8	QIADVIASL	821	QIADVIAFL	514
	TRPM8	QIADVIASL	821	LVADVIASV	515
	TRPM8	QIADVIASL	821	LIADVIALL	516
65	TRPM8	VLYSLVFVL	822	LLYSLVFFL	517

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	TRPM8	YLVKINTKA	823	FLVKINTNI	518
	TYMS	FLDSLGFST	824	KLDSLGFSL	519
	TYMS	FLDSLGFST	824	KLDSLGFSL	520
10	TYMS	FLDSLGFST	824	FLDSLGFSL	521
	TYMS	SLRDEFLL	825	FMRDEFDPV	522
	TYMS	SLRDEFLL	825	FLRDEFPEA	523
15	TYMS	VLEELLWFI	826	SMEELLWV	524
	TYR	ALLAGLVSL	827	YLLAGLVLL	525
	TYR	ALLAGLVSL	827	YLLAGLVLI	526
20	TYR	AMVGAULTA	828	WLVGAULTL	527
	TYR	AMVGAULTA	828	LLVGAULTV	528
	TYR	AMVGAULTA	828	ALVGAULTV	529
	TYR	AMVGAULTA	828	ALVGAULLV	530
25	TYR	ISSDYVIPI	829	CLSDYVIPV	531
	TYR	LLAGLVSL	830	KLAGLVSSV	532
	TYR	LLSPASFFS	831	GMSPASFFA	533
30	TYR	MVGAULTAL	832	ALGAULTAV	534
	TYR	VTALLAGL	833	YLTALLAEM	535
	TYR	VTALLAGL	833	VTALLAAV	536
	TYR	VTALLAGL	833	RLTALLAAV	537
35	TYR	VTALLAGL	833	GLTALLAPV	538
	TYR	VTALLAGL	833	FLTALLATV	539
	UPK2	ALTESLLVA	834	TLTESLLYL	540
40	UPK2	ALTESLLVA	834	KLTESLLTI	541
	UPK2	ALTESLLVA	834	ILTESLLFL	542
	UPK2	LLALLSPGA	835	RLALLSPYI	543
	UPK2	LVLGFIIAL	836	SILGFIIAA	544
45	UPK2	LVLGFIIAL	836	LILGFIIAV	545
	UPK2	LVLGFIIAL	836	FVLGFIITI	546
	UPK2	LVLGFIIAL	836	FILGFIITI	547
50	UPK2	SLSGLLSPA	837	SLSGLLSGV	548
	UPK2	SLSGLLSPA	837	FLSGLLSAL	549
	UPK2	TLPLILILL	838	ILPLILITV	550
	UPK2	VLGFIIALA	839	MLGFIIAFL	551
55	UPK2	VLGFIIALA	839	LLGFIIAEV	552
	UPK2	VLGFIIALA	839	ILGFIIAAV	553
	UPK2	VLGFIIALA	839	FLGFIIADV	554
60	UPK2	VVITVLLSV	840	MIITVLLLV	555
	UPK2	VVITVLLSV	840	FIITVLLGL	556
	VCAM1	AQIGDSVML	841	YQIGDSVLL	557
	VCAM1	FASSLIIPA	842	MLSSLIPL	558
65	VCAM1	KSIDGAYTI	843	ILIDGAYTV	559

(continuación)

	Antígeno tumoral	Secuencia del péptido de referencia humano	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Secuencia antigénica del péptido	SEQ ID NO. péptido antigénico
5	VCAM1	SILEEGSSV	844	YLLEEGSSV	560
	WFDC2	LLFGFTL VS	845	YMFGFTLTM	561
	WFDC2	LLFGFTL VS	845	YLFGFTLGM	562
10	WFDC2	LLFGFTL VS	845	VLFGFTLSI	563
	WFDC2	LLFGFTL VS	845	RMFGFTLML	564
	WFDC2	LLFGFTL VS	845	LMFGFTLRT	565
15	WFDC2	LLLFGFTLV	846	YLLFGFTRV	566
	WFDC2	RLGPLAAAL	847	VLGPLAALV	567
	WFDC2	RLGPLAAAL	847	ILGPLAAWL	568
20	WT1	DLNALLPAV	848	SLNALLPYV	569
	ZEB1	ILIPQVAYT	849	MMIPQVATL	570
	ZEB1	ILIPQVAYT	849	MMIPQVATI	571
	ZEB1	NLSDIQNVL	850	YLSDIQNAI	572
25	ZEB1	NLSDIQNVL	850	VMSDIQNRV	573
	ZEB1	VQAVVLPTV	851	YQAVVLPGL	574
	ZNF165	LVLEQFLTI	852	LLLEQFLSV	575
30	ZNF165	LVLEQFLTI	852	LLLEQFLAI	576
	ZNF165	LVLEQFLTI	852	ALLEQFLTA	577
	ZNF165	RISGYISEA	853	GVSGYISPV	578
	ZNF280A	AMTDISSLA	854	KLTDISSLV	579
35	ZNF280A	VLLSNFYYG	855	YLLSNFYTV	580

Como puede recuperarse de la Tabla 1A, los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción pueden clasificarse de acuerdo con el "péptido de referencia humano" respectivo y de acuerdo con el antígeno tumoral respectivo.

El péptido antigénico de acuerdo con la presente invención es una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral BIRC5 (péptido de referencia humano), tal como "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593). El péptido antigénico consiste de la SEQ ID NO: 32.

Como se muestra en los ejemplos en la presente descripción, los péptidos antigénicos ejemplificados como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, permiten el aumento de una fuerte respuesta inmunitaria contra ellos mismos y, lo que es más importante, permiten el aumento de una fuerte respuesta inmunitaria contra péptidos que tienen aminoácidos similares con los mismos que están comprendidos en el antígeno tumoral, que incluye si los péptidos humanos de referencia comprendidos en el antígeno tumoral pueden ser tolerogénicos.

Multímeros de péptido-MHC (pMHC) que comprenden el péptido antigénico

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un multímero de péptido-MHC (pMHC) que comprende el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención.

Como se usa en la presente descripción, el término "multímero de péptido-MHC" (pMHC) se refiere a un complejo multimérico estable compuesto por subunidades de proteína del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) cargadas con un péptido antigénico de la invención. En general, los "multímeros de MHC" son formas oligoméricas de moléculas de MHC. La función principal de una molécula de MHC es unirse a un antígeno. De acuerdo con la invención, dicho antígeno es el péptido antigénico de acuerdo con la invención. En consecuencia, un complejo de proteínas de MHC "cargado" con el péptido antigénico de la invención típicamente significa que el péptido antigénico de la invención está enlazado a una o más de las proteínas de MHC. Los "multímeros de péptido-MHC" (pMHC) de la invención incluyen un dímero, trímero, tetrámero, pentámero, hexámero, heptámero u octámero de péptido-MHC. Se prefieren tetrámeros y pentámeros de MHC. El término "Complejo Principal de Histocompatibilidad" (MHC) es

una designación genérica destinada a abarcar los sistemas de antígenos de histocompatibilidad que se describen en diferentes especies, que incluye los antígenos leucocitarios humanos (HLA). En los seres humanos, hay tres loci genéticos diferentes principales que codifican moléculas de MHC de clase I: HLA-A, HLA-B y HLA-C. HLA-A\*01, HLA-A\*02 y HLA-A\*11 son ejemplos de diferentes alelos del MHC de clase I que se pueden expresar a partir de estos loci.

En una modalidad de la invención, el multímero de pMHC es un multímero de péptido/MHC de clase I. En otra modalidad particular, el multímero pMHC es un HLA correspondiente al multímero MHC clase I/péptido. En consecuencia, el multímero de pMHC puede ser un multímero de péptido HLA que se selecciona del grupo que consiste en multímero de péptido HLA-A, multímero de péptido HLA-B, multímero de péptido HLA-C, multímero de péptido HLA-E, multímero de péptido MICA y multímero de péptido MICB.

Los métodos para obtener multímeros de pMHC se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en los documentos WO 96/26962 y WO 01/18053.

Además de la molécula de MHC y el péptido antigénico de la invención, el pMHC puede contener otros componentes, tal como un agente de multimerización y/o un marcador (por ejemplo, para visualización). Los ejemplos de marcadores incluyen marcadores fluorescentes, por ejemplo, proteínas marcadas con fluorescencia, como la estreptavidina. Los marcadores fluorescentes incluyen alofocianina (APC), ficoeritrina (PE), R-ficoeritrina (R-PE) e isotiocianato de fluoresceína (FITC). Un marcador preferido es la biotina.

En una modalidad de la invención, dicho multímero pMHC puede usarse para visualizar poblaciones de células T que son específicas para el complejo peptídico MHC clase I o un HLA correspondiente al complejo peptídico MHC clase I como se describió aquí anteriormente. Por ejemplo, el multímero pMHC puede ser un multímero donde la cadena pesada del MHC está biotinilada, lo que permite la combinación como tetrámero con estreptavidina. Tal tetrámero de pMHC tiene una mayor avidéz por los linfocitos T portadores de TCR apropiados y, por lo tanto, puede usarse para visualizar poblaciones reactivas por inmunofluorescencia. En otra modalidad de la invención, dicho multímero pMHC puede usarse para la detección y/o aislamiento mediante exploración (en citometría de flujo o mediante exploración inmunomagnética) de poblaciones de células T que son específicas para un complejo pMHC como se describió aquí anteriormente.

#### Células cargadas con el péptido antigénico

En otro aspecto, la presente invención también proporciona una célula cargada con el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican a dicha célula de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido antigénico cargado en la célula preferentemente comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, tal como un péptido antigénico que comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580. Por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255. También se prefieren sus combinaciones, específicamente, células cargadas con distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención).

Una célula cargada preferida con el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención es una célula presentadora de antígeno (APC), con mayor preferencia una célula dendrítica (DC).

Las APC son de particular interés, ya que su función principal es procesar antígenos y presentarlos en la superficie celular a las células T del sistema inmunitario, para iniciar y modular las respuestas de las células T *in vivo*. En el contexto de la presente invención, se prefiere que las APC estén cargadas con el péptido antigénico. Esto se puede hacer mediante la exposición de las APC *in vitro* con dicho péptido antigénico (como se describe en Rizzo MM, Alaniz L, Mazzolini G. Ex vivo loading of autologous dendritic cells with tumor antigens. *Methods Mol Biol.* 2014;1139:41-4; Rolinski J, Hus I. Breaking immunotolerance of tumors: a new perspective for dendritic cell therapy. *J Immunotoxicol.* Octubre de 2014;11(4):311-8).

Las APC que se prefieren de acuerdo con la invención son las células dendríticas (DC). De hecho, puede ser ventajoso combinar al menos un péptido antigénico como se describe en la presente descripción con DC, ya que son las APC más potentes y se reportó que son funcionalmente defectuosas con frecuencia en pacientes con cáncer. Los expertos en la técnica pueden obtener fácilmente las DC de donantes sanos compatibles (es decir, las DC están relacionadas con HLA) o del propio paciente, siempre y cuando sean funcionales (es decir, las DC son autólogas), por ejemplo, mediante aislamiento directo de la sangre periférica, o por derivación de células sanguíneas periféricas tales como monocitos CD14+ o precursores hematopoyéticos CD34+ (Figdor CG, de Vries IJ, Lesterhuis WJ, Melief CJ. Dendritic cell immunotherapy: mapping the way. *Nat Med.* Mayo de 2004;10(5):475-80). De hecho, las DC se pueden distinguir de otras células de la sangre periférica por sus marcadores de superficie, como 5100, p55, CD83 y/o OX62, y por lo tanto se pueden aislar y purificar en base a dichos marcadores mediante el uso de técnicas de cultivos celulares que se conocen bien en la técnica.

Ácidos nucleicos que codifican los péptidos antigénicos y células huésped que comprenden ácidos nucleicos

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un ácido nucleico que codifica el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican a dicho ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido antigénico codificado por el ácido nucleico preferentemente comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, como un péptido antigénico que comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580. Por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255. También se prefieren sus combinaciones, específicamente, ácidos nucleicos que codifican distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención.

Los ácidos nucleicos comprenden preferentemente ácidos nucleicos monocatenarios, bicatenarios o parcialmente bicatenarios, preferentemente se seleccionan de ADNg, ADNc, ARN, ADN antisentido, ARN antisentido, secuencias complementarias de ARN/ADN con o sin elementos de expresión, un minigen, fragmentos de genes, elementos reguladores, promotores y sus combinaciones. Otros ejemplos que se prefieren de ácido nucleico (moléculas) y/o polinucleótidos incluyen, por ejemplo, un polinucleótido recombinante, un vector, un oligonucleótido, una molécula de ARN tal como un ARNr, un ARNm o un ARNt o una molécula de ADN como se describió anteriormente. Por lo tanto, se prefiere que el ácido nucleico (molécula) sea una molécula de ADN o una molécula de ARN; preferentemente se selecciona de ADNg; ADNc; ARNr; ARNm; ADN antisentido; ARN antisentido; secuencias complementarias de ARN y/o ADN; secuencias de ARN y/o ADN con o sin elementos de expresión, elementos reguladores y/o promotores; un vector; y sus combinaciones.

Es de gran interés en los campos de la terapéutica, el diagnóstico, los reactivos y los ensayos biológicos poder administrar un ácido nucleico, por ejemplo, un ácido ribonucleico (ARN) dentro de una célula, ya sea in vitro, in vivo, in situ o ex vivo, tal como para provocar la traducción intracelular del ácido nucleico y la producción de un péptido codificado de interés. De particular importancia es la entrega y función de un polinucleótido no integrativo. En consecuencia, se prefieren los ácidos nucleicos, que no se integran en los cromosomas del huésped, tales como el ARNm. En general, los ácidos nucleicos, tales como el ARNm, pueden optimizarse para la expresión del péptido antigénico de la invención, por ejemplo, mediante métodos que se conocen en la técnica, como la optimización de codones. Además, el ácido nucleico puede modificarse, por ejemplo, para mejorar su estabilidad, prolongar su vida útil y/o aumentar la expresión del péptido antigénico de la invención. En consecuencia, se prefiere el ARNm optimizado o modificado (ARNm), que codifica el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. El ARNm se distingue del ARNm de tipo salvaje en sus características de diseño funcional y/o estructural para la administración óptima del ARNm y/o para la expresión óptima del péptido antigénico de la invención (por ejemplo, como se describe en los documentos WO 2013/151672 A2, WO 2013 /101690 A1, WO2013/052523 A). En general, los ácidos nucleicos pueden administrarse "desnudos" o asociados con un portador, por ejemplo, un portador catiónico. Los portadores catiónicos (cargados positivamente) típicamente se asocian fácilmente con los ácidos nucleicos, que están cargados negativamente. El portador puede ser de cualquier tipo, que incluye, por ejemplo, polímeros, proteínas, lípidos y nanopartículas. Se prefieren los lípidos catiónicos y las nanopartículas (en particular, las nanopartículas lipídicas, LNP) para la administración de ácidos nucleicos. En consecuencia, la presente invención también proporciona un ácido nucleico como se describe en la presente descripción asociado con un portador (por ejemplo, un lípido, en particular un lípido catiónico o una LNP).

En algunas modalidades, la molécula de ácido nucleico puede ser un vector. El término "vector", como se usa en el contexto de la presente invención, se refiere a una molécula de ácido nucleico, preferentemente a una molécula de ácido nucleico artificial, es decir, una molécula de ácido nucleico que no existe en la naturaleza. Un vector en el contexto de la presente invención es adecuado para incorporar o albergar una secuencia de ácido nucleico que se desea. Dichos vectores pueden ser vectores de almacenamiento, vectores de expresión, vectores de clonación, vectores de transferencia. Un vector de almacenamiento es un vector que permite el almacenamiento conveniente de una molécula de ácido nucleico. Así, el vector puede comprender una secuencia correspondiente, por ejemplo, al péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. Puede usarse un vector de expresión para la producción de productos de expresión tales como ARN, por ejemplo, ARNm, o péptidos, polipéptidos o proteínas. Por ejemplo, un vector de expresión puede comprender secuencias necesarias para la transcripción de una secuencia del vector, tal como una secuencia promotora. Un vector de clonación es típicamente un vector que contiene un sitio de clonación, que puede usarse para incorporar secuencias de ácido nucleico en el vector. Un vector de clonación puede ser, por ejemplo, un vector de plásmido o un vector de bacteriófago. Un vector de transferencia puede ser un vector que sea adecuado para transferir moléculas de ácido nucleico a células u organismos, por ejemplo, vectores virales. Un vector en el contexto de la presente invención puede ser, por ejemplo, un vector de ARN o un vector de ADN. Preferentemente, un vector es una molécula de ADN. Por ejemplo, un vector en el sentido de la presente solicitud comprende un sitio de clonación, un marcador de selección, tal como un factor de resistencia a antibióticos, y una secuencia adecuada para la multiplicación del vector, tal como un origen de replicación. Preferentemente, un vector en el contexto de la presente solicitud es un vector plasmídico. Preferentemente, un vector en el contexto de la presente solicitud es un vector de expresión. Un vector que se prefiere es un vector para expresión en células

bacterianas. Con mayor preferencia, el vector es útil para la expresión en los llamados "vectores de vacunas bacterianas vivas", en donde las células bacterianas vivas (tales como bacterias o esporas bacterianas, por ejemplo, endosporas, exoesporas o quistes microbianos) pueden servir como vacunas. Los ejemplos que se prefieren de los mismos se describen en da Silva y otros, Live bacterial vaccine vectors: an overview; Braz J Microbiol. 4 de marzo de 2015; 45(4):1117-29.

Los ácidos nucleicos que codifican el péptido antigénico de acuerdo con la invención pueden estar en forma de ácidos nucleicos desnudos, o ácidos nucleicos clonados en plásmidos o vectores virales (Tregoning and Kinnear, Using Plasmids as DNA Vaccines for Infectious Diseases. Microbiol Spectr. Diciembre de 2014; 2 (6).doi: 10.1128/microbiolspec.PLAS-0028-2014), se prefiere particularmente este último. Ejemplos de vectores virales adecuados de acuerdo con la invención incluyen vectores de retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados (AAV), herpesvirus y poxvirus. Está dentro de las habilidades de la persona en la técnica clonar un ácido nucleico en un plásmido o vector viral, mediante el uso de técnicas recombinantes estándar en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención también proporciona una célula huésped que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la presente invención. También se prefieren sus combinaciones, específicamente, células huésped que comprenden distintos ácidos nucleicos que codifican distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención.

Preferentemente, el ácido nucleico comprendido en la célula huésped es preferentemente un vector. Preferentemente, la célula huésped es una célula bacteriana. Dicha célula huésped se puede usar preferentemente para la producción del péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. Además, dicha célula huésped también puede ser un componente activo en una vacuna.

Preferentemente, la célula huésped es una célula bacteriana, con mayor preferencia una célula bacteriana intestinal. El término "célula bacteriana intestinal" se refiere a las bacterias que residen en el intestino (humano).

Dicha célula huésped bacteriana puede servir como "vector de vacuna bacteriana vivo", en donde las células bacterianas vivas (tales como bacterias o esporas bacterianas, por ejemplo, endosporas, exoesporas o quistes microbianos) pueden servir como vacunas. Los ejemplos que se prefieren de los mismos se describen en da Silva y otros, Live bacterial vaccine vectors: an overview; Braz J Microbiol. 4 de marzo de 2015; 45(4):1117-29.

Las células bacterianas (tales como bacterias o esporas bacterianas, por ejemplo, endosporas, exoesporas o quistes microbianos), en particular (todas) las especies bacterianas intestinales, pueden ser ventajosas, ya que tienen el potencial de desencadenar una respuesta inmunitaria mayor que los (poli)péptidos o ácidos nucleicos que contienen.

Alternativamente, las células bacterianas, en particular las bacterias intestinales, de acuerdo con la invención pueden estar en forma de probióticos, es decir, bacterias intestinales vivas, que pueden usarse como aditivo alimentario debido a los beneficios para la salud que puede proporcionar. Éstos pueden ser, por ejemplo, liofilizados en gránulos, pastillas o cápsulas, o directamente mezclados con productos lácteos para consumo.

Nanopartículas que comprenden el péptido antigénico

En otro aspecto, la presente invención también proporciona una nanopartícula cargada con el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención; y, opcionalmente, con un adyuvante.

En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican a dicha nanopartícula de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido antigénico cargado en la nanopartícula preferentemente comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, como un péptido antigénico que comprende o consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580. Por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255. También se prefieren sus combinaciones, específicamente, nanopartículas cargadas con distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención.

Las nanopartículas, en particular para su uso como vacunas, son conocidas en la técnica y se describen, por ejemplo, en Shao y otros, Nanoparticle-based immunotherapy for cancer, ACS Nano 2015, 9(1):16-30; Zhao y otros, Nanoparticle vaccines, Vaccine 2014, 32(3):327-37; y Gregory y otros, Vaccine delivery using nanoparticles, Front Cell Infect Microbiol. 2013, 3:13, doi: 10.3389/fcimb.2013.00013. eCollection 2013, Review. En particular, la nanopartícula se usa para la administración del péptido antigénico y, opcionalmente, también puede actuar como adyuvante. El péptido antigénico típicamente está encapsulado dentro de la nanopartícula o unido/enlazado a (decorado sobre) la superficie de la nanopartícula ("recubrimiento"). En comparación con los enfoques convencionales, las nanopartículas pueden proteger la carga útil (antígeno/adyuvante) del entorno biológico circundante, aumentar la vida media, minimizar la toxicidad sistémica, promover la entrega a las APC o incluso desencadenar directamente la activación de células T-específicas de TAA. Preferentemente, la nanopartícula tiene

un tamaño (diámetro) de no más de 300 nm, con mayor preferencia de no más de 200 nm y con la máxima preferencia de no más de 100 nm. Tales nanopartículas están adecuadamente protegidas de la captación de fagocitos, con alta integridad estructural en la circulación y largos tiempos de circulación, capaces de acumularse en los sitios de crecimiento tumoral y capaces de penetrar profundamente en la masa tumoral.

5 Los ejemplos de nanopartículas incluyen nanopartículas poliméricas tales como poli(etilenglicol) (PEG) y poli(ácido D,L-láctico-coglicólico) (PLGA); nanopartículas inorgánicas tales como nanopartículas de oro, perlas de óxido de hierro, nanopartículas de óxido de hierro y óxido de zinc, nanotubos de carbono y nanopartículas de sílice mesoporosas; liposomas, tales como liposomas catiónicos; complejos inmunoestimulantes (ISCOM); partículas similares a virus (VLP); y proteínas autoensambladas.

15 Las nanopartículas poliméricas son nanopartículas que se basan en/que comprenden polímeros, tales como poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLG), poli(D,L-ácido láctico-coglicólico)(PLGA), poli( $\gamma$ -ácido glutámico) ( $\gamma$ -PGA), poli(etilenglicol) (PEG) y poliestireno. Las nanopartículas poliméricas pueden atrapar un antígeno (por ejemplo, el péptido antigénico o un (poli)péptido que comprende el mismo) o unirse/conjugarse con un antígeno (por ejemplo, el péptido antigénico o un (poli)péptido que comprende el mismo). Las nanopartículas poliméricas pueden usarse para la administración, por ejemplo, a ciertas células, o mantener la liberación de antígenos en virtud de su velocidad de biodegradación lenta. Por ejemplo, pueden usarse nanopartículas de g-PGA para encapsular antígenos hidrofóbicos. Las nanopartículas de poliestireno pueden conjugarse con una variedad de antígenos, ya que pueden modificarse en la superficie con varios grupos funcionales. Polímeros, tal como el poli(ácido L-láctico) (PLA), PLGA, PEG, y polímeros naturales tales como los polisacáridos también se pueden usar para sintetizar nanopartículas de hidrogel, que son un tipo de red polimérica tridimensional hidrofílica de tamaño nanométrico. Los nanogeles tienen propiedades favorables que incluyen un tamaño de malla flexible, una gran área superficial para la conjugación multivalente, un alto contenido de agua y una alta capacidad de carga para antígenos. En consecuencia, una nanopartícula que se prefiere es un nanogel, tal como un nanogel de quitosano. Las nanopartículas poliméricas que se prefieren son nanopartículas que se basan en/que comprenden PEG y PLGA.

30 Las nanopartículas inorgánicas son nanopartículas que se basan en/que comprenden sustancias inorgánicas, y ejemplos de tales nanopartículas incluyen nanopartículas de oro, perlas de óxido de hierro, nanopartículas de óxido de hierro y óxido de zinc, nanopartículas de carbono (por ejemplo, nanotubos de carbono) y nanopartículas de sílice mesoporosas. Las nanopartículas inorgánicas proporcionan una estructura rígida y una síntesis controlable. Por ejemplo, las nanopartículas de oro se pueden producir fácilmente en diferentes formas, tales como esferas, barras, cubos. Las nanopartículas inorgánicas pueden modificarse en la superficie, por ejemplo, con carbohidratos. Las nanopartículas de carbono proporcionan una buena biocompatibilidad y pueden producirse, por ejemplo, como nanotubos o esferas (mesoporosas). Por ejemplo, se pueden conjugar múltiples copias del péptido antigénico de acuerdo con la presente invención (o un (poli)péptido que comprende el mismo) en nanopartículas de carbono, por ejemplo, nanotubos de carbono. Se prefieren las nanopartículas de carbono mesoporosas para la administración oral. También se prefieren las nanopartículas que se basan en sílice (SiNP). Las SiNP son biocompatibles y muestran excelentes propiedades en el direccionamiento selectivo de tumores y la administración de vacunas. Los abundantes grupos silanol en la superficie de las SiNP pueden usarse para modificaciones adicionales para introducir funcionalidad adicional, tales como el reconocimiento celular, la absorción de biomoléculas específicas, la mejora de la interacción con las células y la mejora de la captación celular. Se prefieren particularmente las nanopartículas de sílice mesoporosas.

45 Los liposomas típicamente están formados por fosfolípidos, tales como el 1,2-dioleoil-3-trimetilamonio propano (DOTAP). En general, se prefieren los liposomas catiónicos. Los liposomas se autoensamblan con una cubierta de bicapa de fosfolípidos y un núcleo acuoso. Los liposomas se pueden generar como vesículas unilamelares (que tienen una sola bicapa de fosfolípidos) o como vesículas multilamelares (que tienen varias capas concéntricas de fosfolípidos separadas por capas de agua). En consecuencia, los antígenos se pueden encapsular en el núcleo o entre diferentes capas/cubiertas. Los sistemas de liposomas que se prefieren son los aprobados para uso humano, como Inflexal<sup>®</sup> V y Epaxal<sup>®</sup>.

55 Los complejos inmunoestimulantes (ISCOM) son partículas en forma de jaula de aproximadamente 40 nm (diámetro), que son micelas que contienen saponina coloidal, por ejemplo, hechas del adyuvante de saponina Quil-A, colesterol, fosfolípidos y el antígeno (poli)péptido (tal como el péptido antigénico o un polipéptido que comprende el mismo). Estas partículas esféricas pueden atrapar el antígeno mediante interacciones apolares. Se han descrito dos tipos de ISCOM, los cuales consisten de colesterol, fosfolípidos (típicamente fosfatidiletanolamina o fosfatidilcolina) y saponina (tal como Quil-A).

60 Las partículas similares a virus (VLP) son nanopartículas autoensamblables formadas por el autoensamblaje de proteínas biocompatibles de la cápside. Debido al tamaño de nanopartícula optimizado de forma natural y al orden estructural repetitivo, las VLP pueden inducir potentes respuestas inmunitarias. Las VLP se pueden derivar de una variedad de virus con tamaños que van desde 20 nm a 800 nm, típicamente en el intervalo de 20 - 150 nm. Las VLP pueden diseñarse para expresar péptidos o proteínas adicionales mediante la fusión de estos péptidos/proteínas a la partícula o mediante la expresión de múltiples antígenos. Además, los antígenos pueden acoplarse químicamente a la superficie viral para producir VLP bioconjugadas.

Los ejemplos de proteínas autoensambladas incluyen ferritina y proteína de bóveda principal (MVP). La ferritina es una proteína que puede autoensamblarse en una estructura casi esférica de 10 nm. Noventa y seis unidades de MVP pueden autoensamblarse en una nanopartícula de bóveda en forma de barril, con un tamaño de aproximadamente 40 nm de ancho y 70 nm de largo. Los antígenos que se fusionan genéticamente con un dominio de interacción mínimo se pueden empaquetar dentro de las nanopartículas de bóveda mediante un proceso de autoensamblaje cuando se mezclan con las MVP. En consecuencia, el antígeno (tal como el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención o un polipéptido que comprende el mismo) puede fusionarse con una proteína de autoensamblaje o con un fragmento/dominio de la misma, como el dominio de interacción mínima de la MVP. En consecuencia, la presente invención también proporciona una proteína de fusión que comprende una proteína de autoensamblaje (o un fragmento/dominio de la misma) y el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención.

En general, los ejemplos de nanopartículas que se prefieren (NP) incluyen perlas de óxido de hierro, microesferas de poliestireno, NP de poli( $\gamma$ -ácido glutámico) ( $\gamma$ -PGA), NP de óxido de hierro-óxido de zinc, NP de gelatina cationizada, NP de poli(sulfuro de propileno) plurónico estabilizado (PPS), NP de PLGA, liposomas (catiónicos), micelas poliméricas (sensibles al pH), PLGA, membrana de células cancerosas con recubrimiento de PLGA, NP de fosfato de calcio y lípidos (LCP), NP de liposoma-protamina-ácido hialurónico (LPH), perlas de látex de poliestireno, perlas magnéticas, partículas de hierro-dextrano y nanocristales de puntos cuánticos.

Preferentemente, la nanopartícula que comprende además un adyuvante, por ejemplo, un agonista del receptor de tipo toll (TLR). De esta manera, el péptido antigénico puede administrarse junto con un adyuvante, por ejemplo, a las células presentadoras de antígeno (APC), tales como las células dendríticas (DC). El adyuvante puede estar encapsulado por la nanopartícula o enlazado/conjugado a la superficie de la nanopartícula, preferentemente de manera similar al péptido antigénico.

Los adyuvantes que se prefiere particularmente son el ácido poliinosínico:policitidílico (también denominado "poli I:C") y/o su derivado poli-ICLC. El poli I:C es un ARN bicatenario no emparejado, una cadena es un polímero de ácido inosínico y la otra un polímero de ácido citidílico. El poli I:C es un inmunoestimulante que se conoce por interactuar con el receptor tipo toll 3 (TLR3). El poli I:C es estructuralmente similar al ARN bicatenario, que es el estimulante "natural" de TLR3. En consecuencia, el poli I:C puede considerarse un análogo sintético del ARN bicatenario. El poli-ICLC es un complejo sintético de carboximetilcelulosa, ácido poliinosínico-policitidílico y ARN bicatenario de poli-L-lisina. Similar al poli I:C, el poli-ICLC también es un ligando para TLR3. El poli I:C y poli-ICLC típicamente estimulan la liberación de citocinas citotóxicas. Un ejemplo de poli-ICLC que se prefiere es Hiltonol<sup>®</sup>.

#### Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los siguientes:

- el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
- la nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción, o
- la célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,

y, opcionalmente, uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican a una composición farmacéutica de este tipo de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido antigénico comprendido en la composición farmacéutica o el péptido antigénico comprendido en cualquiera de las nanopartículas o la célula comprendida por la composición farmacéutica preferentemente que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, tales como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580. Por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255.

También se prefieren sus combinaciones, específicamente, las composiciones farmacéuticas que comprenden distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede comprender

- (i) al menos dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención; o
- (ii) al menos dos nanopartículas distintas de acuerdo con la presente invención.

En consecuencia, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende (al menos) un péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción. Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (al menos) una nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción. Además, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende (al menos) una célula de

acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción.

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende al menos dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención.

5 En particular, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el cual consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1. El primer péptido antigénico que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32, y el segundo péptido antigénico preferentemente que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento FOXM1 (péptido de referencia humano) "LMDLSTTPL" (SEQ ID NO: 674), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece adelante en la SEQ ID NO: 220 o 868. Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 32 y un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 220.

20 En particular, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el cual consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral IL13RA2. El primer péptido antigénico que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32, y el segundo péptido antigénico preferentemente que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento IL13RA2 (péptido de referencia humano) "WLPFGFIL" (SEQ ID NO: 691) o "WLPFGFILIL" (SEQ ID NO: 692), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879. Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 32 y un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 255.

35 En particular, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un primer péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1, y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano IL13RA2. Preferentemente, el primer péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento FOXM1 (péptido de referencia humano) "LMDLSTTPL" (SEQ ID NO: 674), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 o 868, y el segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento IL13RA2 (péptido de referencia humano) "WLPFGFIL" (SEQ ID NO: 691) o "WLPFGFILIL" (SEQ ID NO: 692), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 u 879. Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 220 y un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 255.

50 Con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende al menos tres péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción de acuerdo con la presente invención.

En particular, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el cual consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, un segundo péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1, y un tercer péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano antígeno tumoral IL13RA2. Preferentemente, el primer péptido antigénico consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32; el segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento FOXM1 (péptido de referencia humano) "LMDLSTTPL" (SEQ ID NO: 674), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 o 868; y el tercer péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento IL13RA2 (péptido de referencia humano) "WLPFGFIL" (SEQ ID NO: 691) o "WLPFGFILIL" (SEQ ID NO: 692), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia

de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879.

Se entiende que la composición farmacéutica también puede contener, en lugar de las combinaciones de péptidos antigénicos que se prefieren descritas anteriormente, una combinación respectiva de nanopartículas de la invención.

5 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende además uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables.

10 La composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquier forma adecuada para los propósitos de la invención. Por ejemplo, dicha composición puede estar en una forma adecuada para la administración parenteral, enteral o tópica, tal como una suspensión líquida, una forma de dosificación sólida (gránulos, píldoras, cápsulas o tabletas), o una pasta o gel. Está dentro de las habilidades de la persona en la técnica seleccionar la forma apropiada de la composición para el propósito que se pretende.

15 La composición de acuerdo con la invención puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, tales, que pueden potenciar los efectos del péptido antigénico. Alternativamente, la composición puede no comprender ningún otro agente activo (es decir, que no sea el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, la nanopartícula de acuerdo con la presente invención o la célula de acuerdo con la presente invención).

20 La composición farmacéutica tal como se define en la presente descripción es preferentemente una composición inmunogénica, es decir, una composición que es capaz de inducir, aumentar, prolongar o mantener una respuesta inmunitaria. Esto se puede lograr mediante un péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. Preferentemente, la composición farmacéutica comprende además una o más sustancias inmunoadyuvantes. Una composición farmacéutica, en particular una composición inmunogénica, también puede denominarse "composición de vacuna" en la presente descripción.

25 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende además al menos un agente inmunoestimulador, en particular para aumentar, potenciar, prolongar o mantener la respuesta inmune mediada por el péptido antigénico. Los agentes inmunoestimuladores que se prefieren de acuerdo con la invención incluyen adyuvantes inmunitarios, células presentadoras de antígenos y sus combinaciones. Preferentemente, el agente inmunoestimulador es un adyuvante inmunitario o una célula presentadora de antígeno (APC).

30 Preferentemente, el agente inmunoestimulador es un adyuvante inmunitario. Algunos adyuvantes inmunitarios son capaces de favorecer y prolongar la duración de la interacción entre un antígeno y el sistema inmune, mientras que otros son capaces de reclutar y activar las células de la inmunidad natural para inducir una respuesta adaptativa. Los adyuvantes pertenecientes a la primera categoría incluyen compuestos minerales tales como alumbre, hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, hidróxido de fosfato de calcio; y emulsiones a base de aceite tales como aceite de parafina, aceite de almidón, adyuvante completo/incompleto de Freund (FCA/FIA), saponinas (por ejemplo, de las plantas Quillay, Soja, Polygala senega). Los adyuvantes pertenecientes a esta última categoría incluyen complejos inmunoestimuladores (ISCOM) tales como citocinas (por ejemplo, GM-CSF; interleucinas tales como IL-1, IL-2, IL6, IL8 o IL12; factores de necrosis tumoral (TNF) tales como TNF $\alpha$  o TNF $\beta$ ; interferones IFNS tales como IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$  o IFN $\delta$ ); ligandos de receptores tipo toll (TLR) tales como imiquimod, resiquimod o MPL; exosomas tales como exosomas que se derivan de células dendríticas (DC) o de células tumorales; productos bacterianos tales como proteínas de choque térmico (HSP tales como gp96, hsp90, hsp70, calreticulina, hsp110, hsp170), patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), dimicolato de trehalosa (TDM), muramildipéptido (MDP), polisacárido (PLS) tal como el polisacárido-K.

35 Con mayor preferencia, el adyuvante inmunitario es una proteína/péptido que tiene propiedades inmunoadyuvantes, tales como proporcionar la estimulación de las células Th1 CD4+, como se describe en la presente descripción. Un ejemplo del mismo que se prefiere es un antígeno no tumoral que recuerda la memoria inmunitaria o proporciona una ayuda no específica o podría ser un péptido auxiliar que se deriva de un tumor específico, como el péptido auxiliar del tétanos, el péptido de hemocianina de lapa californiana o el péptido PADRE, como se describe en la presente descripción. Otro ejemplo que se prefiere es un péptido auxiliar que se deriva de un tumor específico, que puede ser presentado por MHC II, en particular por HLA-DR, HLA-DP o HLA-DQ, tal como fragmentos de antígenos tumorales sobreexpresados compartidos, por ejemplo, HER2, NY-ESO-1, hTERT o IL13RA2, como se describió anteriormente. En particular, el adyuvante inmunitario puede ser el péptido HDD-DR3 de secuencia MAKTIA YDEEARRGLERGLN (SEQ ID NO: 856). Este péptido representa otro ejemplo de péptido auxiliar (que tiene propiedades inmunoadyuvantes), que se prefiere en el contexto de la presente invención. Otro ejemplo que se prefiere es el h-pAg T13L (secuencia: TP-PAYRPPNAPIL; SEQ ID NO: 860; Bhasin M, Singh H, Raghava GP (2003) MHCBN: a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides. Bioinformatics 19: 665-666). Otros ejemplos de que se prefieren de adyuvantes inmunitarios, en particular de péptidos auxiliares, incluyen el péptido UCP2 (por ejemplo, como se describe en el documento WO 2013/135553 A1 o en Dosset y otros, Clin Cancer Res. 15 de noviembre de 2012; 18(22):6284-95) y el péptido BIRC5 (por ejemplo, como se describe en el documento EP2119726 A1 o en Widenmeyer y otros, Int J Cancer. 1 de julio de 2012; 131(1):140-9). El péptido auxiliar con la máxima preferencia es el péptido UCP2 (secuencia de aminoácidos: KSVWSK LQSIGIRQH; SEQ ID NO: 859).

Preferentemente, la composición farmacéutica comprende al menos dos péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859).

5 Preferentemente, la composición farmacéutica comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1 y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Con mayor preferencia,  
10 la composición farmacéutica comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32; un segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 u 868; y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico  
15 que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 32; un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 220; y el péptido auxiliar UCP2 (SEQ ID NO: 859).

También se prefiere que la composición farmacéutica comprenda, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano IL13RA2 y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32; un segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879; y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 32; un péptido antigénico que comprende o que  
20 consiste de la SEQ ID NO: 255; y el péptido auxiliar UCP2 (SEQ ID NO: 859).

También se prefiere que la composición farmacéutica comprenda un primer péptido antigénico como se describe en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1; un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral IL13RA2; y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Más preferentemente, la composición farmacéutica comprende un primer péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento FOXM1 (péptido de referencia humano) "LMDLSTTPL" (SEQ ID NO: 674), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 o 868; un segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento IL13RA2 (péptido de referencia humano) "WLP-FGFILI" (SEQ ID NO: 691) o "WLPFGFILIL" (SEQ ID NO: 692), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879; y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 220; un péptido antigénico que comprende o que  
35 consiste de la SEQ ID NO: 255; y el péptido auxiliar UCP2 (SEQ ID NO: 859).

Con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende al menos tres péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859).

50 En particular, la composición farmacéutica puede comprender, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, un segundo péptido antigénico como se describe en el presente documento en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1, un tercer péptido antigénico como se describe en la presente descripción que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano IL13RA2 y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859). Aún con mayor preferencia, la composición farmacéutica comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32; un segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 u 868; un tercer péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879; y un péptido auxiliar, preferentemente el péptido UCP2 (SEQ ID NO: 859).

65 Los adyuvantes inmunitarios que se prefieren particularmente son el ácido poliinosínico:policitídilico (también denominado "poli I:C") y/o su derivado poli-ICLC. El poli I:C es un ARN bicatenario no emparejado, una cadena es

un polímero de ácido inosínico y la otra un polímero de ácido citidílico. El poli I:C es un inmunestimulante que se conoce por interactuar con el receptor tipo toll 3 (TLR3). El poli I:C es estructuralmente similar al ARN bicatenario, que es el estimulante "natural" de TLR3. En consecuencia, el poli I:C puede considerarse un análogo sintético del ARN bicatenario. El poli-ICLC es un complejo sintético de carboximetilcelulosa, ácido polinosínico-policitidílico y ARN bicatenario de poli-L-lisina. Similar al poli I:C, el poli-ICLC también es un ligando para TLR3. El poli I:C y poli-ICLC típicamente estimulan la liberación de citocinas citotóxicas. Un ejemplo de poli-ICLC que se prefiere es Hiltonol®.

Con la máxima preferencia, el adyuvante es Montanide, tal como Montanide ISA 51 VG y/o Montanide ISA 720 VG. Esos adyuvantes generan emulsiones de agua en aceite estables cuando se mezclan con medios antigénicos a base de agua. El Montanide ISA 51 VG se basa en una mezcla de surfactante monooleato de manida y aceite mineral, mientras que el Montanide ISA 720 VG usa un aceite no mineral (Aucouturier J, Dupuis L, Deville S, Ascarateil S, Ganne V. Montanide ISA 720 and 51: a new generation of water in oil emulsions as adjuvants for human vaccines. Expert Rev Vaccines. Junio de 2002;1(1):111-8; Ascarateil S, Puget A, Koziol M-E. Safety data of Montanide ISA 51 VG and Montanide ISA 720 VG, two adjuvants dedicated to human therapeutic vaccines. Journal for Immunotherapy of Cancer. 2015;3(Supl 2): P428. doi:10.1186/2051-1426-3-S2-P428).

También se prefiere que el agente inmunestimulador sea una célula presentadora de antígeno (APC). Las APC también son de particular interés, ya que su función principal es procesar antígenos y presentarlos en la superficie celular a las células T del sistema inmunitario, para iniciar y modular las respuestas de las células T *in vivo*. En la presente composición, se prefiere que las APC se carguen con el péptido antigénico de acuerdo con la invención, lo que se puede hacer mediante la exposición de las APC *in vitro* con dicho péptido antigénico (Rizzo y otros, Methods Mol Biol. 2014;1139:41-4; Rolinski and Hus, J Immunotoxicol. Octubre de 2014;11(4):311-8).

Preferentemente, la APC es una célula dendrítica (DC). Las CD son las APC más potentes y se reportó que con frecuencia son funcionalmente defectuosas en pacientes con cáncer. Los expertos en la técnica pueden obtener fácilmente las CD de donantes sanos compatibles (es decir, las células dendríticas están relacionadas con HLA) o del propio paciente, siempre y cuando sean funcionales (es decir, las CD son autólogas), por ejemplo, mediante aislamiento directo de la sangre periférica, o mediante derivación de células de sangre periférica como monocitos CD14+ o precursores hematopoyéticos CD34+ (Emens y otros, 2008). De hecho, las CD se pueden distinguir de otras células de la sangre periférica por sus marcadores de superficie, como S100, p55, CD83 y/o OX62, y por lo tanto se pueden aislar y purificar en base a dichos marcadores mediante el uso de técnicas de cultivos celulares que se conocen bien en la técnica.

De acuerdo con una modalidad preferida, la composición farmacéutica puede comprender además al menos un agente terapéutico anticancerígeno. Dicho agente terapéutico es por lo tanto preferentemente capaz de prevenir y/o tratar el mismo tipo de cáncer que aquel para el que se usa el péptido antigénico de acuerdo con la invención. Preferentemente, el agente terapéutico contra el cáncer se selecciona de anticuerpos, lisados de células tumorales, agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos, moduladores de puntos de control inmunitarios y sus combinaciones.

Los anticuerpos son particularmente ventajosos en la terapia del cáncer, ya que pueden unirse a antígenos específicos en las superficies de las células cancerosas, de esta manera se dirige la terapia al tumor (es decir, estos se denominan anticuerpos dirigidos contra el tumor), o bloquear los puntos de control inmunitarios que están desregulados en el cáncer (es decir, estos se denominan en la presente descripción anticuerpos inmunomoduladores). El propósito de este último tipo de anticuerpos es inhibir la resistencia inmune del cáncer, que se puede observar en particular contra las células T que son específicas para los antígenos tumorales. De hecho, como se conoce bien en la técnica, en condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunitarios son cruciales para el mantenimiento de la autotolerancia (es decir, la prevención de la autoinmunidad) y protegen los tejidos del daño cuando el sistema inmunitario responde a una infección patógena. Sin embargo, en el cáncer, la expresión de los puntos de control inmunitarios puede estar desregulada como un mecanismo importante de resistencia inmunitaria. Dicha resistencia se observa especialmente en los cánceres de melanoma, ovario, pulmón, glioblastoma, mama y páncreas con respecto al punto de control PD-L1 (Konishi y otros, B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. Clin Cancer Res. 1 de agosto de 2004;10(15):5094-100; Ghebeh y otros, The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. Neoplasia. Marzo de 2006;8(3):190-8; Hino y otros, Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer. 1 de abril de 2010;116(7):1757-66). Otros ejemplos de puntos de control inmunitarios incluyen PD-L2, PD-1, CD80, CD86, CTLA-4, B7H3, B7H4, PVR, TIGIT, GAL9, LAG-3, GITR, CD137, TIM3, VISTA, VISTA-R (Pico de Coana y otros, Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. Trends Mol Med. Agosto de 2015;21 (8):482-91; Pardoll DM. The blockade of immune check- points in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 de marzo de 2012;12(4):252-64).

Los anticuerpos se emplean normalmente para los propósitos anteriores en forma de anticuerpos monoclonales desnudos (es decir, no conjugados) o conjugados con otra molécula que puede ser tóxica para las células o radiactiva.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales que se dirigen contra tumores que se usan en la inmunoterapia contra el cáncer se conocen bien, incluyen alemtuzumab (leucemia linfocítica crónica), bevacizumab (cáncer colorrectal, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal), brentuximab/vedotina (linfomas), blinatumumab (leucemia linfoblástica aguda), catumaxomab (ascitis maligna en cánceres EPCAM+), cetuximab (cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal), denosumab (cáncer de mama, próstata y hueso), gemtuzumab/ozogamicina (leucemia mieloide aguda), ibritumomab/tiuxetan (linfoma no Hodgkin), panitumumab (cáncer colorrectal), pertuzumab (cáncer de mama), obinutuzumab (leucemia linfocítica crónica), ofatumumab (leucemia linfocítica crónica), opilimumab (melanoma), ramucirumab (cáncer gástrico y gastroesofágico), rituximab (leucemia linfocítica crónica leucemia y linfoma no Hodgkin), siltuximab (enfermedad de Catsleman multicéntrica), tositumomab (linfoma no Hodgkin) y trastuzumab (cáncer de mama, gástrico y gastroesofágico); mientras que los ejemplos de anticuerpos inmunomoduladores incluyen ipilimumab (melanoma) que bloquea el punto de control inmunitario dependiente de CTLA4, nivolumab (melanoma, cáncer de pulmón) y pembrolizumab (melanoma) que bloquean el punto de control inmunitario dependiente de PDCD1, así como también MPDL3280A, MEDI4736, MEDI0680, y MSB0010718C, que bloquean el punto de control inmunitario dependiente de PD-L1 (Sharma y Allison, The future of immune checkpoint therapy. Science. 3 de abril de 2015;348(6230):56-61).

Otros anticuerpos para la inmunoterapia del cáncer se describen en Buqué y otros, Trial Watch: Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications. Oncoimmunology. 2 de marzo de 2015;4(4): e1008814. eCollection abril de 2015; Redman y otros, Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. Mol Immunol. Octubre de 2015;67(2 Pt A):28-45; Simpson and Caballero, Monoclonal antibodies for the therapy of cancer MC Proc. 2014; 8 (Suplemento 4): 06, así como también en el sitio web de la sociedad de anticuerpos (lista de anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados o en revisión en la Unión Europea o Estados Unidos disponible en el enlace web [http://www.antibodysociety.org/news/approved\\_mabs.php](http://www.antibodysociety.org/news/approved_mabs.php)).

Los lisados de células tumorales también pueden combinarse con el péptido antigénico de acuerdo con la invención. De hecho, las células tumorales son capaces de estimular la respuesta inmunitaria, mediante la presentación de complejos péptidos-MHC endógenos, así como también a través de células dendríticas (DC) del huésped que pueden procesar y presentar el antígeno que se administra por dichos lisados. De esta manera se aumenta la gama de antígenos contra los que se puede inducir una respuesta inmunitaria. Los lisados de células tumorales pueden obtenerse fácilmente mediante el tratamiento de las células tumorales con un choque térmico y/o un tratamiento químico, y pueden ser autólogos (es decir, aislados del paciente) o alogénicos (es decir, aislados de otro sujeto).

Los fármacos quimioterapéuticos estándar y los agentes radioterapéuticos no necesitan describirse en la presente descripción ya que se describen ampliamente en la literatura, especialmente por Baskar y otros. (Baskar y otros, Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9), Paci y otros, (Paci y otros, Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. Eur J Cancer. Agosto de 2014;50(12):2010-9) y Widmer y otros. (Widmer y otros, Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part twotargeted therapies. Eur J Cancer. Agosto de 2014;50(12):2020-36). También se encuentra disponible una lista de dichos medicamentos y agentes en el sitio web cancer.gov (<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>).

Preferentemente, el modulador del punto de control inmunitario para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción es un activador o un inhibidor de una o más molécula(s) del punto de control inmunitario que se seleccionan de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, GITR, TNFR y/o FasR/DcR3; o un activador o un inhibidor de uno o más de sus ligandos.

Con mayor preferencia, el modulador del punto de control inmunitario es un activador de una molécula (co)estimuladora del punto de control o un inhibidor de una molécula inhibidora del punto de control o sus combinaciones. En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es con mayor preferencia (i) un activador de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR y/o ICOS o (ii) un inhibidor de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, PDL-1, PD-L2, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, TNFR y/o FasR /DcR3.

Aún con mayor preferencia, el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de una molécula inhibidora del punto de control (pero preferentemente ningún inhibidor de una molécula estimuladora del punto de control). En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es aún con mayor preferencia un inhibidor de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, PDL-1, PD-L2, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, TNFR y/o DcR3 o de uno de sus ligandos.

También se prefiere que el modulador del punto de control inmunitario sea un activador de una molécula estimuladora o coestimuladora del punto de control (pero preferentemente no activador de una molécula inhibidora del punto de control). En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es con mayor preferencia un activador de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR y/o ICOS o de uno de sus ligandos.

Es aún con mayor preferencia que el modulador del punto de control inmunitario sea un modulador de la vía CD40,

de la vía IDO, de la vía LAG3, de la vía CTLA-4 y/o de la vía PD-1. En particular, el modulador del punto de control inmunitario es preferentemente un modulador de CD40, LAG3, CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1 y/o IDO, con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1, LAG3 y/o IDO o un activador de CD40, aún con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, PD-L1, PD-1, LAG3 y/o IDO, aún con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, CTLA-4 y/o PD-1, y con la máxima preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4 y/o PD-1.

En consecuencia, el modulador del punto de control para la combinación con el péptido antigénico puede seleccionarse de moduladores que se conocen de la vía CTLA-4 o la vía PD-1. Preferentemente, el modulador del punto de control para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción puede seleccionarse de moduladores que se conocen de la vía CTLA-4 o la vía PD-1. Particularmente preferentemente, el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1. Los inhibidores que se prefieren de la vía CTLA-4 y de la vía PD-1 incluyen los anticuerpos monoclonales Yervoy® (Ipilimumab; Bristol Myers Squibb) y Tremelimumab (Pfizer/MedImmune), así como también Opdivo® (Nivolumab; Bristol Myers Squibb), Keytruda® (Pembrolizumab, también se conoce como Lambrolizumab o MK-3475; Merck), Imfinzi® (Durvalumab, también se conoce como MEDI4736; MedImmune/Astra-Zeneca), Tecentriq® (Atezolizumab, también se conoce como MPDL3280A; Roche/Genentech), Pidilizumab (CT-011; CureTech), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca), Bavencio® (Avelumab; Merck KGaA/Pfizer, también se conoce como MSB-0010718C), MIH1 (Affymetrix), LY3300054 (Eli Lilly) y Spartalizumab (también se conoce como PDR001; Novartis). Los inhibidores de puntos de control con mayor preferencia incluyen los inhibidores de CTLA-4 Yervoy® (Ipilimumab; Bristol Myers Squibb) y Tremelimumab (Pfizer/MedImmune), así como también los inhibidores de PD-1 Opdivo® (Nivolumab; Bristol Myers Squibb), Keytruda® (Pembrolizumab; Merck), Pidilizumab (CT-011; CureTech), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca), AMP-224 (una proteína de fusión PD-L2 Fc; MedImmune).

También se prefiere que el modulador del punto de control inmunitario para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción se seleccione del grupo que consiste en Pembrolizumab, Ipilimumab, Nivolumab, Atezolizumab, Durvalumab, Tremelimumab, Avelumab, Spartalizumab, LAG525 (un anticuerpo monoclonal anti-LAG-3), Epacadostat (también se conoce como INCB24360; un inhibidor de IDO), Varlilumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD27), Urelumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD137), AMP-224 y CM-24 (un anticuerpo monoclonal anti-CEACAM1).

Está dentro de la habilidad del experto en la técnica seleccionar el agente terapéutico anticanceroso inmunitario apropiado para los propósitos de la invención. Por ejemplo, si se desea prevenir o tratar el melanoma, se puede usar preferentemente un lisado de células de melanoma y/o el anticuerpo Ipilimumab, junto con un péptido antigénico apropiado. Los péptidos antigénicos apropiados pueden seleccionarse mediante (i) la selección de un antígeno tumoral apropiado para un cierto tipo de cáncer como se conoce en la técnica y/o como se describe en la presente descripción en la Tabla 1B y (ii) la selección de un péptido antigénico apropiado para el antígeno tumoral seleccionado, como se describió anteriormente, por ejemplo, en la Tabla 1A.

El agente terapéutico contra el cáncer también se puede administrar en combinación con la composición de la invención, ya sea simultáneamente, por separado o secuencialmente. En caso de que la composición y el agente terapéutico se administren de manera separada o secuencial, estos pueden administrarse en formas farmacéuticas distintas.

Por lo tanto, en otro aspecto, la invención se relaciona con una composición de la invención y al menos un agente terapéutico contra el cáncer como se describió anteriormente, como una preparación combinada para una administración simultánea, separada o secuencial. En otros términos, la invención propone un uso combinado de la composición de la invención y al menos un agente terapéutico anticancerígeno como se describió anteriormente, para una administración simultánea, separada o secuencial.

#### Kits de partes

En otro aspecto, la presente invención también proporciona un kit de partes (también se denomina en la presente descripción "kit") que comprende al menos uno de los siguientes:

- el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
- la nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
- la célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción, y/o
- la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción.

En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican para tal kit de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el péptido antigénico comprendido en el kit o el péptido antigénico comprendido en cualquiera de las nanopartículas, la célula o la composición farmacéutica comprendida en el kit preferentemente que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, como un péptido antigénico que comprende o que

consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580. Por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255.

5 También se prefieren sus combinaciones, específicamente, los kits que comprenden distintos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción. En particular, el kit de partes de la invención puede comprender más de uno de los componentes que se describieron anteriormente, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 componentes distintos. Por ejemplo, el kit de partes de acuerdo con la presente invención puede comprender al menos dos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) péptidos antigénicos diferentes, al menos dos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) nanopartículas diferentes, al menos dos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) células diferentes, y/o al menos dos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10) composiciones farmacéuticas diferentes. Preferentemente, tales componentes diferentes comprendidos por el kit de partes como se describió anteriormente difieren en los péptidos antigénicos, por ejemplo, un componente relacionado con un primer péptido antigénico y un componente relacionado con un segundo péptido antigénico (distinto del primer péptido antigénico). Por ejemplo, el kit puede comprender al menos dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, el kit puede comprender al menos dos nanopartículas distintas de acuerdo con la presente invención.

Las combinaciones de péptidos antigénicos que se prefieren de acuerdo con la presente invención que se incluyen en el kit corresponden a las combinaciones de péptidos antigénicos que se prefieren de acuerdo con la presente invención que se incluyen en la composición farmacéutica como se describió anteriormente.

En consecuencia, la presente invención proporciona un kit que comprende (al menos un) péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción. Además, la presente invención también proporciona un kit que comprende (al menos una) nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción. Además, la presente invención también proporciona un kit que comprende (al menos una) célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción.

Los diversos componentes del kit de partes se pueden empaquetar en uno o más contenedores. Los componentes anteriores pueden proporcionarse en forma liofilizada o seca o disueltos en un tampón adecuado. El kit también puede comprender reactivos adicionales que incluyen, por ejemplo, conservantes, medios de crecimiento y/o tampones para almacenamiento y/o reconstitución de los componentes que se mencionaron anteriormente y soluciones de lavado.

En consecuencia, la presente invención proporciona un kit que comprende al menos dos, preferentemente tres péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción (o nanopartículas o células como se describió anteriormente, que difieren en cuanto al péptido antigénico) y, opcionalmente, un péptido auxiliar, como el péptido UCP2 y/o un adyuvante, como MONTANIDE ISA 51. Los péptidos antigénicos distintos (o nanopartículas o células como se describió anteriormente, que difieren en cuanto al péptido antigénico) pueden estar contenidos en el mismo o en contenedores distintos. Por ejemplo, el kit puede comprender un contenedor (único) que contiene un primer péptido antigénico como se describe en la presente descripción y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción. Dicho contenedor (único) también puede comprender adicionalmente un péptido auxiliar, tal como el UCP2. Opcionalmente, el primer y segundo péptido antigénico (y opcionalmente el péptido auxiliar) contenidos en el contenedor (único) pueden formularse juntos, por ejemplo, en agua para inyección y/o dimetilsulfóxido (DMSO). Adicionalmente, el kit puede comprender otro contenedor (distinto del contenedor que contiene los péptidos antigénicos), el cual contiene el adyuvante, por ejemplo, MONTANIDE ISA 51.

Por lo tanto, se prefiere que el kit comprenda

(i) un primer vial que comprende uno o más péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de la invención (por ejemplo, al menos 200 o 300 µg de cada péptido antigénico) y, opcionalmente, un péptido auxiliar, tal como el UCP2 (por ejemplo, al menos 200 o 300 µg del péptido auxiliar), opcionalmente formulado en agua para inyección y dimetilsulfóxido (DMSO); y  
(ii) un segundo vial que comprende MONTANIDE ISA 51 (por ejemplo, al menos 0,4 o 0,5 ml).

Además, el kit puede comprender una o más (por ejemplo, 2 o 3) jeringas, por ejemplo, jeringas libres de silicona y goma. El kit también puede comprender un conector, tal como un conector I.

Ejemplos de tales conectores son:

el conector I desarrollado por Green Peptide (Japón),  
el conector de referencia DIDRACDLLFT de Didanorm (Francia),  
el conector I (ref: ODG0015ST) de Promepia (Mónaco), y  
el conector I (ref: MX494) de Smiths medical (EE. UU.).

Las jeringas son preferentemente adecuadas para MONTANIDE, es decir, libres de silicona y goma (es decir, sin punta de goma libre en el émbolo), y preferentemente también libres de látex. Ejemplos de tales jeringas son:

INKJET de 2 ml (Ref: 4606701V de B-Braun, Alemania),  
 INKJET de 5 ml (Ref: 4606710V de B-Braun, Alemania),  
 Norm-Ject de 2 ml (Ref: 4020.000V0 de Henke Sass Wolf GMBH, Alemania), y  
 Norm-Ject de 5 ml (Ref: 4050.000V0 de Henke Sass Wolf GMBH, Alemania).

5 Por ejemplo, el kit puede comprender (i) un primer vial que comprende al menos 300 µg del péptido antigénico de la invención (o dos o tres péptidos antigénicos, al menos 300 µg de cada uno), y opcionalmente al menos 300 µg de UCP2, formulado en agua para inyección y dimetilsulfóxido (DMSO), (ii) un segundo vial que comprende al menos 0,5 ml de MONTANIDE ISA 51, (iii) dos jeringas libres de silicona y goma, y (iv) un conector I.

10 Opcionalmente, el kit también puede comprender un vial de agua para inyección y/o un adaptador de vial. También puede comprender una aguja estéril, por ejemplo, para vacunar al paciente después de obtener la emulsión. Las jeringas del kit pueden ser, por ejemplo, jeringas de 2 ml.

15 En una modalidad particular, el kit comprende tres péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el péptido UCP2 y MONTANIDE ISA 51, en donde dicho kit comprende (i) un primer vial que comprende al menos 300 µg de cada uno de los tres péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de la invención, al menos 300 µg de UCP2 (SEQ ID NO: 859), formulado en agua para inyección y DMSO, (ii) un segundo vial que  
 20 comprende al menos 0,5 ml de MONTANIDE ISA 51, (iii) dos jeringas libres de silicona y goma, y (iv) un conector I. Los tres péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de la invención que se incluye en el kit, son preferentemente el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32, un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 y un péptido antigénico que comprende o que  
 25 consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 255.

Además, el kit de partes de acuerdo con la presente invención puede contener opcionalmente instrucciones de uso. En consecuencia, se prefiere que el kit comprenda un prospecto o folleto de instrucciones con instrucciones para prevenir o tratar un cáncer mediante el uso del péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, la nanopartícula de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención.

También se prefiere que, además de cualquiera de los componentes como se describió anteriormente, el kit comprenda un agente terapéutico contra el cáncer como se describe en la presente descripción.

Además, la presente invención también proporciona un kit de vacunación para tratar, prevenir y/o estabilizar un cáncer, que comprende la composición farmacéutica como se describe en la presente descripción o una vacuna como se describe en la presente descripción e instrucciones para el uso de dicha composición farmacéutica o de dicha vacuna en la prevención y/o tratamiento de un cáncer.

40 Tratamiento médico y usos

Como se indicó anteriormente, la composición de la invención puede ser particularmente útil para propósitos terapéuticos, especialmente para desencadenar una respuesta inmune específica hacia un antígeno/proteína tumoral particular, por ejemplo, para prevenir o tratar el cáncer en un paciente que lo necesite.

En vista de ello, la presente invención proporciona

- 50 - el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
  - la nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
  - la célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
  - la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción,
  - o
  - el kit de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción
- 55 para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer.

En particular, las modalidades preferidas del péptido antigénico como se describió anteriormente también se aplican para el uso de acuerdo con la presente invención en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Por ejemplo, el péptido antigénico usado en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer o el péptido antigénico comprendido en cualquiera de las nanopartículas, la célula o la composición farmacéutica usada en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer preferentemente que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 y 861 a 887, tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 1 a 580 por ejemplo, se prefieren particularmente los péptidos antigénicos que comprenden o que consisten de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 30, 32, 194, 220, 254 o 255.

También se prefieren sus combinaciones, específicamente, péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. En particular, puede usarse más de uno de los componentes que se describieron anteriormente en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Por ejemplo, al menos dos péptidos antigénicos diferentes, al menos dos nanopartículas diferentes, al menos dos células diferentes y/o al menos dos composiciones farmacéuticas diferentes pueden usarse en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Preferentemente, tales componentes diferentes usados en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer como se describió anteriormente difieren en los péptidos antigénicos, por ejemplo, un componente relacionado con un primer péptido antigénico y un componente relacionado con un segundo péptido antigénico (distinto del primer péptido antigénico). Por ejemplo, al menos dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Por ejemplo, al menos dos nanopartículas distintas de acuerdo con la presente invención pueden usarse en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer.

En consecuencia, la presente invención proporciona (al menos un) péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Además, la presente invención también proporciona (al menos una) nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Además, la presente invención también proporciona (al menos una) célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Además, la presente invención también proporciona (al menos una) composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer. Además, la presente invención también proporciona un kit de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción para su uso en la prevención y/o en el tratamiento de un cáncer.

Preferentemente, el cáncer a prevenir y/o tratar se selecciona de glioma, cáncer de riñón, cáncer de piel, en particular melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial y cáncer de próstata.

Además,

- el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención,
- la nanopartícula de acuerdo con la presente invención,
- la célula de acuerdo con la presente invención,
- la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención,
- el kit de acuerdo con la presente invención, o
- la combinación de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción

puede usarse como vacuna para la inmunoterapia contra el cáncer.

Tal como se usa en el contexto de la presente invención, el término "vacuna" se refiere a una preparación (biológica) que proporciona inmunidad innata y/o adaptativa, típicamente a una enfermedad particular, preferentemente el cáncer. Así, una vacuna apoya en particular una respuesta inmunitaria innata y/o adaptativa del sistema inmunitario de un sujeto a tratar. Por ejemplo, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención conduce o apoya típicamente una respuesta inmunitaria adaptativa en el paciente que se va a tratar.

En el contexto de la presente invención, la vacuna (composición) puede inducir una respuesta inmunitaria específica contra un antígeno tumoral y, por lo tanto, se usa preferentemente para prevenir o tratar el cáncer. Una vacuna para prevenir o tratar el cáncer también puede denominarse como "vacuna contra el cáncer".

Preferentemente, el cáncer a prevenir y/o tratar mediante

- el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención,
- la nanopartícula de acuerdo con la presente invención,
- la célula de acuerdo con la presente invención,
- la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención,
- el kit de acuerdo con la presente invención, o
- la combinación de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción

se refiere al antígeno tumoral (referencia) del péptido antigénico como se describe en la presente descripción. Específicamente, los péptidos antigénicos apropiados pueden seleccionarse mediante (i) la selección de un antígeno tumoral apropiado para un cierto tipo de cáncer como se conoce en la técnica y/o como se describe en la presente descripción en la Tabla 1B (más abajo) y (ii) la selección un péptido antigénico apropiado para el antígeno tumoral seleccionado, como se describió anteriormente, por ejemplo, en la Tabla 1A. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente que un péptido antigénico puede seleccionarse basándose en la naturaleza del cáncer que se va a prevenir o tratar, y/o en el gen humano/antígeno tumoral humano implicado en dicho cáncer.

En consecuencia, los ejemplos de cáncer que se prefieren se muestran en la Tabla 1B más abajo. En particular, los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción son variantes de secuencia de fragmentos de los antígenos tumorales que se muestran en la Tabla 1B y pueden usarse en particular en la enfermedad que se describe para el antígeno tumoral respectivo en la Tabla 1B.

5

Tabla 1B: lista de antígenos tumorales e indicaciones terapéuticas asociadas

Antígeno tumoral	Nombre completo del antígeno tumoral	Cánceres asociados con el antígeno tumoral
10 ACP	fosfatasa ácida, próstata	Las enfermedades asociadas con ACP incluyen cáncer de próstata, cáncer de ovario y adenoma prostático
ANKRD30A	dominio repetido de anquirina 30A	Las enfermedades asociadas con ANKRD30A incluyen cáncer de mama
15 AREG	anfirregulina	Las enfermedades asociadas con AREG incluyen cáncer colorrectal
ASCL1	factor de transcripción 1 bHLH de la familia achaete-scute	Las enfermedades asociadas con ASCL1 incluyen glioma y cáncer de pulmón
20 ASCL2	factor de transcripción 2 bHLH de la familia achaete-scute	Las enfermedades asociadas con ASCL2 incluyen cáncer colorrectal y cáncer de estómago
BIRC5	IAP baculoviral que contiene repeticiones 5	Las enfermedades asociadas con BIRC5 incluyen glioma, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello
25 CA9	anhidrasa carbónica 9	Las enfermedades asociadas con CA9 incluyen cáncer de riñón
CCNA1	ciclina A1	Las enfermedades asociadas con CCNA1 incluyen cáncer de ovario y cáncer de cabeza y cuello
CCND1	ciclina D1	Las enfermedades asociadas con CCND1 incluyen cáncer de riñón, cáncer de piel y cáncer de mama
30 CDH17	cadherina 17	Las enfermedades asociadas con CDH17 incluyen cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de estómago
CDH6	cadherina 6	Las enfermedades asociadas con CDH6 incluyen cáncer de riñón y cáncer de ovario
35 CDKN2A	inhibidor de quinasa dependiente de ciclina 2A	Las enfermedades asociadas con CDKN2A incluyen glioma, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de estómago
40 CEACAM5	molécula de adhesión celular relacionada con el antígeno carcinoembrionario 5	Las enfermedades asociadas con CEACAM5 incluyen carcinoma intestinal, cáncer colorrectal, cáncer de uraco, cáncer gastrointestinal y cáncer de páncreas
CHI3L1	proteína 1 similar a quitinasa 3	Las enfermedades asociadas con CHI3L1 incluyen glioma y cáncer de riñón
45 CHI3L2	proteína 2 similar a quitinasa 3	Las enfermedades asociadas con CHI3L2 incluyen glioma
COL11A1	cadena de colágeno tipo XI alfa 1	Las enfermedades asociadas con COL11A1 incluyen cáncer de mama y cáncer de páncreas
CT83	antígeno 83 de cáncer/testículo	Las enfermedades asociadas con CT83 incluyen cáncer de pulmón y cáncer de estómago
50 CTCFL	factor de unión a CCCTC	Las enfermedades asociadas con CTCFL incluyen cáncer de piel y cáncer de ovario
DCT	dopacromo tautomerasa	Las enfermedades asociadas con DCT incluyen cáncer de piel
DMRTA2	DMRT similar a familia A2	Las enfermedades asociadas con DMRTA2 incluyen glioma
55 CTCFL	factor de unión a CCCTC	Las enfermedades asociadas con CTCFL incluyen cáncer de piel y cáncer de ovario
DCT	dopacromo tautomerasa	Las enfermedades asociadas con DCT incluyen cáncer de piel
DMRTA2	DMRT similar a familia A2	Las enfermedades asociadas con DMRTA2 incluyen glioma
60 EGFR	receptor del factor de crecimiento epidérmico	Las enfermedades asociadas con EGFR incluyen numerosos tipos de cáncer, que incluye glioma, cáncer de riñón, cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello y cáncer urotelial

65

(continuación)

Antígeno tumoral	Nombre completo del antígeno tumoral	Cánceres asociados con el antígeno tumoral	
5	ERBB2	receptor erb-b2 de la tirosina quinasa 2	Las enfermedades asociadas con ERBB2 incluyen numerosos tipos de cáncer, que incluye cáncer de mama, glioma, cáncer urotelial y cáncer de ovario
10	ERG	ERG, factor de transcripción ETS	Las enfermedades asociadas con ERG incluyen el cáncer de próstata
15	ESR1	receptor de estrógeno 1	Las enfermedades asociadas con ESR1 incluyen cáncer de mama
20	EZH2	subunidad del potenciador de zeste 2 del complejo represivo polycomb 2	Las enfermedades asociadas con EZH2 incluyen muchas formas de cáncer, que incluye cáncer de pulmón, linfoblastoma, glioma, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de estómago, cáncer urotelial y cáncer de próstata
25	FAP	proteína alfa de activación de fibroblastos	Las enfermedades asociadas con FAP incluyen cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de páncreas y cáncer de cabeza y cuello
30	FLT1	tirosina quinasa 1 relacionada con fms	Las enfermedades asociadas con FLT1 incluyen cáncer de riñón
35	FOXM1	proteína M1 de la caja forkhead	Las enfermedades asociadas con FOXM1 incluyen numerosos tipos de cáncer, que incluye glioma, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de cabeza y cuello
40	FSIP1	proteína 1 que interactúa con la vaina fibrosa	Las enfermedades asociadas con FSIP1 incluyen cáncer de mama
45	GAL3ST1	galactosa-3-O-sulfotransferasa 1	Las enfermedades asociadas con GAL3ST1 incluyen cáncer de riñón
50	GPR143	receptor acoplado a proteína G 143	Las enfermedades asociadas con GPR143 incluyen cáncer de piel
55	HES6	factor de transcripción de la familia bHLH hes 6	Las enfermedades asociadas con HES6 incluyen varios tipos de cáncer, que incluye glioma, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas
60	IL13RA2	subunidad alfa 2 del receptor de interleucina 13	Las enfermedades asociadas con IL13RA2 incluyen cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer de testículo, carcinoma de células renales, cáncer de próstata, glioma, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, astrocitoma, melanoma, cáncer de páncreas y metástasis de cáncer de mama
65	KISS1R	receptor KISS1	Las enfermedades asociadas con KISS1R incluyen cáncer de riñón
	KLHDC8A	dominio kelch que contiene 8A	Las enfermedades asociadas con KLHDC8A incluyen glioma
	KLHL14	miembro 14 de la familia tipo kelch	Las enfermedades asociadas con KLHL14 incluyen cáncer de ovario
	KLK4	peptidasa 4 relacionada con la calicreína	Las enfermedades asociadas con KLK4 incluyen el cáncer de próstata
	KRT81	queratina 81	Las enfermedades asociadas con KRT81 incluyen cáncer de mama
	LEMD1	dominio LEM que contiene 1	Las enfermedades asociadas con LEMD1 incluyen cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer colorrectal y cáncer de páncreas
	LRRC15	repetición rica en leucina que contiene 15	Las enfermedades asociadas con LRRC15 incluyen cáncer de mama
	MAGEA1	miembro de la familia MAGE A1	Las enfermedades asociadas con MAGEA1 incluyen melanoma y hemangioma de hígado, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello y melanoma
	MAGEA4	miembro de la familia MAGE	Las enfermedades asociadas con MAGEA4 incluyen melanoma y

(continuación)

Antígeno tumoral	Nombre completo del antígeno tumoral	Cánceres asociados con el antígeno tumoral
5	A4	leucemia testicular, cáncer de tiroides, cáncer de mama, que incluye cáncer de mama con receptor de estrógeno negativo y cáncer de pulmón de células no pequeñas
10	MAGEA10	miembro de la familia MAGE A10
	MAGEA11	Las enfermedades asociadas con MAGEA10 incluyen glioma y cáncer de pulmón
	MAGEA12	Las enfermedades asociadas con MAGEA11 incluyen cáncer de piel, cáncer de pulmón y cáncer colorrectal
15	MLANA	miembro de la familia MAGE A12
	NKX2-1	Las enfermedades asociadas con MAGEA12 incluyen cáncer de piel
	NPTX2	Las enfermedades asociadas con MLANA incluyen melanoma
20	PAGE3	caja homeótica NK2 1
	PAX2	Las enfermedades asociadas con NKX2-1 incluyen cáncer de pulmón
25	PCDHB16	pentraxina neuronal 2
	PIWIL1	Las enfermedades asociadas con PAGE3 incluyen numerosos tipos de cáncer, que incluye glioma, cáncer de riñón, cáncer de piel, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer urotelial, cáncer de próstata y cáncer de cabeza y cuello
30	PMEL	caja emparejada 2
	PRAME	Las enfermedades asociadas con PAX2 incluyen cáncer de riñón
35	PTHLH	protocadherina beta 16
	SEMG1	Las enfermedades asociadas con PCDHB16 incluyen glioma, cáncer de riñón y cáncer de mama
40	SERHL2	silenciamiento génico mediado por ARN tipo piwi 1
	SLC45A3	Las enfermedades asociadas con PIWIL1 incluyen cáncer colorrectal y cáncer de estómago
45	SLC6A3	proteína premelanosoma
	SNX31	Las enfermedades asociadas con PMEL incluyen melanoma
50	SOX11	antígeno expresado preferentemente en melanoma
	SOX17	Las enfermedades asociadas con PRAME incluyen cáncer de piel
55	SPINK1	hormona paratiroidea tipo hormona
	STEAP1	Las enfermedades asociadas con PTHLH incluyen cáncer de mama
60	TBL1Y	caja SRY 1
	TDRD1	Las enfermedades asociadas con SEMG1 incluyen el cáncer de próstata
65	TOP2A	serina hidrolasa tipo 2
	TPTE	Las enfermedades asociadas con SERHL2 incluyen cáncer de mama
		miembro 3 de la familia transportadora de soluto 45
		miembro 3 de la familia transportadora de soluto 6
		clasificación de nexina 31
		caja SRY 11
		caja SRY 17
		inhibidor de la serina peptidasa, Kazal tipo 1
		miembro 1 de la familia STAP
		transducina beta tipo 1 ligada a Y
		dominio tudor que contiene 1
		ADN topoisomerasa II alfa
		fosfatasa de transmembrana con homología de tensina

(continuación)

Antígeno tumoral	Nombre completo del antígeno tumoral	Cánceres asociados con el antígeno tumoral
5 TRPM8	miembro 8 de la subfamilia M de canales catiónicos de receptores de potencial transitorio	Las enfermedades asociadas con TRPM8 incluyen el cáncer de próstata
10 TYMS	timidilato sintetasa	Las enfermedades asociadas con TYMS incluyen glioma, cáncer de riñón y cáncer de piel
TYR	tirosinasa	Las enfermedades asociadas con TYR incluyen cáncer de piel y melanoma
15 UPK2	uropoiquina 2	Las enfermedades asociadas con UPK2 incluyen cáncer de riñón
VCAM1	molécula de adhesión de células vasculares 1	Las enfermedades asociadas con VCAM1 incluyen cáncer de riñón
WFDC2	dominio del núcleo de cuatro disulfuros WAP 2	Las enfermedades asociadas con WFDC2 incluyen cáncer de ovario
20 WT1	Tumor de Wilms 1	Las enfermedades asociadas con WT1 incluyen glioma, cáncer de riñón y cáncer de ovario
ZEB1	caja homeótica 1 de unión a E-box con dedos de zinc	Las enfermedades asociadas con ZEB1 incluyen glioma
25 ZNF165	proteína con dedos de zinc 165	Las enfermedades asociadas con ZNF165 incluyen cáncer de páncreas
ZNF280A	proteína con dedos de zinc 280A	Las enfermedades asociadas con ZNF280A incluyen glioma, cáncer de piel, cáncer de pulmón y cáncer de ovario

30 En general, los péptidos antigénicos de la invención pueden administrarse "desnudos" o en forma de células cargadas con los mismos de acuerdo con la presente invención, nanopartículas de acuerdo con la presente invención y/o composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

35 En una modalidad preferida, pueden administrarse en forma de un microorganismo tal como una especie de bacteria intestinal. Las especies enteras de bacterias intestinales también pueden ser ventajosas, ya que tienen el potencial de desencadenar una respuesta inmunitaria mayor que los (poli)péptidos o ácidos nucleicos que contienen. Alternativamente, las bacterias intestinales de acuerdo con la invención pueden estar en forma de probióticos, es decir, de bacterias intestinales vivas, que pueden usarse como aditivo alimentario gracias a los beneficios para la salud que puede proporcionar. Éstos pueden ser, por ejemplo, liofilizados en gránulos, pastillas o cápsulas, o directamente mezclados con productos lácteos para consumo.

45 Los métodos de administración se conocen bien por los expertos en la técnica. Con respecto a la composición de la invención, puede administrarse directamente al sujeto, en el órgano afectado (es decir, administración local) o sistémicamente (es decir, administración enteral o parenteral), o incluso aplicarse *ex-vivo* a células derivadas del sujeto o de una línea celular humana que subsecuentemente se administran al sujeto, o incluso se usan *in vitro* para seleccionar una subpoblación de células inmunitarias derivadas del sujeto, que luego se vuelven a administrar a dicho sujeto. Las administraciones enterales incluyen administraciones orales y rectales, así como también administraciones a través de sondas de alimentación gástrica, sondas de alimentación duodenales o gastrostomía, mientras que las administraciones parenterales incluyen, entre otras, inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarteriales, intradérmicas, intraóseas, intracerebrales e intratecales. El método de administración a menudo dependerá del(de los) péptido(s) antigénico(s) presente(s) en la composición y del tipo de cáncer a tratar y otros agentes activos que puedan contenerse en dicha composición. Por ejemplo, la administración es preferentemente una administración intramuscular, intradérmica u oral si el péptido antigénico es un péptido como se definió anteriormente o si se carga en/sobre una nanopartícula como se describe en la presente descripción. Sin embargo, todavía alternativamente, la administración es preferentemente una administración oral si el péptido antigénico se administra en forma de una bacteria intestinal como se definió anteriormente, especialmente si la bacteria intestinal está en forma de probióticos.

60 Los péptidos antigénicos de acuerdo con la invención pueden además encapsularse para facilitar su administración al sujeto que los necesite. Por ejemplo, estos pueden encapsularse en nanoportadores peptídicos, en virosomas o en sistemas portadores que se basan en lípidos como el complejo liposoma-polición-ADN (Trovato M, De Berardinis P. Novel antigen delivery systems. World J Virol. 12 de agosto de 2015;4(3):156-68; Saade F, Petrovsky N. Technologies for enhanced efficacy of DNA vaccines. Expert Rev Vaccines. Febrero de 2012;11(2):189-209; Li y otros, Peptide Vaccine: Progress and Challenges. Vaccines (Basel). 2 de julio de 2014;2(3):515-36).

65 La composición también se puede administrar más de una vez para lograr el efecto que se desea. En una modalidad

preferida, dicha composición se administra repetidamente, al menos dos veces, y preferentemente más de dos veces. Esto se puede hacer durante un período prolongado de tiempo, tal como semanalmente, cada dos semanas, mensualmente, anualmente o incluso varios años después de la primera administración para garantizar que el sujeto esté correctamente inmunizado.

5

#### Terapia de combinación

La administración del péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, la nanopartícula de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención y la composición farmacéutica presente invención, en particular en los usos de acuerdo con la invención, se puede llevar a cabo solo o en combinación con un coagente útil para tratar y/o prevenir el cáncer, tal como un agente terapéutico contra el cáncer.

10

Dicho agente terapéutico es así preferentemente capaz de prevenir y/o tratar el mismo tipo de cáncer que aquel para el que se usa el péptido antigénico de acuerdo con la invención. Los agentes terapéuticos contra el cáncer que se prefieren particularmente de acuerdo con la invención incluyen anticuerpos, lisados de células tumorales, agentes quimioterapéuticos, agentes radioterapéuticos, moduladores de puntos de control inmunitarios y sus combinaciones.

15

Los anticuerpos son particularmente ventajosos en la terapia del cáncer, ya que pueden unirse a antígenos específicos en las superficies de las células cancerosas, de esta manera se dirige la terapia al tumor (es decir, estos se denominan anticuerpos dirigidos contra el tumor), o bloquear los puntos de control inmunitarios que están desregulados en el cáncer (es decir, estos se denominan en la presente descripción anticuerpos inmunomoduladores). El propósito de este último tipo de anticuerpos es inhibir la resistencia inmunitaria del cáncer, que se puede observar en particular contra las células T que son específicas para los antígenos tumorales. De hecho, como se conoce bien en la técnica, en condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunitarios son cruciales para el mantenimiento de la autotolerancia (es decir, la prevención de la autoinmunidad) y protegen los tejidos del daño cuando el sistema inmunitario responde a una infección patógena. Sin embargo, en el cáncer, la expresión de los puntos de control inmunitarios puede estar desregulada como un mecanismo importante de resistencia inmunitaria. Dicha resistencia se observa especialmente en los cánceres de melanoma, ovario, pulmón, glioblastoma, mama y páncreas con respecto al punto de control PD-L1 (Konishi y otros, B7-H1 expression on non-small cell lung cancer cells and its relationship with tumor-infiltrating lymphocytes and their PD-1 expression. Clin Cancer Res. 1 de agosto de 2004;10(15):5094-100; Ghebeh y otros, The B7-H1 (PD-L1) T lymphocyte-inhibitory molecule is expressed in breast cancer patients with infiltrating ductal carcinoma: correlation with important high-risk prognostic factors. Neoplasia. Marzo de 2006;8(3):190-8; Hino y otros, Tumor cell expression of programmed cell death-1 ligand 1 is a prognostic factor for malignant melanoma. Cancer. 1 de abril de 2010;116(7):1757-66). Otros ejemplos de puntos de control inmunitarios incluyen PD-L2, PD-1, CD80, CD86, CTLA4, B7H3, B7H4, PVR, TIGIT, GAL9, LAG-3, GITR, CD137, TIM3, VISTA, VISTA-R (Pico de Coana y otros, Checkpoint blockade for cancer therapy: revitalizing a suppressed immune system. Trends Mol Med. Agosto de 2015;21(8):482-91; Pardoll DM1. The blockade of immune check- points in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 22 de marzo de 2012;12(4):252-64).

20

25

30

35

40

Los anticuerpos se emplean normalmente para los propósitos anteriores en forma de anticuerpos monoclonales desnudos (es decir, no conjugados) o conjugados con otra molécula que puede ser tóxica para las células o radiactiva.

45

50

55

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales que se dirigen contra tumores que se usan en la inmunoterapia contra el cáncer se conocen bien, incluyen alemtuzumab (leucemia linfocítica crónica), bevacizumab (cáncer colorrectal, glioblastoma multiforme, cáncer de cuello uterino, cáncer de pulmón, cáncer renal), brentuximab/vedotina (linfomas), blinatumumab (leucemia linfoblástica aguda), catumaxomab (ascitis maligna en cánceres EPCAM+), cetuximab (cáncer de cabeza y cuello, cáncer colorrectal), denosumab (cáncer de mama, próstata y hueso), Gemtuzumab/ozogamicina (leucemia mieloide aguda), ibritumomab/tiuxetan (linfoma no Hodgkin), panitumumab (cáncer colorrectal), pertuzumab (cáncer de mama), obinutuzumab (leucemia linfocítica crónica), ofatumumab (leucemia linfocítica crónica), opilimumab (melanoma), ramucirumab (cáncer gástrico y gastroesofágico), rituximab (leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin), siltuximab (enfermedad de Castleman multicéntrica), tositumomab (linfoma no Hodgkin) y trastuzumab (cáncer de mama, gástrico y gastroesofágico); mientras que los ejemplos de anticuerpos inmunomoduladores incluyen ipilimumab (melanoma) que bloquea el punto de control inmunitario dependiente de CTLA4, nivolumab (melanoma, cáncer de pulmón) y pembrolizumab (melanoma) que bloquean el punto de control inmunitario dependiente de PDCD1, así como también MPDL3280A, MEDI4736, MEDI0680, y MSB0010718C, que bloquean el punto de control inmunitario dependiente de PD-L1 (Sharma and Allison, The future of immune checkpoint therapy. Science. 3 de abril de 2015;348(6230):56-61).

60

65

Otros anticuerpos para la inmunoterapia del cáncer se describen en Buqué y otros. (Buqué y otros, Immunomodulatory monoclonal antibodies for oncological indications. Oncoimmunology. 2 de marzo de 2015;4(4):e1008814. eCollection abril de 2015), Redman y otros. (Redman y otros, Mechanisms of action of therapeutic antibodies for cancer. Mol Immunol. Octubre de 2015;67(2 Pt A):28-45), y en Simpson and Caballero, Monoclonal antibodies for the therapy of cancer MC Proc. 2014; 8 (Suplemento 4): O6 así como también en el sitio web de la sociedad de anticuerpos (lista de anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados o en revisión en la Unión Europea o Estados Unidos disponible en el enlace web <http://www.antibodysocie->

ty.org/news/approved\_mabs.php).

Los lisados de células tumorales también pueden combinarse con el péptido antigénico de acuerdo con la invención. De hecho, las células tumorales son capaces de estimular la respuesta inmunitaria, mediante la presentación de complejos péptidos-MHC endógenos, así como también a través de células dendríticas (DC) del huésped que pueden procesar y presentar el antígeno que se administra por dichos lisados. De esta manera se aumenta la gama de antígenos contra los que se puede inducir una respuesta inmunitaria. Los lisados de células tumorales pueden obtenerse fácilmente mediante el tratamiento de las células tumorales con un choque térmico y/o un tratamiento químico, y pueden ser autólogos (es decir, aislados del paciente) o alogénicos (es decir, aislados de otro sujeto).

Los fármacos quimioterapéuticos estándar y los agentes radioterapéuticos no necesitan describirse en la presente descripción ya que se describen ampliamente en la literatura, especialmente por Baskar y otros. (Baskar y otros, Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9), Paci y otros. (Paci y otros, Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part 1--cytotoxics. Eur J Cancer. Agosto de 2014;50(12):2010-9) y Widmer y otros. (Widmer y otros, Review of therapeutic drug monitoring of anticancer drugs part twotargeted therapies. Eur J Cancer. Agosto de 2014;50(12):2020-36). También se encuentra disponible una lista de dichos medicamentos y agentes en el sitio web cancer.gov (<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs>).

Preferentemente, el modulador del punto de control inmunitario para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción es un activador o un inhibidor de una o más molécula(s) del punto de control inmunitario que se seleccionan de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR, ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, GITR, TNFR y/o FasR/DcR3; o un activador o un inhibidor de uno o más de sus ligandos.

Con mayor preferencia, el modulador del punto de control inmunitario es un activador de una molécula (co)estimuladora del punto de control o un inhibidor de una molécula inhibidora del punto de control o sus combinaciones. En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es con mayor preferencia (i) un activador de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR y/o ICOS o (ii) un inhibidor de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CD40, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, PDL-1, PD-L2, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, TNFR y/o FasR /DcR3.

Aún con mayor preferencia, el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de una molécula inhibidora del punto de control (pero preferentemente ningún inhibidor de una molécula estimuladora del punto de control). En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es aún con mayor preferencia un inhibidor de A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, PDL-1, PD-L2, TIM-3, VISTA, CEACAM1, GARP, PS, CSF1R, CD94/NKG2A, TDO, TNFR y/o DcR3 o de uno de sus ligandos.

También se prefiere que el modulador del punto de control inmunitario sea un activador de una molécula estimuladora o coestimuladora del punto de control (pero preferentemente no activador de una molécula inhibidora del punto de control). En consecuencia, el modulador del punto de control inmunitario es con mayor preferencia un activador de CD27, CD28, CD40, CD122, CD137, OX40, GITR y/o ICOS o de uno de sus ligandos.

Es aún con mayor preferencia que el modulador del punto de control inmunitario sea un modulador de la vía CD40, de la vía IDO, de la vía LAG3, de la vía CTLA-4 y/o de la vía PD-1. En particular, el modulador del punto de control inmunitario es preferentemente un modulador de CD40, LAG3, CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1 y/o IDO, con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, PD-L1, PD-L2, PD-1, LAG3 y/o IDO o un activador de CD40, aún con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4, PD-L1, PD-1, LAG3 y/o IDO, aún con mayor preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de LAG3, CTLA-4 y/o PD-1, y con la máxima preferencia el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de CTLA-4 y/o PD-1.

En consecuencia, el modulador del punto de control para la combinación con el péptido antigénico puede seleccionarse de moduladores que se conocen de la vía CTLA-4 o la vía PD-1. Preferentemente, el modulador del punto de control para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción puede seleccionarse de moduladores que se conocen de la vía CTLA-4 o la vía PD-1. Particularmente preferentemente, el modulador del punto de control inmunitario es un inhibidor de PD-1. Los inhibidores que se prefieren de la vía CTLA-4 y de la vía PD-1 incluyen los anticuerpos monoclonales Yervoy® (Ipilimumab; Bristol Myers Squibb) y Tremelimumab (Pfizer/MedImmune), así como también Opdivo® (Nivolumab; Bristol Myers Squibb), Keytruda® (Pembrolizumab; también se conoce como Lambrolizumab o MK-3475; Merck), Imfinzi® (Durvalumab también se conoce como MEDI4736; MedImmune/Astra-Zeneca), Tecentriq® (Atezolizumab también se conoce como MPDL3280A; Roche/Genentech), Pidilizumab (CT-011; CureTech), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca), Bavencio® (Avelumab; Merck KGaA/Pfizer también se conoce como MSB-0010718C), MIH1 (Affymetrix), LY3300054 (Eli Lilly) y Spartalizumab (también se conoce como PDR001; Novartis). Los inhibidores de puntos de control con mayor preferencia incluyen los inhibidores de CTLA-4 Yervoy® (Ipilimumab; Bristol Myers Squibb) y Tremelimumab (Pfizer/MedImmune), así como también los inhibidores de PD-1 Opdivo® (Nivolumab; Bristol Myers Squibb),

Keytruda® (Pembrolizumab; Merck), Pidilizumab (CT-011; CureTech), MEDI0680 (AMP-514; AstraZeneca), AMP-224 (una proteína de fusión PD-L2 Fc; MedImmune).

También se prefiere que el modulador del punto de control inmunitario para la combinación con el péptido antigénico como se define en la presente descripción se seleccione del grupo que consiste en Pembrolizumab, Ipilimumab, Nivolumab, Atezolizumab, MEDI4736, Tremelimumab, Avelumab, Spartalizumab, LAG525 (un anticuerpo monoclonal anti-LAG3), Epacadostat (anteriormente INCB24360; un inhibidor de IDO), Varlilumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD27), Urelumab (un anticuerpo monoclonal anti-CD137), AMP-224 y CM-24 (un anticuerpo monoclonal anti-CEACAM1).

Está dentro de la habilidad del experto en la técnica seleccionar el agente terapéutico anticanceroso inmunitario apropiado para los propósitos de la invención. Por ejemplo, si se desea prevenir o tratar el melanoma, se puede usar preferentemente un lisado de células de melanoma y/o el anticuerpo Ipilimumab, junto con el péptido antigénico correspondiente de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción.

El agente terapéutico anticancerígeno también se puede administrar en asociación con el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, la nanopartícula de acuerdo con la presente invención, la célula de acuerdo con la presente invención o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, ya sea en aproximadamente al mismo tiempo o consecutivamente como se describe en la presente descripción y en las mismas formas farmacéuticas o distintas. Por lo tanto, la invención propone un uso combinado de la composición de la invención y al menos un agente terapéutico anticancerígeno como se describió anteriormente, para una administración simultánea, separada o secuencial como se describe en la presente descripción.

Además, la presente invención también se refiere a una combinación de al menos dos péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer. Además, la presente invención también se refiere a una combinación de al menos dos nanopartículas distintas, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer.

Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad preferida, al menos dos péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, pueden administrarse en combinación, por ejemplo, en la misma composición farmacéutica. Por ejemplo, al menos 3 péptidos antigénicos, al menos 4 péptidos antigénicos, al menos 5 péptidos antigénicos, al menos 6 péptidos antigénicos, al menos 7 péptidos antigénicos, al menos 8 péptidos antigénicos, al menos 9 péptidos antigénicos, al menos 10 péptidos antigénicos, al menos 11 péptidos antigénicos, al menos 12 péptidos antigénicos, al menos 13 péptidos antigénicos, al menos 14 péptidos antigénicos, al menos 15 péptidos antigénicos, al menos 20 péptidos antigénicos, al menos 25 péptidos antigénicos, al menos 50 péptidos antigénicos, al menos se administran en combinación al menos 100 péptidos antigénicos, al menos 500 péptidos antigénicos, al menos 1000 péptidos antigénicos o al menos 1500 péptidos antigénicos, por ejemplo en la misma composición farmacéutica. Está dentro de la habilidad de la persona en la técnica seleccionar la combinación de péptidos antigénicos que sea adecuada para el propósito que se pretende. Por ejemplo, si se desea prevenir o tratar el melanoma que involucra un antígeno tumoral codificado por un gen de acuerdo con la Tabla 1B, se puede seleccionar cualquier combinación de los péptidos antigénicos correspondientes como se describe en la Tabla 1A.

En una modalidad preferida particularmente, se combinan dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención (por ejemplo, que se relacionan con el mismo tipo de cáncer y/o con el mismo antígeno de referencia). Por ejemplo,

- (i) al menos dos péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención; o
- (ii) se pueden combinar al menos dos nanopartículas distintas de acuerdo con la presente invención.

Por ejemplo, la presente invención proporciona una combinación de

- (i) como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, y
- (ii) un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción (distinto del primero) preferiblemente para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer.

Además, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención también se puede combinar con el epítipo del antígeno tumoral (humano) correspondiente. De esta manera, se obtiene/apoya la selección de clones de células T, que son muy eficaces contra el tumor. En particular, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención y el epítipo del antígeno tumoral (humano) correspondiente pueden administrarse conjuntamente. Tal coadministración puede ser aproximadamente al mismo tiempo (simultáneamente) o consecutivamente, de manera que se prefiere que en la administración consecutiva se administre primero el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención y después se administre el epítipo del antígeno tumoral (humano) correspondiente. En particular, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención se puede administrar primero, y el epítipo del antígeno tumoral (humano) correspondiente puede usarse como (re)refuerzo. Por ejemplo, el péptido antigénico de acuerdo

con la SEQ ID NO: 32 puede combinarse con el péptido de referencia de acuerdo con la SEQ ID NO: 593.

Los péptidos que se van a combinar, tales como (a) el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención y el epítipo del antígeno tumoral (humano) correspondiente o (b) dos péptidos antigénicos distintos que incluyen el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, se pueden administrar

- (cargado) en la misma nanopartícula de acuerdo con la presente invención o en distintas nanopartículas de acuerdo con la presente invención,
- (cargado) en la misma célula de acuerdo con la presente invención o en células distintas de acuerdo con la presente invención, o
- (comprendido) en la misma composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención o en una composición farmacéutica distinta de acuerdo con la presente invención.

En lo que sigue se puede hacer referencia a "dos componentes distintos" (de una combinación para su uso de acuerdo con la presente invención). En general, la expresión "dos componentes distintos" en el contexto de una combinación, por ejemplo, para su uso de acuerdo con la presente invención (una terapia de combinación), se refiere a

(1) un primer componente, tal como el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción, la nanopartícula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción, la célula de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción, o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención como se describe en la presente descripción; y

(2) un segundo componente (que es distinto del primer componente), tal como el agente terapéutico contra el cáncer como se describió anteriormente, un péptido antigénico distinto como se describe en la presente descripción, una nanopartícula distinta como se describe en la presente descripción, una célula distinta como se describe en la presente descripción, una composición farmacéutica distinta como se describe en la presente descripción, o uno o más (fragmentos de) antígenos tumorales humanos en cualquier forma ("desnudo", como nanopartícula como se describe en la presente descripción, como célula como se describe en la presente descripción o como composición farmacéutica como se describe en la presente descripción).

En consecuencia, los "dos componentes distintos", tal como se hace referencia en la presente descripción en el contexto de una combinación para su uso de acuerdo con la presente invención (una terapia de combinación), son preferentemente componentes activos en el contexto de la enfermedad (cáncer) a prevenir y/o tratar. En otras palabras, al menos cada uno de los dos componentes distintos también pueden ser útiles para prevenir y/o tratar dicho cáncer, si se administran por separado (no en combinación como se describe en la presente descripción), aunque la combinación (es decir, la administración combinada) típicamente potencia su acción preventiva y/o efecto terapéutico (tal como la respuesta inmunitaria), en particular de manera sinérgica.

En consecuencia, la presente invención también proporciona la combinación de (al menos) dos péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención. En este contexto, los (al menos) dos péptidos antigénicos distintos pueden estar en cualquier forma, por ejemplo, "desnudos", comprendidos en nanopartículas, composiciones farmacéuticas o células cargadas con los mismos. En consecuencia, los (al menos) dos péptidos antigénicos distintos pueden estar comprendidos en (al menos) dos componentes distintos (para combinar). En una modalidad preferida, al menos los dos componentes distintos de la combinación de acuerdo con la presente invención son péptidos antigénicos distintos como se describe en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención (en cualquier forma, por ejemplo, comprendido en nanopartículas, células o composiciones farmacéuticas).

Preferentemente, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se relacionan con el mismo tipo de cáncer, por ejemplo, con los mismos o distintos antígenos asociados con este cáncer y/o con los mismos o distintos epítopos (de referencia) dentro de un antígeno asociado con este cáncer. Con mayor preferencia, al menos los dos componentes distintos se relacionan con el mismo antígeno tumoral.

En ciertas modalidades, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención están comprendidos en la misma composición o en composiciones distintas. En ciertas modalidades, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran a través de la misma o distintas vías de administración. En ciertas modalidades, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran aproximadamente al mismo tiempo (simultáneamente) o consecutivamente.

Preferentemente, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran aproximadamente al mismo tiempo. En términos más generales, se prefiere que el primer componente se administre aproximadamente al mismo tiempo que el segundo componente, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran

preferentemente en la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas o como composiciones farmacéuticas).

5 "Aproximadamente al mismo tiempo", como se usa en la presente, significa en particular, administración simultánea o que directamente después de la administración del primer componente, se administra el segundo componente o que directamente después de la administración del segundo componente, se administra el primer componente. El experto en la técnica entiende que "directamente después" incluye el tiempo necesario para preparar la segunda administración, en particular el tiempo necesario para exponer y desinfectar el lugar para la segunda administración, así como también la preparación adecuada del "dispositivo de administración" (por ejemplo, jeringa, bomba). La administración simultánea también incluye si los períodos de administración del primer componente y del segundo componente se superponen o si, por ejemplo, un componente se administra durante un período de tiempo más largo, tal como 30 min, 1 h, 2 h o incluso más, por ejemplo, por infusión, y el otro componente se administra en algún momento durante un período tan largo. En particular, se prefiere la administración del primer componente y del segundo componente aproximadamente al mismo tiempo si se usan diferentes vías de administración y/o diferentes sitios de administración.

10 También se prefiere que al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administren consecutivamente. En términos más generales, se prefiere que el primer componente y el segundo componente se administren consecutivamente, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferentemente de la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas o como composiciones farmacéuticas).

15 Esto significa que el primer componente se administra antes o después del segundo componente. En la administración consecutiva, el tiempo entre la administración del primer componente y la administración del segundo componente es preferentemente de no más de una semana, con mayor preferencia de no más de 3 días, aún con mayor preferencia de no más de 2 días y con la máxima preferencia de no más de 24 h. Se prefiere particularmente que el primer componente y el segundo componente se administren el mismo día donde el tiempo entre la administración del primer componente y la administración del segundo componente preferentemente no es más de 6 horas, con mayor preferencia no más de 3 horas, aún con mayor preferencia no más de 2 horas y con la máxima preferencia no más de 1 h.

20 Preferentemente, el primer componente y el segundo componente se administran por la misma vía de administración. En términos más generales, se prefiere que el primer componente y el segundo componente se administren a través de la misma vía de administración, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferentemente de la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas, como composiciones farmacéuticas).

25 También se prefiere que al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administren a través de vías de administración distintas. En términos más generales, se prefiere que el primer componente y el segundo componente se administren a través de vías de administración distintas, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferentemente en la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas, como composiciones farmacéuticas).

30 Preferentemente, al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención están comprendidos en la misma composición. En términos más generales, se prefiere que el primer componente y el segundo componente estén comprendidos en la misma composición, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferentemente en la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas).

35 También se prefiere que al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención estén comprendidos en composiciones distintas. En términos más generales, se prefiere que el primer componente y el segundo componente estén comprendidos en composiciones distintas, en donde al menos los dos componentes distintos de la combinación para su uso de acuerdo con la presente invención se administran preferentemente en la misma forma (es decir, en el mismo tipo de formulación, por ejemplo, como nanopartículas).

40 En particular, la presente invención proporciona una combinación, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de un cáncer, que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el cual consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1. El primer péptido antigénico que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32, y el segundo péptido antigénico preferentemente que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del

fragmento FOXM1 (péptido de referencia humano) "LMDLSTTPL" (SEQ ID NO: 674), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece adelante en la SEQ ID NO: 220 o 868. Aún con mayor preferencia, la combinación, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer, que comprende un péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 32 y un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 220.

En particular, la presente invención también proporciona una combinación, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer, que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, el cual consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, y un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral IL13RA2. El primer péptido antigénico que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32, y el segundo péptido antigénico preferentemente que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento IL13RA2 (péptido de referencia humano) "WLPGFIL" (SEQ ID NO: 691) o "WLPGFILIL" (SEQ ID NO: 692), tal como un péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 o 879. Aún con mayor preferencia, la combinación, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer, que comprende un péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 32 y un péptido antigénico que comprende o que consiste de la SEQ ID NO: 255.

Con mayor preferencia, la combinación de acuerdo con la presente invención (por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer) comprende al menos tres componentes distintos como se describió anteriormente, en particular al menos tres péptidos antigénicos distintos de acuerdo con la presente invención. La descripción anterior con respecto a la combinación de dos componentes distintos se aplica en consecuencia para tres componentes distintos.

En consecuencia, la presente invención también proporciona una combinación, por ejemplo, para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer, que comprende, como primer péptido antigénico, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano BIRC5, un segundo péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano FOXM1, y un tercer péptido antigénico como se describe en la presente descripción, que comprende o que consiste de una variante de secuencia de microbiota de un fragmento del antígeno tumoral humano IL13RA2. El primer péptido antigénico que consiste de una variante de secuencia de microbiota del fragmento BIRC5 (péptido de referencia humano) "LTLGEFLKL" (SEQ ID NO: 593), específicamente, el péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32 ; el segundo péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 220 u 868; y el tercer péptido antigénico que comprende o que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 254, 255, 878 u 879.

#### Breve descripción de las figuras

A continuación, se dará una breve descripción de las figuras adjuntas. Las figuras pretenden ilustrar la presente invención con más detalle.

Figura 1: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* para los péptidos antigénicos IL13RA2-B e IL13RA2-L en comparación con el epítipo IL13RA2-H de IL13RA2 humano correspondiente.

Figura 2: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* para los péptidos antigénicos BIRC5-B1, BIRC5-B2 y BIRC5-B3 en comparación con el correspondiente epítipo BIRC5 humano BIRC5-H.

Figura 3: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* para (A) el péptido antigénico EZH2-B en comparación con el epítipo EZH2-H de EZH2 humano correspondiente y (B) el péptido antigénico EZH2-B2 en comparación con el epítipo EZH2-H2 de EZH2 humano correspondiente.

Figura 4: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* para (A) el péptido antigénico TYMS-B en comparación con el epítipo TYMS-H de TYMS humano correspondiente y (B) el péptido antigénico TYMS-B2 en comparación con el epítipo TYMS-H2 de TYMS humano correspondiente.

Figura 5: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* para (A) el péptido antigénico FOXM1-B en comparación con el epítipo FOXM1-H de FOXM1 humano correspondiente y (B) el péptido antigénico FOXM1-B2 en comparación con el epítipo FOXM1-H2 de FOXM1 humano correspondiente.

Figura 6: muestra para el ejemplo 2 la afinidad *in vitro* por los péptidos antigénicos CHI3L1-B y CHI3L1-B3 en comparación con el epítipo CHI3L1-H de CHI3L1 humano correspondiente.

Figura 7: muestra para el Ejemplo 3 una vista esquemática del esquema de inmunización. d: día.

Figura 8: muestra para el Ejemplo 3 los resultados de ELISPOT para ratones vacunados con los péptidos antigénicos como se indica en la figura (BIRC5-H, BIRC5-B1, BIRC5-B2, BIRC5-B3, FOXM1-H2,

FOXM1-B2, EZH2-H2, EZH2-B2, IL13RA2-H, IL13RA2-B. Para cada grupo se muestra el número normalizado de células formadoras de manchas (SFC). Cada punto representa el valor promedio para un individuo/ratón.

- 5 Figura 9: muestra para el Ejemplo 4 los resultados de ELISPOT para ratones transgénicos HLA-A2 vacunados con el péptido antigénico IL13R2A-L como se indica en la figura y la reactividad cruzada con el péptido humano IL13RA2-H correspondiente. Para cada grupo se muestra el número normalizado de células formadoras de manchas (SFC).
- 10 Figura 10: muestra para el Ejemplo 5 los resultados de ELISPOT para ratones transgénicos HLA-A2 vacunados con el péptido antigénico BIRC5-B1 como se indica en la figura y la reactividad cruzada con el péptido humano correspondiente BIRC5-H. Para cada grupo se muestra el número normalizado de células formadoras de manchas (SFC).
- 15 Figura 11: muestra para el Ejemplo 6 los resultados de ELISPOT para ratones transgénicos HLA-A2 vacunados con el péptido antigénico FOXM1-B2 como se indica en la figura y la reactividad cruzada con el péptido humano correspondiente FOXM1-H2. Para cada grupo se muestra el número normalizado de células formadoras de manchas (SFC).
- 20 Figura 12: muestra para el Ejemplo 8 la afinidad *in vitro* para los péptidos antigénicos IL13RA2-B e IL13RA2-L en comparación con el epítipo IL13RA2-H de IL13RA2 humano correspondiente, con el péptido comparativo 1A9V y con el control positivo VIH.
- 25 Figura 13: muestra para el ejemplo 9 la afinidad *in vitro* para los péptidos antigénicos BIRC5-B1 en comparación con el epítipo BIRC5-H de BIRC5 humano correspondiente, con el péptido comparativo 2M y con el control positivo VIH.

## 25 Ejemplos

A continuación, se presentan ejemplos particulares que ilustran diversas modalidades y aspectos de la invención. Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir que los expertos en la técnica entiendan más claramente y pongan en práctica la presente invención.

30 Ejemplo 1: Los péptidos antigénicos tienen una afinidad de unión superior en comparación con los péptidos humanos.

35 Se predijo la afinidad de unión de los péptidos antigénicos ejemplificados y de los fragmentos de antígenos tumorales humanos correspondientes (péptidos de referencia humanos) al MHC de clase I *in silico*. Dicha predicción se obtuvo mediante el uso de NetMHC 4.0 Server (<http://www.cbs.dtu.dk/services/NetMHC/>) y como se describe en Andreatta M, Nielsen M Gapped sequence alignment using artificial neural networks: application to the MHC class I system. *Bioinformatics* (2016) 15 de febrero;32(4):511-7. Este método genera predicciones de alta precisión del complejo principal de histocompatibilidad (MHC): unión de péptidos, en particular para péptidos que tienen una longitud de 8-11 aminoácidos.

La Tabla 2 más abajo muestra los resultados, es decir, información sobre la predicción de la unión péptido-MHC de clase I.

45 Tabla 2: Predicción *in silico* de la unión péptido-MHC de clase I.

Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
ACPP	581	7,84	1	6,81
ACPP	582	70,75	2	19,02
ACPP	582	70,75	3	8,76
ACPP	583	186,03	4	5,16
ANKRD30A	584	94,32	5	6,03
ANKRD30A	585	210,49	6	17,64
ANKRD30A	585	210,49	7	11,20
ANKRD30A	585	210,49	8	22,76
ANKRD30A	586	19,65	9	7,27
ANKRD30A	586	19,65	10	12,28
ANKRD30A	587	27,61	11	13,89
ANKRD30A	587	27,61	12	17,81
ANKRD30A	587	27,61	13	4,93

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	ANKRD30A	587	27,61	14	7,60
	ANKRD30A	587	27,61	15	6,72
	AREG	588	638,46	16	34,31
10	AREG	588	638,46	17	19,29
	AREG	589	55,99	18	12,69
	AREG	589	55,99	19	16,12
	AREG	589	55,99	20	8,29
15	AREG	589	55,99	21	11,08
	AREG	589	55,99	22	15,31
	AREG	589	55,99	23	12,64
	AREG	589	55,99	24	12,77
20	ASCL1	590	1467,39	25	18,36
	ASCL2	591	102,76	26	29,90
	ASCL2	591	102,76	27	51,07
	ASCL2	592	80,88	28	11,95
25	ASCL2	592	80,88	29	5,31
	BIRC5	593	1413,34	30	17,18
	BIRC5	593	1413,34	31	48,50
	BIRC5	593	1413,34	32	5,40
30	CA9	594	261,09	33	17,82
	CA9	594	261,09	34	28,33
	CA9	595	105,51	35	22,38
35	CA9	595	105,51	36	9,88
	CA9	595	105,51	37	40,34
	CA9	596	44,01	38	21,18
	CA9	597	83,40	39	20,04
40	CA9	597	83,40	40	22,39
	CA9	597	83,40	41	37,70
	CA9	598	639,25	42	6,03
	CA9	598	639,25	43	11,77
45	CA9	598	639,25	44	44,14
	CA9	599	250,07	45	17,99
	CA9	599	250,07	46	13,94
	CA9	599	250,07	47	28,39
50	CA9	600	926,80	48	38,72
	CA9	600	926,80	49	50,95
	CA9	600	926,80	50	19,91
55	CCNA1	601	23,44	51	7,14
	CCNA1	602	125,47	52	19,85
	CCNA1	602	125,47	53	19,59
	CCNA1	602	125,47	54	29,54
60	CCNA1	602	125,47	55	4,69
	CCND1	603	146,91	56	39,32
	CDH17	604	256,56	57	19,45
	CDH17	605	176,80	58	25,52
65	CDH17	605	176,80	59	13,81

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	CDH17	606	55,58	60	8,96
	CDH17	606	55,58	61	10,34
	CDH17	606	55,58	62	18,19
10	CDH17	607	31,40	63	10,43
	CDH6	608	70,52	64	5,24
	CDH6	608	70,52	65	18,50
	CDH6	608	70,52	66	7,58
15	CDH6	608	70,52	67	10,94
	CDH6	608	70,52	68	8,93
	CDH6	608	70,52	69	27,51
	CDH6	608	70,52	70	45,84
20	CDH6	609	149,17	71	31,98
	CDH6	610	20,01	72	4,27
	CDH6	611	106,71	73	16,73
	CDH6	612	19,90	74	11,85
25	CDH6	612	19,90	75	12,92
	CDH6	613	85,54	76	12,49
	CDH6	613	85,54	77	14,18
	CDH6	613	85,54	78	11,69
30	CDH6	613	85,54	79	26,76
	CDH6	613	85,54	80	13,91
	CDH6	613	85,54	81	64,63
35	CDKN2A	614	609,17	82	13,54
	CEACAM5	615	126,68	83	17,05
	CHI3L1	616	374,26	84	14,77
	CHI3L1	616	374,26	85	13,27
40	CHI3L1	617	49,46	86	6,69
	CHI3L1	617	49,46	87	7,55
	CHI3L1	617	49,46	88	43,85
	CHI3L1	617	49,46	89	20,12
45	CHI3L1	617	49,46	90	11,41
	CHI3L1	617	49,46	91	38,08
	CHI3L1	617	49,46	92	21,15
	CHI3L1	617	49,46	93	12,59
50	CHI3L1	617	49,46	94	8,44
	CHI3L1	617	49,46	95	10,00
	CHI3L1	617	49,46	96	11,72
	CHI3L1	617	49,46	97	8,56
55	CHI3L1	617	49,46	98	53,90
	CHI3L1	617	49,46	99	33,87
	CHI3L1	617	49,46	100	17,70
60	CHI3L1	617	49,46	101	29,51
	CHI3L1	617	49,46	102	6,12
	CHI3L1	617	49,46	103	31,73
	CHI3L1	617	49,46	104	27,90
65	CHI3L1	617	49,46	105	6,00

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	CHI3L1	617	49,46	106	15,57
	CHI3L1	617	49,46	107	47,62
	CHI3L1	617	49,46	108	13,60
10	CHI3L1	617	49,46	109	35,37
	CHI3L1	618	184,90	110	5,98
	CHI3L1	618	184,90	111	5,46
	CHI3L1	618	184,90	112	46,78
15	CHI3L1	619	89,58	113	30,62
	CHI3L1	620	116,85	114	11,40
	CHI3L2	621	71,53	115	18,40
	CHI3L2	622	62,20	116	16,60
20	CHI3L2	623	33,99	117	5,25
	CHI3L2	623	33,99	118	24,67
	CHI3L2	624	14,03	119	7,34
25	COL11A1	625	8,14	120	2,73
	CT83	626	39,72	121	6,47
	CT83	626	39,72	122	18,16
	CT83	626	39,72	123	19,51
30	CTCFL	627	202,12	124	5,50
	DCT	628	67,88	125	9,23
	DCT	628	67,88	126	19,60
	DCT	629	33,01	127	8,70
35	DCT	629	33,01	128	14,83
	DCT	629	33,01	129	11,42
	DCT	630	24,75	130	10,84
	DCT	631	53,11	131	10,04
40	DCT	631	53,11	132	75,39
	DMRTA2	632	560,82	133	15,32
	DMRTA2	633	121,55	134	6,77
45	EGFR	634	262,29	135	12,94
	EGFR	634	262,29	136	18,28
	EGFR	635	13,68	137	4,03
	EGFR	636	12,26	138	3,81
50	EGFR	636	12,26	139	4,70
	EGFR	636	12,26	140	4,18
	EGFR	636	12,26	141	5,65
	EGFR	636	12,26	142	6,77
55	EGFR	636	12,26	143	3,75
	EGFR	636	12,26	144	4,99
	EGFR	637	61,00	145	11,98
	EGFR	638	93,43	146	23,35
60	EGFR	639	226,82	147	25,04
	EGFR	640	78,07	148	4,72
	EGFR	641	116,72	149	45,62
	EGFR	641	116,72	150	20,54
65	ERBB2	642	271,92	151	17,06

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	ERBB2	642	271,92	152	73,58
	ERBB2	642	271,92	153	31,31
	ERBB2	642	271,92	154	23,78
10	ERBB2	643	61,00	155	11,98
	ERBB2	644	78,48	156	7,26
	ERBB2	644	78,48	157	17,51
	ERBB2	644	78,48	158	8,66
15	ERBB2	644	78,48	159	5,60
	ERBB2	645	112,27	160	14,20
	ERBB2	646	43,79	161	10,47
	ERBB2	646	43,79	162	17,29
20	ERG	647	131,75	163	3,21
	ERG	857	19,28	164	6,61
	ESR1	648	8,71	165	5,96
	ESR1	649	74,42	166	4,99
25	ESR1	649	74,42	167	7,11
	ESR1	650	44,48	168	5,98
	ESR1	650	44,48	169	17,96
	ESR1	651	87,59	170	5,52
30	ESR1	652	1197,89	171	15,76
	ESR1	652	1197,89	172	16,48
	ESR1	653	150,15	173	4,45
35	ESR1	654	353,62	174	2,20
	ESR1	654	353,62	175	2,89
	ESR1	654	353,62	176	5,67
	ESR1	654	353,62	177	31,36
40	ESR1	654	353,62	178	8,16
	ESR1	654	353,62	179	8,17
	ESR1	654	353,62	180	7,28
	ESR1	654	353,62	181	2,81
45	ESR1	655	255,96	182	23,09
	ESR1	655	255,96	183	15,10
	ESR1	655	255,96	184	13,13
	ESR1	655	255,96	185	11,02
50	ESR1	655	255,96	186	59,71
	ESR1	655	255,96	187	17,37
	ESR1	655	255,96	188	9,52
	ESR1	656	131,20	189	32,95
55	ESR1	656	131,20	190	6,68
	ESR1	657	126,34	191	5,67
	ESR1	658	159,50	192	5,57
60	EZH2	659	20,00	193	25,28
	EZH2	660	63,82	194	22,39
	FAP	661	512,58	195	10,02
	FAP	661	512,58	196	42,73
65	FAP	661	512,58	197	47,13

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	FAP	662	1616,20	198	7,97
	FAP	663	106,57	199	11,88
	FAP	663	106,57	200	17,55
10	FAP	663	106,57	201	17,08
	FLT1	664	63,37	202	10,87
	FLT1	664	63,37	203	9,10
	FLT1	664	63,37	204	5,89
15	FLT1	664	63,37	205	12,69
	FLT1	664	63,37	206	12,60
	FLT1	664	63,37	207	5,18
	FLT1	664	63,37	208	15,58
20	FLT1	665	227,40	209	7,81
	FLT1	666	112,02	210	6,16
	FLT1	667	42,43	211	4,48
	FLT1	667	42,43	212	13,08
25	FLT1	668	44,22	213	3,66
	FLT1	669	24,87	214	5,44
	FLT1	670	5,89	215	3,18
	FLT1	671	558,96	216	20,59
30	FOXM1	672	36,15	217	5,22
	FOXM1	672	36,15	218	2,79
	FOXM1	672	36,15	861	2,42
35	FOXM1	672	36,15	862	4,16
	FOXM1	672	36,15	863	15,79
	FOXM1	672	36,15	864	2,99
	FOXM1	672	36,15	865	2,98
40	FOXM1	672	36,15	866	2,92
	FOXM1	673	46,25	219	13,40
	FOXM1	673	46,25	867	34,24
	FOXM1	674	26,60	220	15,68
45	FOXM1	674	26,60	868	29,42
	FOXM1	675	53,72	221	7,72
	FOXM1	675	53,72	222	7,03
	FOXM1	675	53,72	223	11,75
50	FOXM1	675	53,72	869	3,16
	FOXM1	675	53,72	870	4,76
	FOXM1	675	53,72	871	34,60
	FOXM1	676	203,88	224	43,00
55	FOXM1	677	31,23	225	7,56
	FOXM1	677	31,23	226	6,92
	FOXM1	678	144,91	227	5,90
60	FOXM1	888	48,87	872	48,49
	FOXM1	889	35,91	873	64,21
	FOXM1	889	35,91	874	25,70
	FOXM1	890	2,22	875	9,69
65	FOXM1	890	2,22	876	15,82

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	FOXM1	891	3,73	877	17,91
	FSIP1	679	70,88	228	21,67
	FSIP1	680	602,51	229	19,24
10	FSIP1	680	602,51	230	51,70
	FSIP1	680	602,51	231	36,16
	GAL3ST1	681	71,36	232	8,07
	GAL3ST1	682	133,28	233	25,02
15	GAL3ST1	682	133,28	234	35,65
	GPR143	683	27,67	235	8,90
	GPR143	683	27,67	236	9,55
	GPR143	683	27,67	237	21,93
20	GPR143	684	345,70	238	74,50
	GPR143	685	274,36	239	12,76
	GPR143	686	108,41	240	21,48
	GPR143	686	108,41	241	26,02
25	GPR143	686	108,41	242	20,01
	GPR143	686	108,41	243	5,57
	GPR143	686	108,41	244	15,06
30	GPR143	686	108,41	245	24,30
	GPR143	686	108,41	246	6,35
	GPR143	686	108,41	247	30,08
	HES6	687	66,43	248	39,04
35	IL13RA2	688	132,87	249	5,99
	IL13RA2	688	132,87	250	10,47
	IL13RA2	688	132,87	251	15,64
	IL13RA2	689	45,46	252	3,78
40	IL13RA2	690	7,76	253	5,35
	IL13RA2	691	171,06	254	8,49
	IL13RA2	692	78,00	255	3,77
	IL13RA2	692	78,00	878	4,82
45	IL13RA2	692	78,00	879	3,97
	IL13RA2	892	44,03	880	28,67
	IL13RA2	892	44,03	881	10,01
50	IL13RA2	892	44,03	882	31,65
	IL13RA2	893	8,37	883	17,68
	IL13RA2	894	117,95	884	13,66
	IL13RA2	894	117,95	885	13,66
	IL13RA2	895	137,80	886	23,34
55	IL13RA2	895	137,80	887	31,28
	KISS1R	693	143,54	256	20,53
	KISS1R	693	143,54	257	28,11
60	KISS1R	693	143,54	258	44,06
	KISS1R	694	141,98	259	12,78
	KISS1R	694	141,98	260	14,02
	KISS1R	694	141,98	261	21,16
65	KISS1R	695	237,51	262	41,96

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	KISS1R	696	80,71	263	12,37
	KISS1R	697	148,34	264	20,84
	KISS1R	698	23,99	265	14,74
10	KISS1R	698	23,99	266	16,42
	KISS1R	698	23,99	267	4,30
	KISS1R	698	23,99	268	5,23
	KISS1R	698	23,99	269	14,10
15	KISS1R	699	76,87	270	4,08
	KISS1R	699	76,87	271	4,99
	KISS1R	699	76,87	272	8,08
	KISS1R	699	76,87	273	13,54
20	KISS1R	699	76,87	274	9,53
	KISS1R	699	76,87	275	5,96
	KISS1R	699	76,87	276	23,28
	KISS1R	699	76,87	277	4,61
25	KISS1R	699	76,87	278	25,31
	KISS1R	699	76,87	279	13,98
	KISS1R	699	76,87	280	4,72
	KISS1R	699	76,87	281	9,40
30	KISS1R	699	76,87	282	32,74
	KISS1R	699	76,87	283	16,73
	KISS1R	699	76,87	284	72,01
35	KISS1R	699	76,87	285	6,18
	KISS1R	699	76,87	286	20,88
	KISS1R	699	76,87	287	18,73
	KLHDC8A	700	35,26	288	3,46
40	KLHDC8A	701	172,00	289	35,47
	KLHL14	702	17,84	290	7,70
	KLHL14	703	34,68	291	8,63
	KLHL14	704	77,24	292	16,82
45	KLK4	705	270,66	293	10,04
	KLK4	705	270,66	294	19,56
	KLK4	705	270,66	295	15,44
	KLK4	705	270,66	296	38,82
50	KRT81	706	21,85	297	10,20
	LEMD1	707	136,71	298	15,87
	LEMD1	708	88,07	299	25,93
55	LRRC15	709	82,50	300	6,46
	LRRC15	710	1001,18	301	21,72
	LRRC15	711	259,30	302	9,78
	LRRC15	712	258,37	303	11,59
60	LRRC15	712	258,37	304	7,37
	LRRC15	712	258,37	305	18,92
	LRRC15	713	145,27	306	22,64
	LRRC15	713	145,27	307	13,47
65	MAGEA1	714	165,35	308	20,56

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	MAGEA1	858	59,75	309	17,40
	MAGEA10	715	94,39	310	7,76
	MAGEA10	715	94,39	311	32,14
10	MAGEA10	716	98,71	312	17,05
	MAGEA10	716	98,71	313	15,58
	MAGEA11	717	102,07	314	43,72
	MAGEA11	718	455,06	315	13,01
15	MAGEA11	719	324,53	316	4,07
	MAGEA1 1	719	324,53	317	7,58
	MAGEA1 1	720	27,38	318	9,42
	MAGEA12	721	243,84	319	9,58
20	MAGEA4	722	257,20	320	12,43
	MAGEA4	723	60,75	321	5,71
	MAGEA4	724	16,67	322	4,57
	MLANA	725	114,10	323	5,47
25	MLANA	725	114,10	324	20,46
	MLANA	725	114,10	325	9,29
	MLANA	725	114,10	326	15,44
	MLANA	725	114,10	327	20,04
30	MLANA	725	114,10	328	19,83
	MLANA	725	114,10	329	5,48
	MLANA	725	114,10	330	21,30
	MLANA	725	114,10	331	9,05
35	MLANA	725	114,10	332	19,05
	MLANA	725	114,10	333	32,71
	MLANA	725	114,10	334	26,26
40	NKX2-1	726	138,71	335	5,30
	NKX2-1	727	54,26	336	3,57
	NKX2-1	727	54,26	337	2,92
	NKX2-1	727	54,26	338	31,31
45	NKX2-1	727	54,26	339	16,53
	NKX2-1	727	54,26	340	32,65
	NPTX2	728	23,10	341	9,27
	NPTX2	728	23,10	342	10,16
50	NPTX2	728	23,10	343	17,81
	NPTX2	728	23,10	344	11,59
	NPTX2	729	39,51	345	18,64
	NPTX2	729	39,51	346	8,01
55	NPTX2	729	39,51	347	7,87
	NPTX2	729	39,51	348	5,76
	NPTX2	730	106,32	349	12,85
60	NPTX2	731	268,65	350	34,09
	NPTX2	732	408,67	351	25,81
	PAGE3	733	379,62	352	8,32
	PAGE3	733	379,62	353	19,22
65	PAGE3	733	379,62	354	16,27

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	PAX2	734	99,81	355	5,65
	PAX2	734	99,81	356	11,74
	PAX2	734	99,81	357	26,27
10	PAX2	734	99,81	358	19,79
	PCDHB16	735	205,70	359	7,64
	PCDHB16	736	53,23	360	23,60
	PCDHB16	737	413,71	361	25,77
15	PCDHB16	738	234,89	362	50,41
	PCDHB16	738	234,89	363	97,85
	PCDHB16	738	234,89	364	6,18
	PCDHB16	739	452,03	365	5,49
20	PIWIL1	740	51,24	366	16,50
	PMEL	741	40,34	367	9,19
	PMEL	742	483,91	368	17,06
	PMEL	742	483,91	369	101,71
25	PMEL	742	483,91	370	29,33
	PMEL	742	483,91	371	31,31
	PMEL	742	483,91	372	79,31
30	PMEL	742	483,91	373	73,91
	PMEL	743	27,82	374	13,22
	PMEL	743	27,82	375	20,06
	PMEL	744	322,67	376	35,49
35	PMEL	745	146,77	377	10,60
	PMEL	745	146,77	378	17,17
	PMEL	746	226,06	379	21,42
	PRAME	747	282,46	380	14,96
40	PRAME	747	282,46	381	11,11
	PRAME	748	8,33	382	2,65
	PRAME	748	8,33	383	3,77
	PRAME	748	8,33	384	4,71
45	PRAME	748	8,33	385	3,34
	PRAME	749	175,38	386	46,71
	PRAME	750	626,66	387	7,06
50	PTHLH	751	47,35	388	9,23
	SEMG1	752	43,54	389	15,12
	SEMG1	752	43,54	390	15,08
	SEMG1	752	43,54	391	30,58
55	SEMG1	752	43,54	392	28,77
	SEMG1	752	43,54	393	29,87
	SEMG1	752	43,54	394	13,74
	SEMG1	752	43,54	395	24,69
60	SEMG1	752	43,54	396	23,53
	SEMG1	752	43,54	397	34,57
	SEMG1	753	306,98	398	44,52
	SEMG1	753	306,98	399	83,94
65	SEMG1	754	58,73	400	9,85

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	SERHL2	755	125,11	401	21,05
	SERHL2	756	238,87	402	3,98
	SERHL2	757	133,08	403	20,14
10	SERHL2	757	133,08	404	17,25
	SERHL2	758	125,30	405	69,45
	SLC45A3	759	13,80	406	4,22
	SLC45A3	760	528,37	407	111,79
15	SLC45A3	760	528,37	408	51,45
	SLC45A3	761	119,20	409	38,29
	SLC45A3	762	11,94	410	2,83
	SLC45A3	763	963,46	411	17,62
20	SLC45A3	764	37,99	412	7,52
	SLC45A3	764	37,99	413	26,14
	SLC45A3	764	37,99	414	4,86
	SLC45A3	764	37,99	415	10,47
25	SLC45A3	765	147,42	416	29,12
	SLC45A3	765	147,42	417	21,68
	SLC45A3	766	53,08	418	20,75
	SLC45A3	767	29,75	419	7,15
30	SLC45A3	767	29,75	420	7,33
	SLC45A3	767	29,75	421	5,53
	SLC45A3	767	29,75	422	3,97
	SLC45A3	767	29,75	423	2,84
35	SLC45A3	768	166,51	424	14,86
	SLC45A3	769	127,11	425	7,72
	SLC45A3	769	127,11	426	15,75
40	SLC45A3	770	655,74	427	46,76
	SLC6A3	771	38,06	428	22,35
	SLC6A3	771	38,06	429	11,72
	SLC6A3	771	38,06	430	17,36
45	SLC6A3	772	54,47	431	15,80
	SLC6A3	772	54,47	432	16,20
	SLC6A3	773	13,67	433	6,53
	SLC6A3	774	197,36	434	8,04
50	SLC6A3	775	10,25	435	5,46
	SLC6A3	775	10,25	436	3,85
	SLC6A3	776	674,92	437	7,48
	SLC6A3	777	77,72	438	11,66
55	SLC6A3	777	77,72	439	9,25
	SLC6A3	778	64,33	440	39,26
	SLC6A3	779	39,85	441	15,82
60	SNX31	780	107,98	442	11,01
	SOX11	781	250,95	443	34,11
	SOX11	781	250,95	444	4,54
	SOX11	781	250,95	445	3,62
65	SOX17	782	45,00	446	13,91

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	SOX17	783	628,41	447	64,48
	SOX17	783	628,41	448	20,94
	SOX17	783	628,41	449	80,99
10	SPINK1	784	683,89	450	62,86
	STEAP1	785	294,89	451	4,18
	STEAP1	786	46,06	452	15,04
	STEAP1	787	220,39	453	7,44
15	STEAP1	788	549,08	454	49,18
	STEAP1	788	549,08	455	11,72
	STEAP1	788	549,08	456	5,65
	STEAP1	788	549,08	457	43,68
20	STEAP1	789	27,88	458	10,31
	STEAP1	789	27,88	459	13,27
	STEAP1	789	27,88	460	5,52
	STEAP1	790	43,73	461	12,06
25	STEAP1	791	11,48	462	3,54
	STEAP1	792	114,85	463	71,35
	STEAP1	792	114,85	464	45,04
30	STEAP1	792	114,85	465	24,30
	STEAP1	793	17,41	466	5,58
	STEAP1	794	108,68	467	14,56
	STEAP1	794	108,68	468	38,72
35	TBL1Y	795	266,17	469	47,46
	TBL1Y	795	266,17	470	24,18
	TDRD1	796	25,66	471	9,56
	TDRD1	797	39,35	472	8,52
40	TDRD1	798	49,63	473	23,68
	TDRD1	799	518,24	474	9,97
	TOP2A	800	111,32	475	14,85
	TOP2A	801	8,69	476	3,98
45	TOP2A	801	8,69	477	4,60
	TOP2A	801	8,69	478	2,56
	TOP2A	802	209,11	479	16,24
	TOP2A	802	209,11	480	8,73
50	TOP2A	803	13,42	481	7,20
	TOP2A	804	22,95	482	4,92
	TOP2A	805	9,84	483	7,56
55	TPTE	806	463,88	484	4,68
	TPTE	806	463,88	485	3,96
	TPTE	806	463,88	486	6,26
	TPTE	806	463,88	487	13,78
60	TPTE	806	463,88	488	11,78
	TPTE	806	463,88	489	15,72
	TPTE	806	463,88	490	6,82
	TPTE	807	288,31	491	4,57
65	TPTE	807	288,31	492	5,24

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	TPTE	807	288,31	493	5,23
	TPTE	807	288,31	494	8,96
	TPTE	808	48,59	495	8,16
10	TPTE	808	48,59	496	14,63
	TPTE	808	48,59	497	12,62
	TPTE	809	51,09	498	10,30
	TPTE	809	51,09	499	7,49
15	TPTE	810	98,14	500	13,70
	TPTE	810	98,14	501	44,96
	TPTE	811	26,77	502	5,21
	TPTE	812	14,61	503	5,25
20	TPTE	813	655,75	504	29,36
	TRPM8	814	22,11	505	3,85
	TRPM8	815	6,88	506	2,87
	TRPM8	816	17,00	507	8,54
25	TRPM8	817	20,72	508	3,08
	TRPM8	817	20,72	509	6,82
	TRPM8	818	97,59	510	16,59
	TRPM8	819	27,88	511	9,89
30	TRPM8	820	396,02	512	8,37
	TRPM8	821	64,07	513	24,24
	TRPM8	821	64,07	514	27,93
35	TRPM8	821	64,07	515	11,79
	TRPM8	821	64,07	516	18,44
	TRPM8	822	13,38	517	4,54
	TRPM8	823	80,70	518	19,78
40	TYMS	824	17,03	519	14,15
	TYMS	824	17,03	520	11,59
	TYMS	824	17,03	521	4,57
	TYMS	825	104,14	522	21,32
45	TYMS	825	104,14	523	25,31
	TYMS	826	10,01	524	3,45
	TYR	827	7,58	525	3,75
	TYR	827	7,58	526	3,96
50	TYR	828	89,30	527	57,36
	TYR	828	89,30	528	20,14
	TYR	828	89,30	529	19,81
	TYR	828	89,30	530	23,50
55	TYR	829	172,53	531	3,17
	TYR	830	22,89	532	6,48
	TYR	831	454,20	533	20,88
60	TYR	832	239,36	534	18,48
	TYR	833	42,36	535	11,41
	TYR	833	42,36	536	14,65
	TYR	833	42,36	537	16,03
65	TYR	833	42,36	538	7,40

ES 2 935 702 T3

(continuación)

	Antígeno tumoral	SEQ ID NO. del péptido de referencia humano	Predicción de la afinidad de unión del péptido de referencia humano (nM)	SEQ ID NO. péptido antigénico	Predicción de la afinidad de unión del péptido antigénico (nM)
5	TYR	833	42,36	539	4,75
	UPK2	834	107,50	540	9,06
	UPK2	834	107,50	541	12,77
10	UPK2	834	107,50	542	9,19
	UPK2	835	62,49	543	12,45
	UPK2	836	46,89	544	42,83
	UPK2	836	46,89	545	10,01
15	UPK2	836	46,89	546	10,53
	UPK2	836	46,89	547	7,26
	UPK2	837	27,00	548	12,89
	UPK2	837	27,00	549	6,74
20	UPK2	838	366,36	550	54,32
	UPK2	839	210,79	551	22,97
	UPK2	839	210,79	552	16,83
	UPK2	839	210,79	553	26,98
25	UPK2	839	210,79	554	17,24
	UPK2	840	50,83	555	16,79
	UPK2	840	50,83	556	14,52
30	VCAM1	841	612,18	557	32,28
	VCAM1	842	97,02	558	4,32
	VCAM1	843	593,47	559	3,12
	VCAM1	844	207,18	560	5,51
35	WFDC2	845	397,49	561	4,56
	WFDC2	845	397,49	562	5,04
	WFDC2	845	397,49	563	7,54
	WFDC2	845	397,49	564	8,54
40	WFDC2	845	397,49	565	39,96
	WFDC2	846	10,86	566	4,19
	WFDC2	847	265,28	567	50,35
	WFDC2	847	265,28	568	114,90
45	WT1	848	450,86	569	3,26
	ZEB1	849	44,34	570	9,16
	ZEB1	849	44,34	571	10,63
	ZEB1	850	246,22	572	7,49
50	ZEB1	850	246,22	573	30,71
	ZEB1	851	58,11	574	20,17
	ZNF165	852	107,27	575	4,35
	ZNF165	852	107,27	576	11,00
55	ZNF165	852	107,27	577	18,48
	ZNF165	853	375,88	578	29,16
	ZNF280A	854	88,70	579	7,54
60	ZNF280A	855	340,56	580	2,32

Una comparación entre la afinidad de unión que predicha para cada péptido antigénico y para el péptido de referencia humano revela una afinidad de unión superior del péptido antigénico.

65 Ejemplo 2: Los péptidos antigénicos tienen una afinidad superior al alelo HLA-A\*0201.

A continuación, se confirmó *in vitro* la afinidad de unión de varios péptidos antigénicos que se seleccionaron y de los fragmentos de antígenos tumorales humanos correspondientes (péptidos de referencia humanos) al alelo HLA-A\*0201. Específicamente, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 32 («FMLGEFLKL») también se denomina en la presente descripción como BIRC5-B1); SEQ ID NO: 30 («YTLGEFLYI») también se denomina en el presente documento BIRC5-B2); y SEQ ID NO: 31 («GLLGEFLQI») también se denomina en la presente descripción BIRC5-B3) se compararon con los péptidos humanos de referencia correspondientes derivados de BIRC5 («LTLGEFLKL», SEQ ID NO: 593, también se denomina en la presente descripción BIRC5-H). Además, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 97 («LLLSAALSV») también se denomina en la presente descripción como CHI3L1 B); y SEQ ID NO: 87 («YLLSAALTI») también se denomina en la presente descripción como CHI3L1 B3) donde se compararon con el péptido humano de referencia correspondiente derivado de CHI3L1 («LLLSAALSA», SEQ ID NO: 617, también se denomina en la presente descripción CHI3L1 H). Además, el péptido antigénico de la secuencia SEQ ID NO: 145 («ILDEAYVRV») también se denomina en la presente descripción como EGFR-B) se comparó con el péptido humano de referencia correspondiente derivado de EGFR («ILDEAYVMA», SEQ ID NO: 637, también se denomina en la presente descripción como EGFR-H). Además, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 193 («FLVEDETVI») también se denomina en la presente descripción como EZH2-B) y la secuencia SEQ ID NO: 194 («AVFRVLIPV») también se denomina en la presente descripción como EZH2-B2) con los péptidos humanos de referencia correspondientes derivados de EZH2 («FMVEDETVL», SEQ ID NO: 659, también se denomina en la presente descripción como EZH2-H y «SMFRVLIGT», SEQ ID NO: 660, también se denomina en la presente descripción como EZH2-H2, respectivamente). Además, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 221 («RLSSYLVEI») también se denomina en la presente descripción como FOXM1-B) y la secuencia SEQ ID NO: 220 («LMDLSTTEV») también se denomina en la presente descripción como FOXM1-B2) con los péptidos humanos de referencia correspondientes derivados de FOXM1 («RVSSYLVPi», SEQ ID NO: 675, también se denomina en la presente descripción como FOXM1-H y «LM-DLSTTPL», SEQ ID NO: 674, también se denomina en la presente descripción como FOXM1-H2, respectivamente). Además, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 254 («FLPFGFILV») también se denomina en la presente descripción como IL13RA2-B) y la secuencia SEQ ID NO: 255 («FLP-FGFILPV») también se denomina en la presente descripción como IL13RA2-L) con el péptido humano de referencia correspondiente derivado de IL13RA2 («WLPFGFILI», SEQ ID NO: 691, también se denomina en la presente descripción como IL13RA2-H). Además, los péptidos antigénicos de la secuencia SEQ ID NO: 524 («SMEELLWFV») también se denomina en la presente descripción como TYMS-B) y la secuencia SEQ ID NO: 521 («FLDSLGFSL») también se denomina en la presente descripción como TYMS-B2) con los péptidos humanos de referencia correspondientes derivados de TYMS («VLEELLWFI», SEQ ID NO: 826, también se denomina en la presente descripción como TYMS-H, y «FLDSLGFST», SEQ ID NO: 824, también se denomina en la presente descripción como TYMS-H2, respectivamente).

## 35 A. Materiales y Métodos

### A1. Medición de la afinidad del péptido por la línea celular T2.

El protocolo experimental es similar al que se validó para los péptidos presentados por el HLA-A\*0201 (Tourdot y otros, A general strategy to enhance immunogenicity of low-affinity HLA-A2.1-associated peptides: implication in the identification of cryptic tumor epitopes. Eur J Immunol. Diciembre de 2000; 30(12):3411-21). La medición de la afinidad de los péptidos se logra con la célula tumoral humana T2 que expresa la molécula HLA-A\*0201, pero que es TAP1/2 negativa e incapaz de presentar péptidos endógenos.

Las células T2 ( $2 \cdot 10^5$  células por pocillo) se incubaron con concentraciones decrecientes de péptidos de 100  $\mu\text{M}$  a 1,5625  $\mu\text{M}$  en medio AIMV suplementado con 100 ng/ $\mu\text{l}$   $\beta 2\text{m}$  humana a 37°C durante 16 horas. A continuación, las células se lavaron dos veces y se marcaron con el anticuerpo anti-HLA-A2 acoplado a PE (clon BB7.2, BD Pharmagen).

El análisis se logró mediante FACS (Guava Easy Cyte).

Para cada concentración de péptido, la media geométrica del marcaje asociado con el péptido de interés se resta del ruido de fondo y se reportó como un porcentaje de la media geométrica del marcaje HLA-A\*0202 que se obtuvo para el péptido de referencia VIH pol 589-597 en una concentración de 100mM. La afinidad relativa se determinó entonces como sigue:

$$\text{afinidad relativa} = \frac{\text{concentración de cada péptido que induce el 20 \% de la expresión de HLA-A*0201}}{\text{concentración del péptido de referencia que induce el 20 \% de expresión de HLA-A*0201}}$$

### 60 A2. Solubilización de péptidos

Cada péptido se solubiliza teniendo en cuenta la composición de aminoácidos. Para los péptidos que no incluyen cisteína, metionina o triptófano, es posible la adición de DMSO hasta en un 10 % del volumen total. Otros péptidos se resuspenden en agua o PBS pH 7.4.

B. Resultados

Los valores medios de intensidad de fluorescencia relativa (los datos se normalizan a la fluorescencia media del péptido del VIH, es decir, un valor de 100 es igual a la mejor unión que se observó con el péptido del VIH) de las células T2 obtenidas para las distintas concentraciones de cada péptido se muestran en la Tabla 3 más abajo:

5 Tabla 3.

Péptido		Concentración del péptido (µM)					
Nombre	SEQ ID NO.	100	50	25	6,25	3,125	1,5625
BIRC5-H	593	35,6	18,9	9,8	10,8	1,4	1,7
BIRC5-B1	32	117,0	77,1	61,7	36,1	22,3	1,9
BIRC5-B2	30	58,0	54,4	29,6	9,0	6,6	nd
BIRC5-B3	31	35,0	29,8	20,9	nd	8,9	9,4
CHI3L1 H	617	11,2	14,5	4,9	4,4	1,0	-1,9
CHI3L1 B	97	58,9	85,0	45,3	44,0	23,9	13,5
CHI3L1 B3	87	76,9	108,0	36,7	30,2	14,3	2,5
EGFR-H	637	87,4	107,4	91,5	33,7	28,6	12,0
EGFR-B	145	70,3	66,7	53,2	29,2	22,7	12,7
EZH2-H	659	95,4	66,0	40,7	10,6	0,7	0,0
EZH2-B	193	94,9	82,6	53,9	28,9	14,4	5,5
EZH2-H2	660	78,2	nd	13,3	0,0	0,0	0,0
EZH2-B2	194	112,4	nd	74,8	0,5	0,0	0,0
FOXM1-H	675	83,8	30,7	10,5	0,0	0,0	0,0
FOXM1-B	221	47,5	21,3	7,6	0,0	0,0	0,0
FOXM1-H2	674	77,6	62,5	65,4	19,7	0,9	5,3
FOXM1-B2	220	105,0	91,5	98,2	33,5	12,7	7,2
IL13RA2-H	691	26,5	14,2	11,2	9,6	3,7	3,0
IL13RA2-B	254	128,4	112,7	86,5	40,8	15,7	14,8
IL13RA2-L	255	107,7	85,5	77,3	30,4	19,8	13,3
TYMS H	826	50,2	40,4	38,1	26,6	15,3	8,6
TYMS B	524	80,9	65,7	49,3	36,0	30,4	15,9
TYMS H2	824	50,6	37,2	32,5	6,1	4,5	1,6
TYMS B2	521	71,3	62,0	61,1	27,5	21,5	10,7

La Tabla 4 más abajo resume para cada péptido probado la concentración requerida para inducir el 20 % de la expresión de HLA-A2 y la afinidad de unión *in vitro*.

45 Tabla 4. ND - no determinado

Péptido	SEQ ID NO	Concentración de péptido que induce el 20 % de la expresión de HLA-A2 (µM)	Afinidad de unión <i>in vitro</i>
BIRC5-H	593	53,0	16,1
BIRC5-B1	32	2,7	0,8
BIRC5-B2	30	14,7	4,5
BIRC5-B3	31	22,9	7,0
CHI3L1 H	617	ND	ND
CHI3L1 B	97	3,6	0,9
CHI3L1 B3	87	8,6	2,2
EGFR-H	637	2,8	0,2
EGFR-B	145	3,1	0,2
EZH2-H	659	13,3	1,1
EZH2-B	193	8,8	0,7
EZH2-H2	660	39,2	7,8
EZH2-B2	194	8,3	1,7
FOXM1-H	675	37,6	3,7

(continuación)

Péptido	SEQ ID NO	Concentración de péptido que induce el 20 % de la expresión de HLA-A2 ( $\mu\text{M}$ )	Afinidad de unión in vitro
5 FOXM1-B	221	46,7	4,6
FOXM1-H2	674	12,6	2,5
FOXM1-B2	220	6,7	1,3
10 IL13RA2-H	691	ND	ND
IL13RA2-B	254	2,9	0,3
IL13RA2-L	255	3,2	0,3
TYMS H	826	4,1	0,3
TYMS B	524	1,1	0,1
15 TYMS H2	824	9,5	0,8
TYMS B2	521	2,7	0,2

Además, las Figuras 1 - 6 ilustran los resultados de ejemplos que se seleccionaron, específicamente para los péptidos antigénicos IL13RA2-B e IL13RA2-L en comparación con el fragmento IL13RA2-H humano de IL13RA2 correspondiente (Figura 1), para los péptidos antigénicos BIRC5-B1, BIRC5 -B2 y BIRC5-B3 en comparación con el fragmento de BIRC5 humano de BIRC5-H correspondiente (Figura 2), para el péptido antigénico EZH2-B en comparación con el fragmento de EZH2 humano de EZH2-H correspondiente (Figura 3A) y el péptido antigénico EZH2-B2 en comparación con el fragmento EZH2 humano de EZH2-H2 correspondiente (Figura 3B), para el péptido antigénico TYMS-B en comparación con el fragmento TYMS humano de TYMS-H correspondiente (Figura 4A) y el péptido antigénico TYMS-B2 en comparación con el fragmento TYMS humano de TYMS-H2 correspondiente (Figura 4B), para el péptido antigénico FOXM1-B en comparación con el fragmento FOXM1 humano de FOXM1-H correspondiente (Figura 5A) y el péptido antigénico FOXM1-B2 en comparación con el fragmento FOXM1 humano de FOXM1-H2 correspondiente (Figura 5B), y para los péptidos antigénicos CHI3L1-B y CHI3L1-B3 en comparación con el fragmento CHI3L1 humano de CHI3L1-H correspondiente (Figura 6).

En resumen, los resultados muestran que los péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción muestran una afinidad de unión por HLA-A\*0201 al menos similar a la de los fragmentos de antígeno tumoral humano correspondientes. En la mayoría de los casos, la afinidad de unión observada por los péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción fue más fuerte que la de los epítomos humanos correspondientes. Sin estar ligado a ninguna teoría, se supone que una afinidad de unión tan fuerte de los péptidos antigénicos como se describe en la presente descripción refleja su capacidad para generar una respuesta inmunitaria (es decir, su inmunogenicidad).

Ejemplo 3: La vacunación de ratones con péptidos antigénicos induce respuestas de células T mejoradas en el ensayo ELISPOT-IFN $\gamma$ .

#### A. Materiales y Métodos

##### A.1 Modelo de ratón

El esquema de inmunización se muestra en la Figura 7. Brevemente, ratones humanizados HLA-A2 (HLA-A2 (CB6F1-Tg(HLA-A\*0201/H2-K<sup>b</sup>)A\*0201) se asignaron al azar (de acuerdo con el sexo y la edad del ratón) a grupos experimentales, en donde cada grupo se inmunizó con un péptido de vacunación específico (vacc-pAg) se combinó con un péptido auxiliar común (h-pAg T13L; secuencia: TPPAYRPPNAPIL SEQ ID NO: 860; Bhasin M, Singh H, Raghava GP (2003) MHCBN: a comprehensive database of MHC binding and non-binding peptides. Bioinformatics 19: 665-666) (como se describe en la Tabla 5 más abajo). Los vacc-pAg se compararon en parejas (grupo 1 contra grupo 2, grupo 1 contra grupo 3; grupo 1 contra grupo 4; grupo 5 contra grupo 6; grupo 7 contra grupo 8; grupo 9 contra grupo 10). De esta manera, se compararon las versiones nativa y optimizada de un solo péptido en cada curva.

Tabla 5. Composición del grupo experimental. h-pAg: péptido 'auxiliar'; vacc-pAg: péptido de vacunación. El número de inyecciones de refuerzo se indica entre paréntesis.

Grupo	Péptido (vacc-pAg)	Auxiliar (hAg)	Principal	Refuerzo	Número de animales
1	BIRC5-H (100 $\mu\text{g}$ )	T13L (150 $\mu\text{g}$ )	+	+(1X)	5
2	BIRC5-B1 (100 $\mu\text{g}$ )	T13L (150 $\mu\text{g}$ )	+	+(1X)	5
3	BIRC5-B2 (100 $\mu\text{g}$ )	T13L (150 $\mu\text{g}$ )	+	+(1X)	5

(continuación)

Grupo	Péptido (vacc-pAg)	Auxiliar (hAg)	Principal	Refuerzo	Número de animales
4	BIRC5-B3 (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
5	FOXM1-H2 (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
6	FOXM1-B2 (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
7	EZH2-H2 (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
8	EZH2-B2 (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
9	IL13RA2-H (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5
10	IL13RA2-B (100 µg)	T13L (150 µg)	+	+(1X)	5

Los péptidos se proporcionaron de la siguiente manera:

- vacc-pAg: BIRC5-H, BIRC5-B1, BIRC5-B2, BIRC5-B3, FOXM1-H2, FOXM1-B2, EZH2-H2, EZH2-B2, IL13RA2-H e IL13RA2-B; todos se produjeron y se proporcionaron a una concentración de 4 mg/ml (4µM);
- h-pAg: T13L; Eurogentec lote 1713334 se resuspendió en agua destilada pura a una concentración de 10 mg/ml

Los animales se inmunizaron el día 0 (d0) con una inyección inicial y el día 14 con una inyección de refuerzo. Cada ratón se inyectó s.c. en la base de la cola 100 µl de una emulsión a base de aceite que contiene:

- 100 µg de vacc-pAg (25 µl de la reserva de 4 mg/ml por ratón);
- 150 µg de h-pAg (15 µl de la reserva de 10 mg/ml por ratón);
- 10 µl de PBS para alcanzar un volumen total de 50 µl (por ratón);
- Se añadió adyuvante incompleto de Freund (IFA) en una relación 1:1 (v:v) (50 µl por ratón).

Se preparó una emulsión separada para cada vacc-pAg, como sigue: Se añadió reactivo IFA a la mezcla vacc-pAg/h-pAg/PBS en un tubo de 15 ml y se mezcló en vórtex durante ciclos repetidos de 1 min hasta formar una emulsión espesa.

#### A.2 Análisis

Siete días después de la inyección de refuerzo (es decir, el día 21), se sacrificó a los animales y se extrajo el bazo. Los esplenocitos se prepararon mediante disrupción mecánica del órgano seguida de filtración por 70 µm y purificación en gradiente de densidad de Ficoll.

Los esplenocitos se usaron inmediatamente en un ensayo ELISPOT-IFN $\gamma$  (Tabla 6). Las condiciones experimentales se repitieron por triplicado, usando 2 x 10<sup>5</sup> esplenocitos totales por pocillo, y se cultivaron en presencia de vacc-pAg (10 µM), Isonomicina (0,1µM) más PMA (1µM) o medio solo para evaluar su capacidad de secretar IFN $\gamma$ . El kit comercial de ELIS-POT-IFN $\gamma$  (Diacclone Kit Mujrine IFN $\gamma$  ELISpot) se usó siguiendo las instrucciones del fabricante y el ensayo se realizó después de aproximadamente 19 h de incubación.

Tabla 6. Configuración del ensayo ELISPOT-IFN $\gamma$ .

Grupo	Estímulo	Pocillo	Animal	Total
1	BIRC5-H (10 µM)	3	5	15
	Isonomicina (0,1 M) PMA 1 µM)	3	5	15
	Medio	3	5	15
2	BIRC5-B1 (10 µM)	3	5	15
	Isonomicina (0,1 µM) PMA 1 µM)	3	5	15
	Medio	3	5	15
3	BIRC5-B2 (10 µM)	3	5	15
	Isonomicina (0,1 µM) PMA 1 µM)	3	5	15
	Medio	3	5	15

(continuación)

Grupo	Estímulo	Pocillo	Animal	Total	
5	4	BIRC5-B3 (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
10	5	FOXM1-H2 (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
15	6	FOXM1-B2 (100 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
20	7	EZH2-H2 (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
25	8	EZH2-B2 (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
30	9	IL13RA2-H (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15
35	10	IL13RA2-B (10 $\mu$ M)	3	5	15
		Ionomicina (0,1 $\mu$ M) PMA 1 $\mu$ M)	3	5	15
		Medio	3	5	15

Los puntos se contaron en un lector CTL ELISpot. El trazado de datos y el análisis estadístico se realizaron con el software Prism-5 (GraphPad Software Inc.).

#### B. Resultados

Se usaron total de 50 ratones HLA-A2 (CB6F1-Tg(HLA-A\*0201/H2-K<sup>b</sup>)A\*0201) para estos experimentos. Todos los ratones tenían una edad de 6 a 9 semanas en la fecha de inicio del experimento. En el estudio se usaron tanto machos como hembras. Los animales se alojaron en grupos de 5 por jaula como máximo. En el momento del sacrificio, la población de células T del bazo se analizó mediante citometría de flujo, mostrando que la gran mayoría pertenecía al subconjunto de células T CD4<sup>+</sup>.

Después de sembrar e incubar con los estímulos apropiados, se revelaron y contaron las células productoras de IFN $\gamma$ .

Luego, los datos se normalizaron como un número de puntos específicos (se restaron los recuentos promedio que se obtuvieron en la condición de 'solo medio') por  $50 \times 10^3$  células T totales.

Los valores promedio individuales (que se obtuvieron a partir de los triplicados) se usaron a continuación para trazar los valores promedio del grupo. Como la capacidad funcional de las células T puede variar de un individuo a otro, los datos también se expresaron como el porcentaje de la respuesta de ionomicina más PMA por individuo (ver Figura 8).

En general, la vacunación con los péptidos antigénicos (BIRC5-B1, BIRC5-B2, BIRC5-B3, FOXM1-B2, EZH2-B2 e IL13RA2-B) indujo mejores respuestas de células T en el ensayo ELISPOT-IFN $\gamma$ , en comparación con los respectivos epítopos humanos de referencia (BIRC5-H, FOXM1-H2, EZH2-H2 e IL13RA2-H).

Ejemplo 4: Inmunogenicidad de L13R2A-L en ratones transgénicos HLA-A2 y reactividad cruzada con el péptido humano correspondiente.

## A. Materiales y Métodos

El péptido antigénico IL13RA2-L (SEQ ID NO: 255) y el péptido de referencia humano IL13RA2-H correspondiente (SEQ ID NO: 691) se probaron en distintos grupos de ratones HHD DR3 machos y hembras que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR3 humanos y que carecen de los MHC de clase I y clase II H-2 murinos. Se inyectaron por vía subcutánea grupos de 5 ratones (machos y hembras) en los días 0 y 14 con 100 µg de IL13RA2-L (SEQ ID NO: 255) o IL13RA2-H (SEQ ID NO: 691), 150 µg de péptido auxiliar (DR3) e IFA. El día 21, se sacrificaron a los ratones y se prepararon y estimularon los esplenocitos *in vitro* con IL13RA2-L o el péptido humano IL13RA2-H correspondiente para evaluar su capacidad para secretar IFN- de acuerdo con lo evaluado por ELISpot. Se usó Concanavalina A (ConA) como control positivo.

## B. Resultados

El número de células formadoras de manchas (SFC) (normalizado al número de células CD8) se muestra en la Figura 9. Se muestran los resultados para ratones inmunizados con IL13RA2-L. Los resultados muestran que la inmunización de ratones con IL13RA2-L permite inducir células T que son capaces de reaccionar fuertemente después del desafío con IL13RA2-L o el péptido humano correspondiente. Por tanto, IL13RA2-L es fuertemente inmunogénico y es capaz de impulsar una respuesta inmunitaria efectiva contra el péptido humano correspondiente. Como se esperaba, la inmunización de ratones con el péptido IL13RA2-H humano correspondiente no induce una respuesta inmunitaria después del desafío con IL13RA2-L o el péptido IL13RA2-H humano correspondiente (no se muestran los datos).

Estos resultados se confirmaron en ratones HHD DR1 que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR1 humanos y que carecen de los MHC H-2 de clase I y clase II murinos (grupos de 5 ratones).

Ejemplo 5: Inmunogenicidad de BIRC5-B1 en ratones transgénicos HLA-A2 y reactividad cruzada con el péptido humano correspondiente.

## A. Materiales y Métodos

El péptido antigénico de la invención BIRC5-B1 (SEQ ID NO: 32) y el péptido humano BIRC5-H correspondiente (SEQ ID NO: 593) se probaron en distintos grupos de ratones macho y hembra HHD DR3 que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR3 humanos y que carece de los MHC H-2 de clase I y clase II murinos. Se inyectaron por vía subcutánea grupos de 5 ratones (machos y hembras) en los días 0 y 14 con 100 µg de BIRC5-B1 o BIRC5-H, 150 µg de péptido auxiliar (DR3) e IFA. El día 21, los ratones se sacrificaron y los esplenocitos se prepararon y se estimularon *in vitro* con BIRC5-B1 o el péptido humano BIRC5-H para evaluar su capacidad de secretar IFN de acuerdo con lo evaluado por ELISpot. Se usó ConA como control positivo.

## B. Resultados

El número de SFC (se normalizó al número de células CD8) se muestra en la Figura 10. Se muestran los resultados para ratones inmunizados con BIRC5-B1. Los resultados muestran que la inmunización de ratones con BIRC5-B1 permite inducir células T que son capaces de reaccionar fuertemente después del desafío con BIRC5-B1 o el péptido humano BIRC5-H correspondiente. Por lo tanto, BIRC5-B1 es fuertemente inmunogénico y es capaz de impulsar una respuesta inmune efectiva contra el péptido humano correspondiente. La inmunización de ratones con el péptido humano BIRC5-H correspondiente no induce ninguna respuesta inmunitaria contra BIRC5-B1 o el péptido humano correspondiente (no se muestran los datos).

Estos resultados se confirmaron en ratones HHD DR1 que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR1 humanos y que carecen de los MHC H-2 de clase I y clase II murinos (grupos de 5 ratones).

Ejemplo 6: Inmunogenicidad de FOXM1-B2 en ratones transgénicos HLA-A2 y reactividad cruzada con el péptido humano correspondiente.

## A. Materiales y Métodos

El péptido antigénico FOXM1-B2 (SEQ ID NO: 220) y el péptido humano FOXM1-H2 correspondiente (SEQ ID NO: 674) se probaron en distintos grupos de ratones macho y hembra HHD DR3 que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR3 humanos y que carecen de los MHC H-2 de clase I y clase II murinos. Se inyectaron por vía subcutánea grupos de 5 ratones (machos y hembras) en los días 0 y 14 con 100 µg de FOXM1-B2 o FOXM1-H2, 150 µg de péptido auxiliar (DR3) e IFA. El día 21, se sacrificaron a los ratones y se prepararon y estimularon los esplenocitos *in vitro* con FOXM1-B2 o el péptido humano FOXM1-H2 correspondiente para evaluar su capacidad para secretar IFN- de acuerdo con lo evaluado por ELISpot. Se usó ConA como control positivo.

B. Resultados

El número de SFC (se normalizó al número de células CD8) se muestra en la Figura 11. Se muestran los resultados para ratones inmunizados con FOXM1-B2. Los resultados muestran que la inmunización de ratones con FOXM1-B2 permite inducir células T que pueden reaccionar fuertemente después del desafío con FOXM1-B2 o con el péptido humano correspondiente. Por lo tanto, FOXM1-B2 es fuertemente inmunogénico y es capaz de impulsar una respuesta inmunitaria efectiva contra el péptido humano FOXM1-H2 correspondiente. La inmunización de ratones con el péptido humano FOXM1-H2 correspondiente no induce una respuesta inmunitaria contra FOXM1-B2 o el péptido humano correspondiente (no se muestran los datos).

Estos resultados se confirmaron en ratones HHD DR1 que expresan MHC HLA-A2 y HLA-DR1 humanos y que carecen de los MHC H-2 de clase I y clase II murinos (grupos de 5 ratones).

En conjunto, estos estudios de inmunogenicidad que se describen en los Ejemplos 4 a 6 realizados en ratones HHD DR3 y HHD DR1 mostraron que los tres péptidos antigénicos, que incluye el péptido antigénico de la invención, IL13RA2-L, BIRC5-B1 y FOXM1-B2, indujeron fuertes respuestas inmunitarias. La reactividad cruzada de las células T generadas contra IL13RA2-L, BIRC5-B1 y FOXM1-B2 para los péptidos humanos correspondientes se mostró en ratones HHD DR3 y HHD DR1. En consecuencia, esos resultados proporcionan evidencia experimental de que la inmunoterapia basada en antígenos puede mejorar la respuesta de las células T. *in vivo* y que los péptidos antigénicos que se describen en la presente descripción, que incluye el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención, son particularmente eficaces para ese propósito.

Ejemplo 7: IL13RA2-B tiene una afinidad superior al alelo HLA-A\*0201.

Este Ejemplo proporciona evidencia de que el péptido antigénico como se establece en la SEQ ID NO: 254 (FLPFGFILV, también se denomina en la presente descripción como IL13RA2-B) tiene mayor afinidad por el alelo HLA-A\*0201 que otras variantes de secuencia del péptido humano de referencia correspondiente derivado de IL13RA2 (IL13RA2-H, WLPFGFILI, SEQ ID NO: 691). En este experimento, el péptido antigénico de la secuencia SEQ ID NO: 254 (IL13RA2-B) se comparó con

- el péptido comparativo "1A9V" (SEQ ID NO: 896), como se describió por Eguchi Junichi y otros, 2006, Identification of interleukin-13 receptor alpha 2 peptide analogues capable of inducing improved antitumor CTL responses. Cancer Research 66(11): 5883-5891, en el que el triptófano en la posición 1 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por alanina (1A) y la isoleucina en la posición 9 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por valina (9V);
- el péptido "119A" (SEQ ID NO: 897), en donde el triptófano en la posición 1 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por isoleucina (1I) y la isoleucina en la posición 9 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por alanina (9A); y
- el péptido "1F9M" (SEQ ID NO: 898), en donde el triptófano en la posición 1 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por fenilalanina (1F) y la isoleucina en la posición 9 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por metionina (9M).

A. Materiales y métodos

El protocolo experimental, los materiales y los métodos corresponden a los que se describen en el Ejemplo 2, con la única diferencia de que se usaron los (poli)péptidos mencionados anteriormente.

B. Resultados

Se obtuvieron las siguientes afinidades de unión *in vitro*:

Tabla 7.

Péptido	Afinidad de unión <i>in vitro</i>
IL13RA2-B (SEQ ID NO: 254)	0,49
1A9V (SEQ ID NO: 896)	3,06
119A (SEQ ID NO: 897)	2,22
1F9M (SEQ ID NO: 898)	2,62

En consecuencia, el péptido antigénico (IL13RA2-B; SEQ ID NO: 254) mostró una afinidad de unión considerablemente mayor a HLA-A\*0201 que todos los demás péptidos que se probaron, mientras que el péptido "1A9V", como se describió por Eguchi Junichi y otros, 2006, Identification of interleukin-13 receptor alpha 2 peptide analogues capable of inducing improved antitumor CTL responses. Cancer Research 66(11): 5883-5891, mostró la afinidad más baja de los péptidos probados.

Ejemplo 8: IL13RA2-L tiene mayor afinidad por el alelo HLA-A\*0201.

Este ejemplo proporciona evidencia de que el péptido antigénico como se establece en la SEQ ID NO: 255 (también se denomina en la presente descripción como IL13RA2-L) tiene una afinidad de manera similar por el alelo HLA-A\*0201 que el péptido antigénico como se establece en la SEQ ID NO: 254 (FLPFGFILV, también se denomina en el

presente documento en la presente descripción como IL13RA2-B) - y una mayor afinidad que el péptido humano de referencia correspondiente derivado de IL13RA2 (IL13RA2-H, WLPFGFILI, SEQ ID NO: 691) y otras variantes de secuencia del mismo. En este experimento, el péptido antigénico de la secuencia SEQ ID NO: 255 (IL13RA2-L) se comparó con

- el péptido comparativo "1A9V" (SEQ ID NO: 896), como se describió por Eguchi Junichi y otros, 2006, Identification of interleukin-13 receptor alpha 2 peptide analogues capable of inducing improved antitglioma CTL responses. Cancer Research 66(11): 5883-5891, en el que el triptófano en la posición 1 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por alanina (1A) y la isoleucina en la posición 9 de la SEQ ID NO: 691 se sustituyó por valina (9V);
- el péptido antigénico como se establece en la SEQ ID NO: 254 (IL13RA2-B);
- el péptido humano de referencia correspondiente IL13RA2-H (SEQ ID NO: 691); y
- un control positivo (VIH).

A. Materiales y Métodos

El protocolo experimental, los materiales y los métodos corresponden a los que se describen en el Ejemplo 2, con la única diferencia de que se usaron los (poli)péptidos mencionados anteriormente.

B. Resultados

Se obtuvieron las siguientes afinidades de unión *in vitro*:

Tabla 8.

Péptido	SEQ ID NO	Concentración de péptido que induce el 20 % de la expresión de HLA-A2 (µM)	Afinidad de unión <i>in vitro</i>
IL13RA2-H	691	ND	ND
IL13RA2-B	254	2,9	0,3
IL13RA2-L	255	3,2	0,3
1A9V	896	36,5	3,6

En consecuencia, los péptidos antigénicos (IL13RA2-B; SEQ ID NO: 254 e IL13RA2-L; SEQ ID NO: 255) mostraron una afinidad de unión considerablemente mayor a HLA-A\*0201 que el epítipo humano correspondiente (IL13RA2-H) y el péptido comparativo "1A9V", como se describió por Eguchi Junichi y otros, 2006, Identification of interleukin-13 receptor alpha 2 peptide analogues capable of inducing improved antitglioma CTL responses. Cancer Research 66(11): 5883-5891. En particular, el péptido antigénico IL13RA2-L (SEQ ID NO: 255) muestra una fuerte afinidad de unión a HLA-A\*0201, específicamente, el 69 % de la actividad máxima de unión de VIH pol 589-597 a 100 µM; 96 % a 25mM y 43 % a 6,25 µM. Los resultados también se muestran en la Figura 12.

Ejemplo 9: BIRC5-B1 tiene una afinidad superior al alelo HLA-A\*0201.

Este ejemplo proporciona evidencia de que el péptido antigénico de la invención como se establece en la SEQ ID NO: 32 (también se denomina en la presente descripción como BIRC5-B1) tiene una mayor afinidad que el péptido humano de referencia correspondiente derivado de BIRC5 (BIRC5-H, SEQ ID NO: 593) y una variante de secuencia comparativa del mismo ("2M"; SEQ ID NO: 899). En este experimento, el péptido antigénico de la secuencia SEQ ID NO: 32 (BIRC5-B1) se comparó con

- el péptido "2M" (LMLGEFLKL; SEQ ID NO: 899), en el que la treonina en la posición 2 de la SEQ ID NO: 593 se sustituyó por metionina (2M);
- el péptido humano de referencia BIRC5-H correspondiente (SEQ ID NO: 593); y
- un control positivo (VIH).

A. Materiales y Métodos

El protocolo experimental, los materiales y los métodos corresponden a los que se describen en el Ejemplo 2, con la única diferencia de que se usaron los (poli)péptidos mencionados anteriormente.

B. Resultados

Se obtuvieron las siguientes afinidades de unión *in vitro*:

Tabla 9.

Péptido	SEQ ID NO	Concentración de péptido que induce el 20 % de la expresión de HLA-A2 (µM)	Afinidad de unión <i>in vitro</i>
BIRC5-H	593	95,9	112,82
BIRC5-B1	32	1,24	1,46
2M	899	2,87	3,38
VIH		0,85	1,00

Tabla 10.

Péptido		Concentración del péptido (µM)			
Nombre	SEQ ID NO.	100	10	1	0,1
VIH		100	84,725	22,14	2,405
BIRC5-H	593	20,545	3,515	0	0
BIRC5-B	32	101,845	65,06	17,42	1,07
2M	899	75,22	48,465	8,37	0,76

En resumen, el péptido antigénico de acuerdo con la presente invención (BIRC5-B1; SEQ ID NO: 32) mostró considerablemente mayor afinidad de unión a HLA-A\*0201 *in vitro* que el epítipo humano correspondiente (BIRC5-H) y el péptido comparativo "2M". Los resultados también se muestran en la Figura 13.

**REIVINDICACIONES**

1. Un péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en la SEQ ID NO: 32.
- 5 2. Una nanopartícula cargada con el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1.
3. Una célula cargada con el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1.
4. Un ácido nucleico que codifica el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1.
- 10 5. Una célula huésped o un vector viral que comprende el ácido nucleico de acuerdo con la reivindicación 4.
6. Una composición farmacéutica que comprende
  - 15 - el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1,
  - la nanopartícula de acuerdo con la reivindicación 2, o
  - la célula de acuerdo con la reivindicación 3.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende además un inmunoadyuvante.
- 20 8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el inmunoadyuvante es Montanide.
9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la composición comprende el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1 y un péptido antigénico que consiste de la
- 25 SEQ ID NO: 220.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde la composición comprende el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1 y un péptido antigénico que consiste de la
- 30 SEQ ID NO: 255.
11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde la composición comprende además el péptido UCP2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 859.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9 y 11, en donde la
- 35 composición comprende:
  - el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1;
  - el péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 220; y
  - el péptido UCP2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 859.
- 40 13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 12, en donde la composición comprende:
  - 45 - el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1;
  - el péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 220;
  - el péptido antigénico que consiste de la SEQ ID NO: 255; y
  - el péptido UCP2 de acuerdo con la SEQ ID NO: 859.
- 50 14. Un kit que comprende
  - el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1,
  - la nanopartícula de acuerdo con la reivindicación 2,
  - la célula de acuerdo con la reivindicación 3, y/o
  - la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13.
- 55 15. El kit de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el kit comprende un contenedor que contiene uno o más de los péptidos antigénicos y un contenedor distinto que contiene un adyuvante.
- 60 16. Una combinación del péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1 y un péptido antigénico que consiste de una secuencia de aminoácidos como se establece en cualquiera de las SEQ ID NO 220, 1 - 31, 33 - 219, 221 - 580 y 861 - 887.
- 65 17. El péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1,
  - la nanopartícula de acuerdo con la reivindicación 2,
  - la célula de acuerdo con la reivindicación 3,

la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13,  
el kit de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, o  
la combinación de los péptidos antigénicos de acuerdo con la reivindicación 16,  
para su uso en la prevención y/o tratamiento de un cáncer.

5

18. Un multímero de péptido-MHC (pMHC) que comprende el péptido antigénico de acuerdo con la reivindicación 1.

19. Uso *in vitro* del multímero pMHC de acuerdo con la reivindicación 18 para la detección y/o aislamiento de una población de células T que es específica para el multímero pMHC mediante la exploración de poblaciones de células T.

10

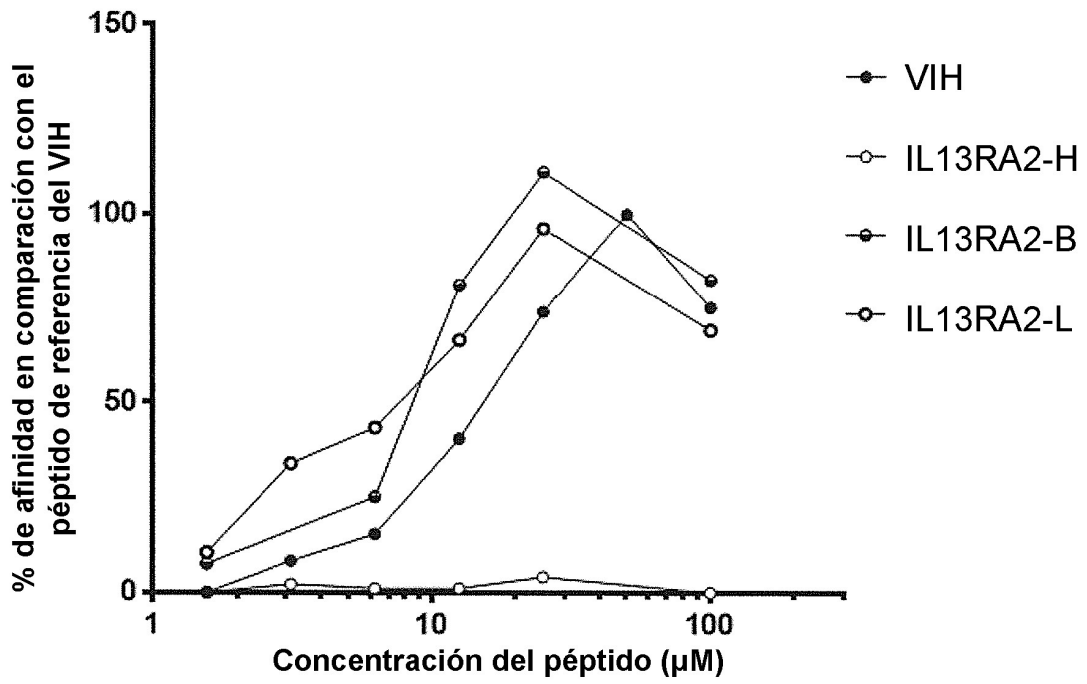


Figura. 1

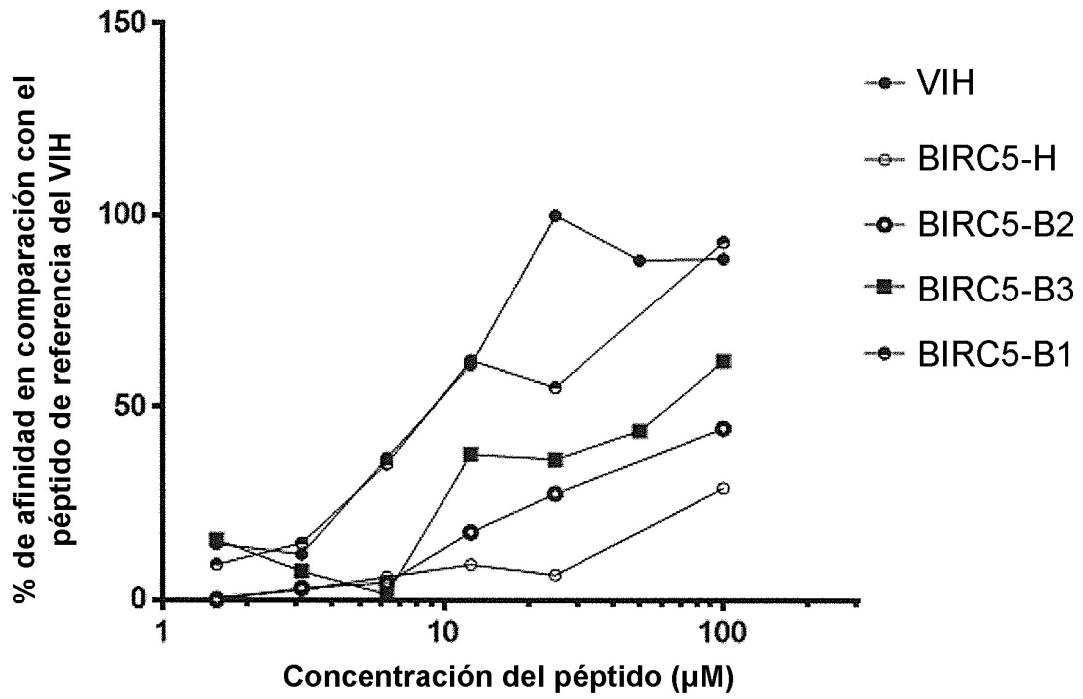
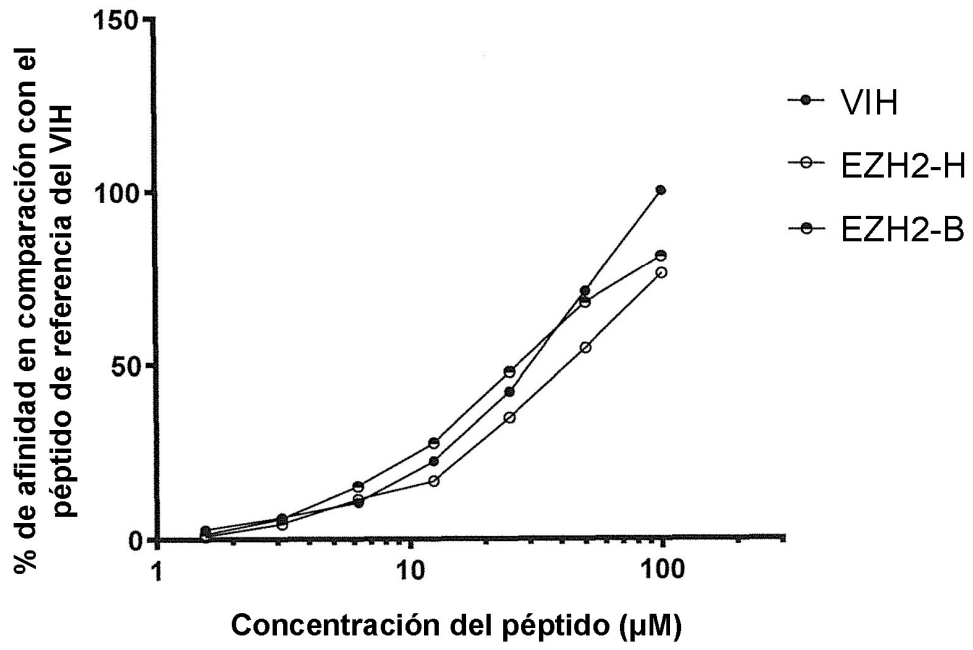


Figura. 2

A



B

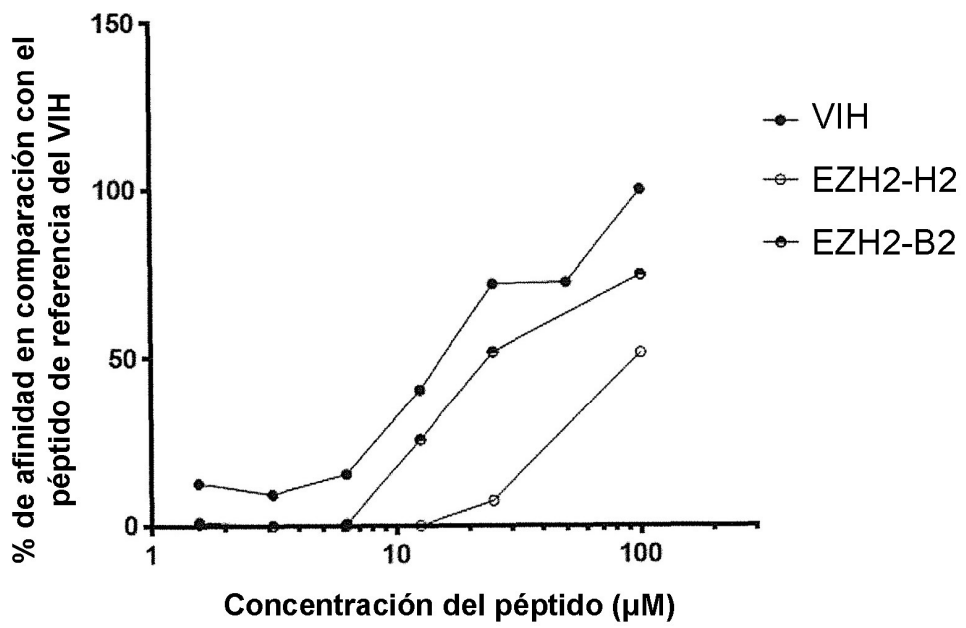
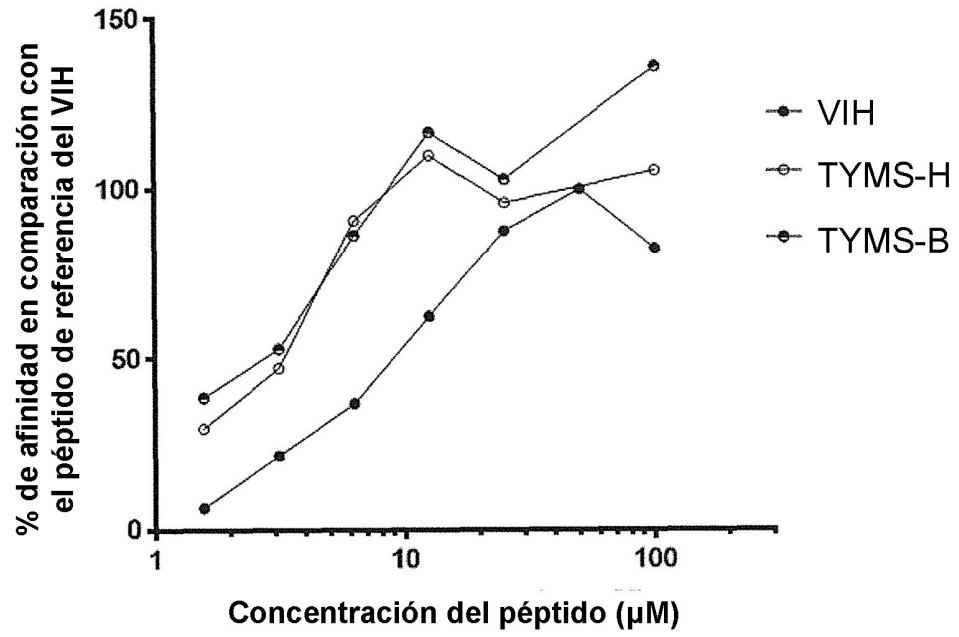


Figura. 3

A



B

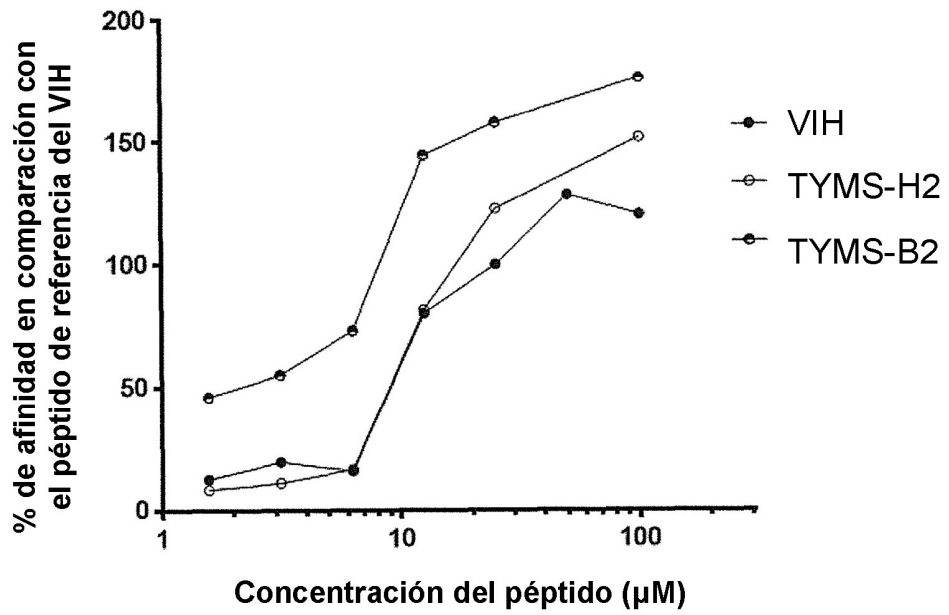
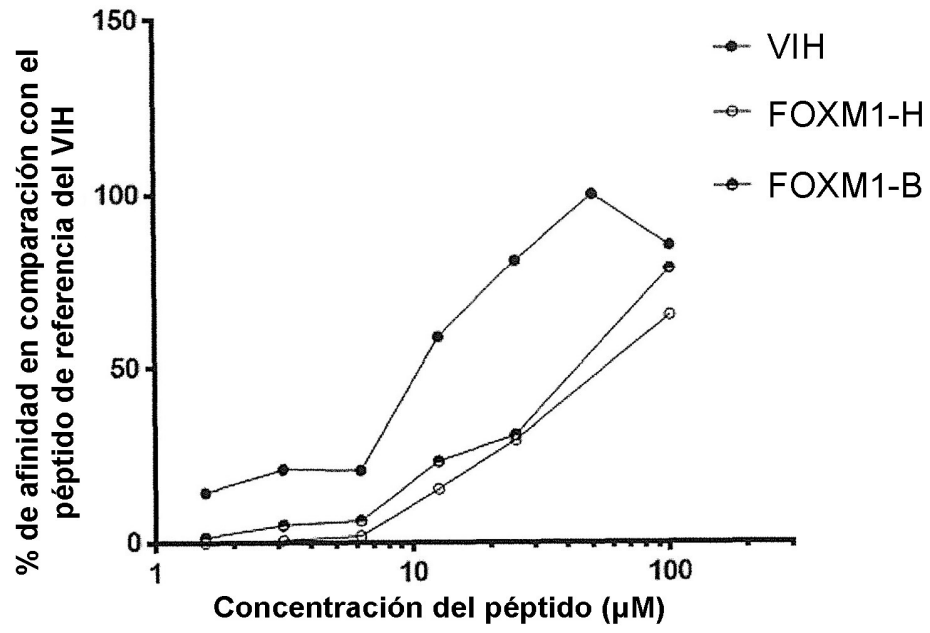


Figura. 4

A



B

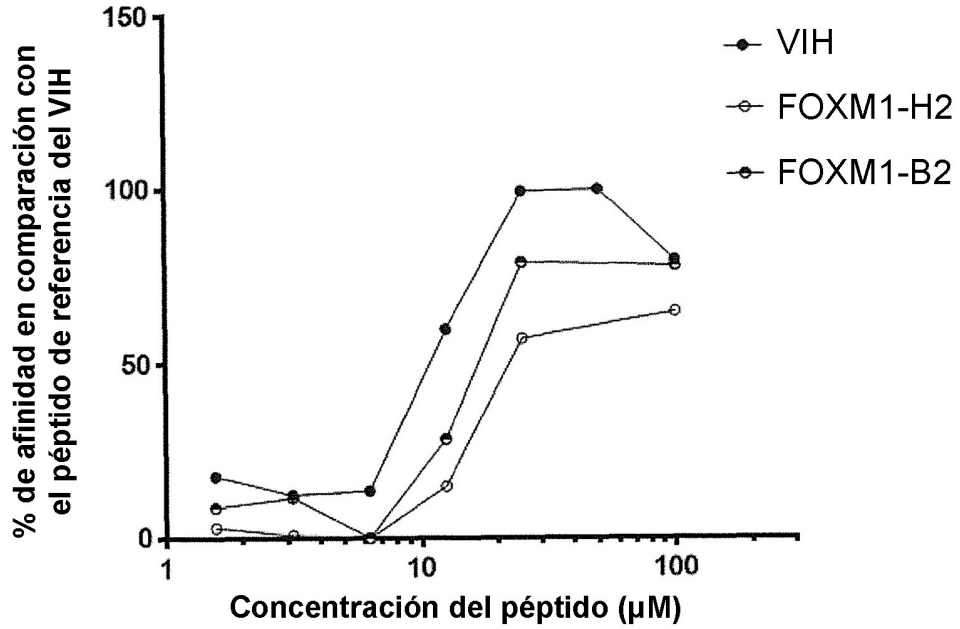


Figura. 5

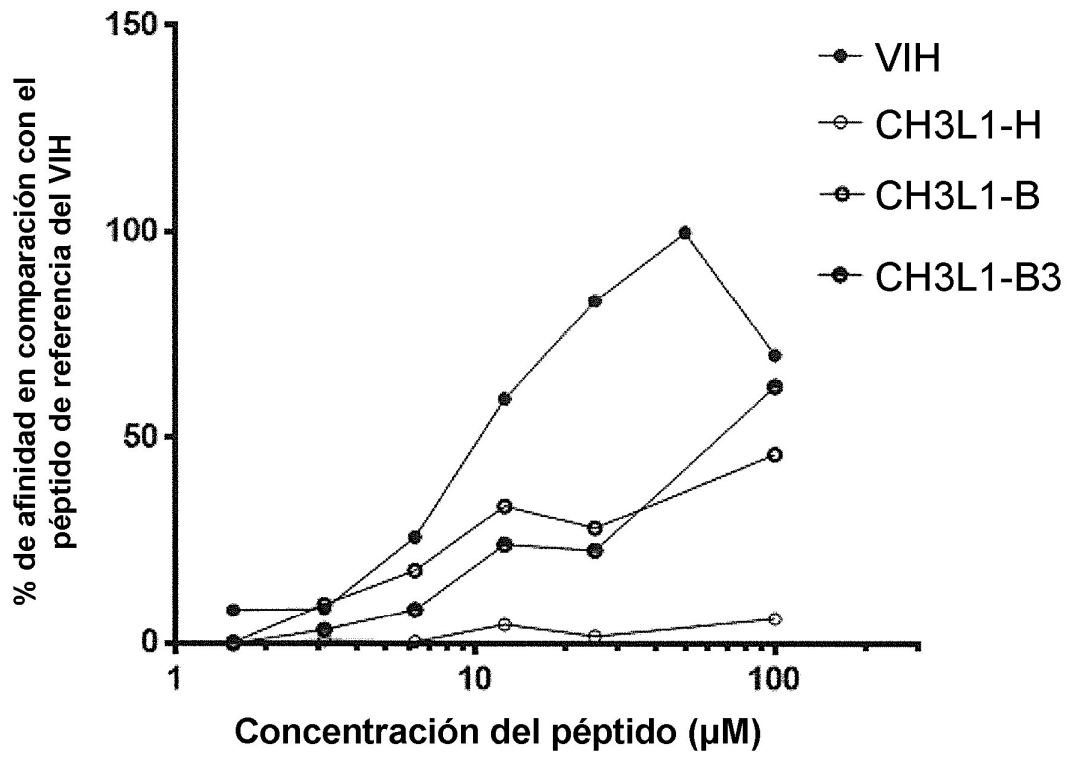


Figura. 6

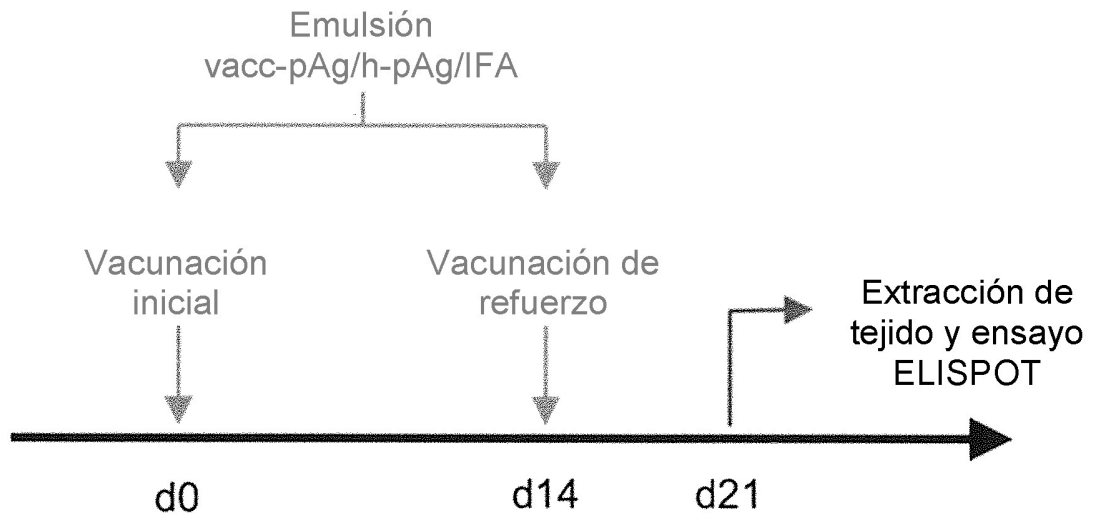


Figura. 7

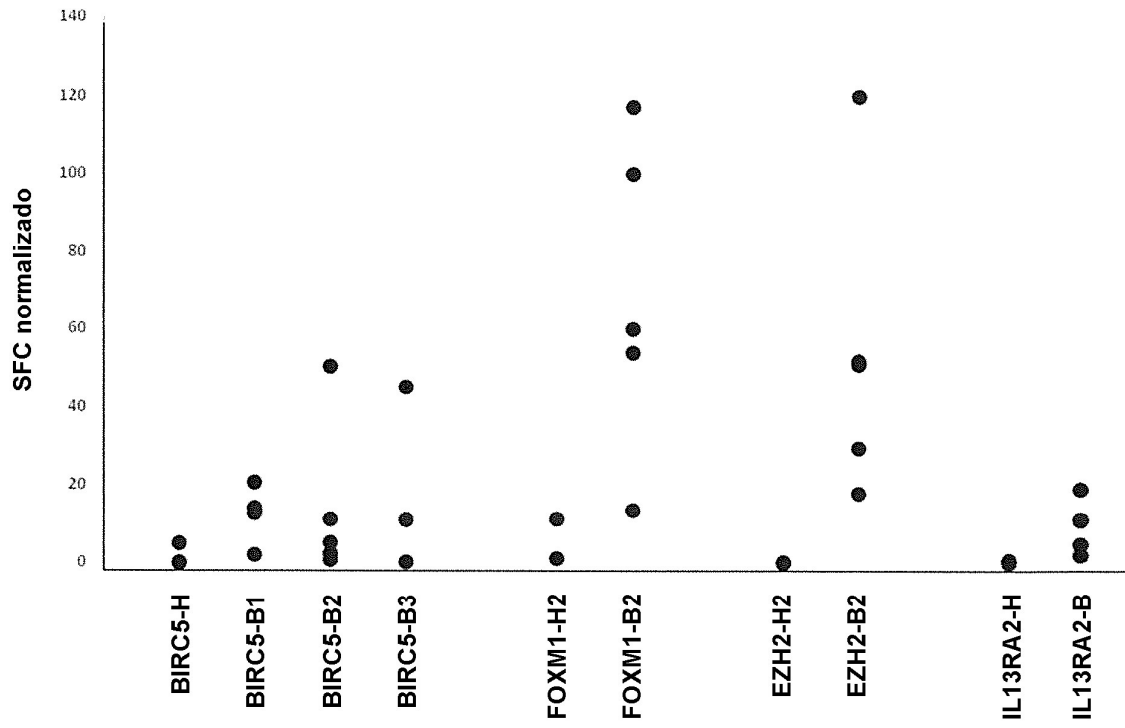


Figura. 8

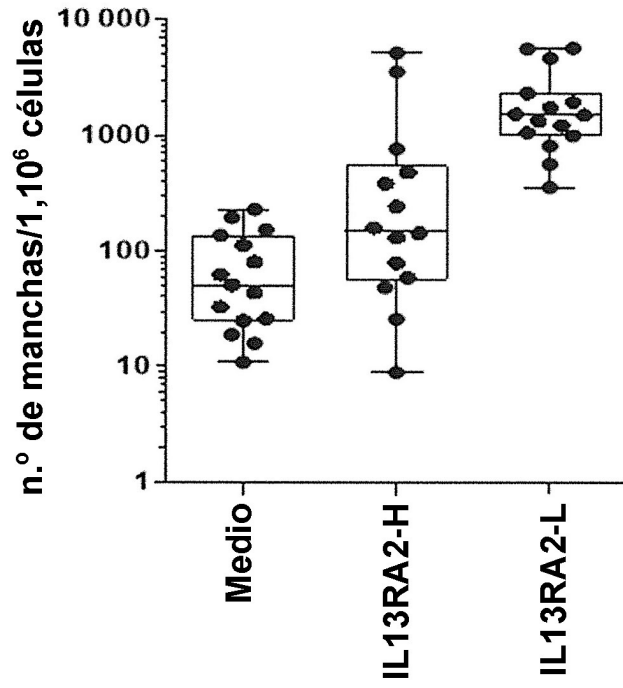


Figura. 9

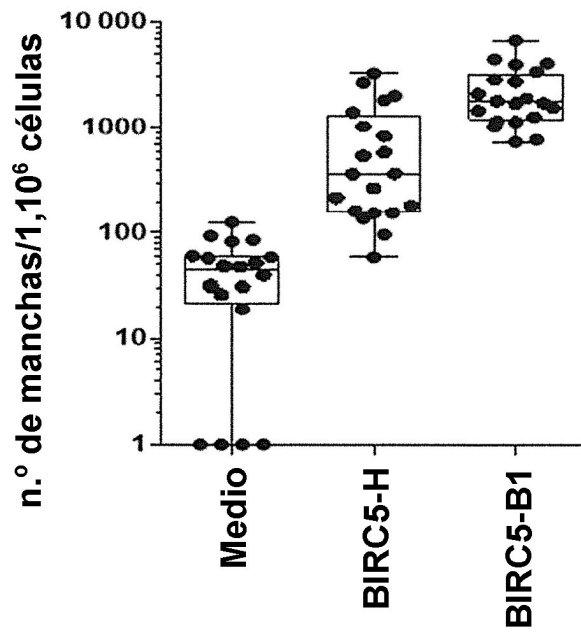


Figura. 10

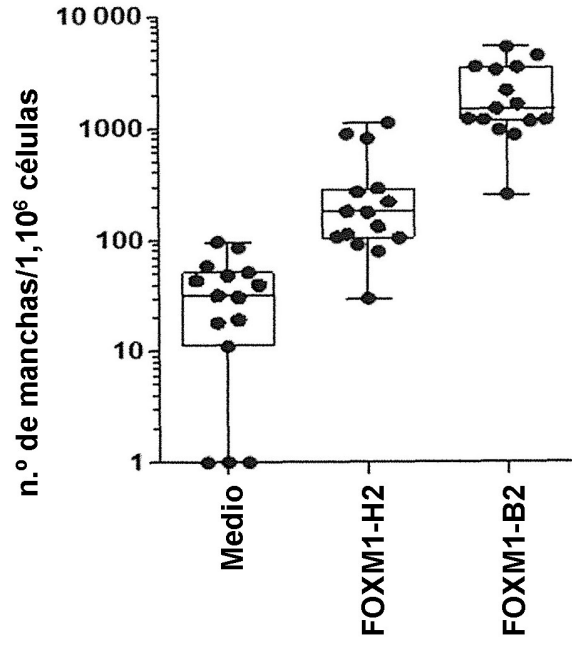


Figura. 11

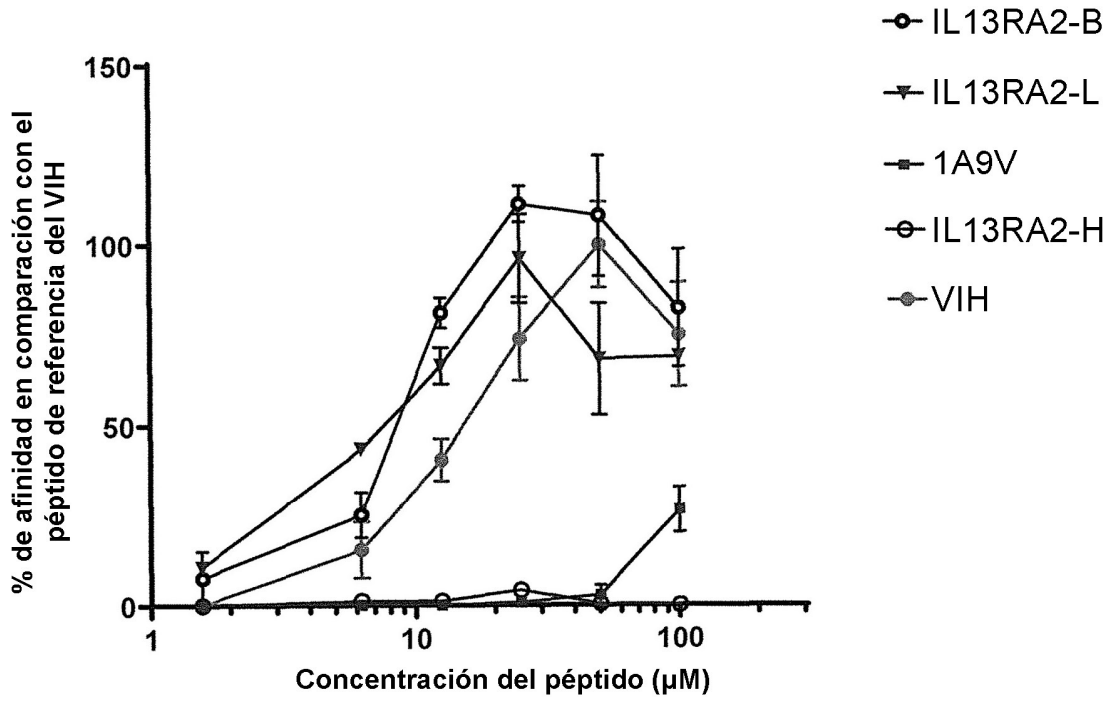


Figura. 12

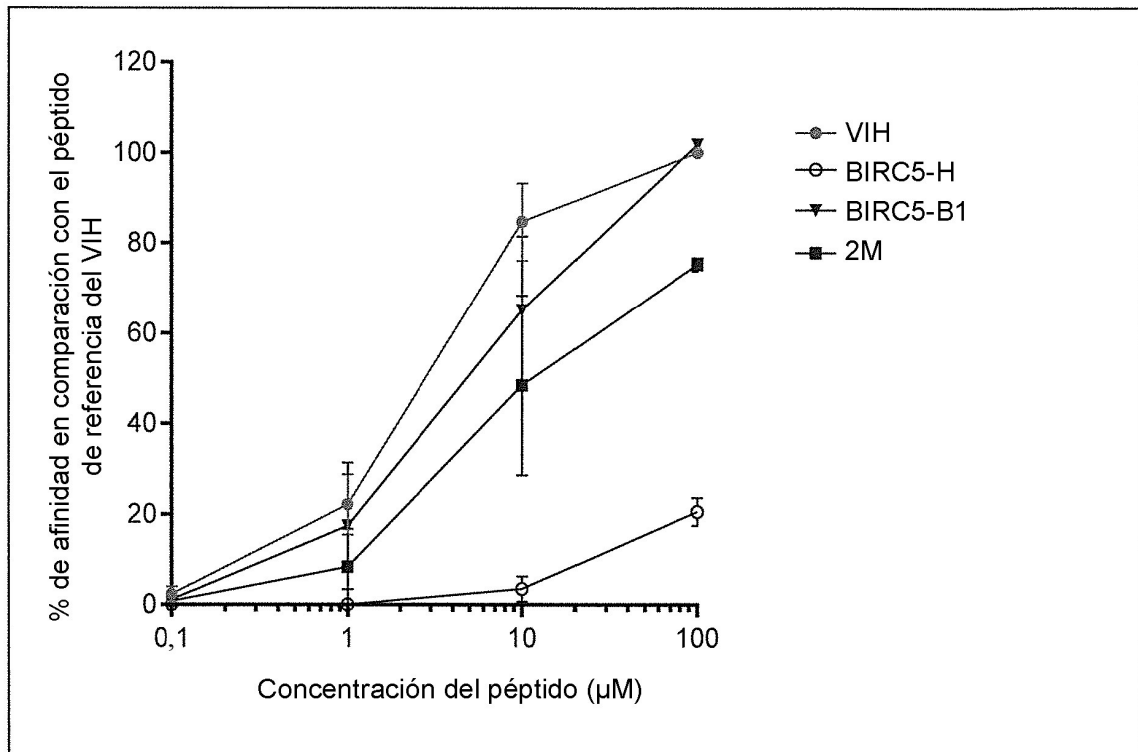


Figura. 13