(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 853 582**

(51) Int. CI.:

A61K 38/38 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.03.2016 PCT/US2016/020510**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2016 WO16144650**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2016 E 16711069 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.11.2020 EP 3265117**

(54) Título: **Moduladores del sistema inmune y composiciones**

(30) Prioridad:

06.03.2015 US 201562129669 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.09.2021

(73) Titular/es:

CANIMGUIDE THERAPEUTICS AB (100.0%)
Scheelevägen 2
223 81 Lund, SE

(72) Inventor/es:

HÅKANSSON, LEIF

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

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

Moduladores del sistema inmune y composiciones

Campo de la invención

Los aspectos de la presente invención se refieren generalmente a composiciones que interaccionan con moléculas, que suprimen el sistema inmune. Más específicamente, los ejemplos descritos en la presente memoria se refieren al descubrimiento, la fabricación y el uso de composiciones que modulan el sistema inmune.

Antecedentes de la invención

El sistema inmune está ajustado de manera precisa para detectar y erradicar moléculas extrañas y, al mismo tiempo, evitar la reactividad excesiva, que podría dar lugar a la destrucción de tejidos normales dando lugar a enfermedades autoinmunes o inflamatorias crónicas. El inicio de una respuesta inmune específica es una cadena de eventos bien orquestada que culmina en la activación de funciones efectoras, tales como la liberación de citoquinas, la producción de anticuerpos específicos y/o la actividad citotóxica celular.

El papel del sistema inmune en el cáncer humano ha sido objeto de debate durante varios años. Ha sido desconcertante, por ejemplo, que no se observe una incidencia incrementada de tumores malignos en animales inmunocomprometidos, tales como los ratones desnudos. Sin embargo, ahora está claro que estos modelos animales en realidad no estaban profundamente inmunocomprometidos, sino que aún podían organizar una reactividad inmune antitumoral significativa. Cuando se estudiaron ratones transgénicos severamente inmunocomprometidos de los genotipos Stat 1 -/-, IFNγR -/- o RAG2 -/-, la incidencia de tumores y la inmunogenicidad de los cánceres que crecían en estos animales apoyaron fuertemente la existencia de una reactividad anticancerosa mediada por inmunidad con la capacidad de controlar el desarrollo del cáncer. Tomando como base estos resultados, se desarrolló el modelo de inmunoedición (Dunn y Schreiber, Immunity, 21:137-148 (2004)).

De manera similar, el modesto incremento en la incidencia de cáncer en pacientes con trasplante alogénico de órganos inmunosuprimidos terapéuticamente parece explicarse por la aparición temprana de inmunosupresión en cánceres epiteliales (Schüle J, et al., Breast Cancer Res Treat. 2002; 74:33-40; Wolfram RM, et al., Int J Cancer. 2000; 88:239-44., Petersen RP, et al., Cancer. 2006; 107:2866-72). La aparición de la regresión tumoral espontánea mediada por inmunidad, la correlación entre los linfocitos que se infiltran en el tumor y el pronóstico, la aparición de anticuerpos y linfocitos T citotóxicos específicos del tumor y la eficacia del tratamiento inmunoestimulador apoyan un papel significativo del sistema inmune en el control o regulación de la progresión del cáncer.

Estas observaciones también son consistentes con los resultados de Clinchy et al. (Clinchy B, et al., Cancer. 2007; 109: 1742-9), que muestran que la desrregulación del sistema inmune en el cáncer, con una capacidad aumentada para producir IL-6, se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal con resección radical. Ni siquiera en el grupo de pacientes de alto riesgo con tumores localmente avanzados, T3N1-2, los pacientes murieron de su cáncer si sus células inmunes presentaban una producción normal de IL-6. De forma similar, Galon et al. (Galon J, et al., Science. 2006; 313: 1960-4, Mlecnik B, et al., J Clin Oncol. 2011, 29: 610-8) han mostrado que los parámetros inmunes de células T se correlacionan fuertemente con el pronóstico en estos pacientes.

La mayoría de los cánceres humanos de diferente origen inducen reactividad antitumoral mediada por inmunidad, pero los mecanismos inmunosupresores que a menudo aparecen en un estadio temprano, comprometen el sistema inmune. La existencia de inmunosupresión regional en ausencia de supresión sistémica (inmunidad concomitante), indica un gradiente sistémico regional de inmunosupresión (Gorelik E., et al., Adv Cancer Res. 1983; 39: 71-120). Por ejemplo, la función de las células inmunes puede verse más afectada cerca del tumor que en la sangre periférica (Vose BM et al., Int J Cancer 1977 20:895-902). Varios factores pueden mediar esta supresión (Menetrier-Caux C, et al., Br J Cancer 1999 79: 119-130., Heimdal JH, et al., Scand J Immunol 2000 51: 271-278., Heimdal JH, et al., Scand J Immunol 2001 53: 162-170), pero no se ha identificado un mecanismo fundamental (Kim R, et al., Cancer Res. 2006 jun 1;66(11):5527-36, Mocellin S, et al., J Immunother 2001 24:392-407). El impacto del medio intratumoral hostil ha sido descrito por varios grupos (Perdrizet GA, et al., J Exp Med. 1990; 171: 1205-20, Yu P, et al., J Exp. Med. 2005 201: 779-91.). La reactividad inmune frente al cáncer puede suprimirse a varios niveles, p. ej., iniciación, reclutamiento de células efectoras al tumor y migración de estas células dentro del tumor y su actividad citotóxica. Los mecanismos efectores presentes en el sitio del tumor también pueden proporcionar un control del cáncer mediado por inmunidad.

Aunque los datos indican que el sistema inmune tiene una gran importancia para el control del cáncer (Dunn GP, et al., Immunity. 2004 21: 137-48., Galon J, et al., Science. 2006 313: 1960-4., Koebel CM, et al., Nature. 2007 450: 903-7, Clinchy B, et al., Cancer. 2007 109: 1742-9, Teng MW, et al., J Leukoc Biol. 2008 84: 988-93), los tumores malignos continúan creciendo y la eficacia de la inmunoterapia es bastante pobre con una tasa de remisión objetiva del 10-20 %. Puede haber varias razones para esta aparente paradoja, p. ej., los tumores evitan el reconocimiento por parte del sistema inmune debido a que los antígenos tumorales son autoantígenos débiles, una mala presentación de antígenos debido a la regulación a la baja de TAP y MHC I y II) o la inducción de tolerancia o inmunosupresión relacionada con el cáncer. El impacto de un medio intratumoral hostil se demuestra por los resultados de experimentos con animales

(Perdrizet GA, et al., J Exp Med. 1990;171: 1205-20., Yu P, et al., J Exp Med. 2005 201:779-91.) y tumores humanos (Gajewski TF, et al., J Immunother. 2006 29:233-40, Whiteside TL, Oncogene. 2008 27:5904-12).

Diferentes tipos de células inmunosupresoras, células T reguladoras, células dendríticas inmaduras (iDC), macrófagos asociados a tumores (TAM) y células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), pueden funcionar sustancialmente en la inmunosupresión relacionada con el cáncer. El equilibrio inmune generalmente está sesgado hacia una dominancia de Th2 caracterizada por citoquinas, tales como IL-4, IL-10 y PGE2. Además, otros mecanismos inmunosupresores, tales como los factores de bloqueo del suero, los complejos inmunes circulantes, la producción aumentada de IL-IRa y la actividad proteolítica intratumoral aumentada pueden funcionar en la inmunosupresión relacionada con el cáncer.

Mientras se investigaban los mecanismos para la inducción de interleuquina-6 (IL-6) en pacientes con cáncer, se encontraron secuencias de péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina sérica (véanse, p. ej., las Patentes de EE. UU. No. 7.960.126; 8.110.347; y 8.110.347; así como la Publicación de EE. UU. No. 2010/0323370. La interleuquina-2 (IL-2) desempeña un papel importante en el inicio y activación de la respuesta inmune y su capacidad para inducir células asesinas activadas por linfoquinas (células LAK), proliferación de células T y citotoxicidad. Varios informes han mostrado que las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con cáncer tienen una capacidad disminuida para sintetizar (Wanebo HJ, et al., Cancer. 1986 57:656-62, Mantovani, G., et al., Diagn. Clin. Immunol. 1987 5: 104-111, Lauerova L, et al., Neoplasma 1999 46: 141-149) y responder a IL-2 (Tsubono M, et al., J Clin Lab Immunol 1990 33:107-115, Pellegrini P, et al., Cancer Immunol Immunother 1996 42:1-8). Los productos solubles de explantes tumorales o suero de pacientes con cáncer pueden inhibir la producción de citoquinas, inhibir la expresión del receptor de IL-2 (Botti C, et al., Intl J Biol Markers 1998 13: 51-69, Lauerova L, et al., Neoplasma 1999 46: 141-149) y/o reducir la capacidad proliferativa en linfocitos T normales (Botti C, et al., Intl J Biol Markers 1998 13: 51-69).

Las integrinas son una superfamilia de glicoproteínas transmembrana, que se encuentran predominantemente en los leucocitos que median las interacciones célula-célula y célula sustrato. Las integrinas también desempeñan un papel importante en la regulación inmune, y en particular αLβ2, (molécula asociada a la función leucocitaria-1, LFA-1) es de vital importancia para el inicio y regulación de una respuesta inmune, el reclutamiento y la migración de células inflamatorias a tejidos y la actividad citotóxica de los linfocitos (Hogg N, et al., J Cell Sci. 2003 116:4695-705, Giblin PA, et al., Curr Pharm Des. 2006 12:2771-95, Evans R, et al., Cell Sci. 2009 122:215-25). Además, LFA-1 está implicada en la respuesta proliferativa a la interleuquina-2 (Vyth-Dreese FA, Eur J Immunol. 1993 12: 3292-9) y algunos fragmentos de la albúmina se unen a LFA-1 y/o al receptor de IL-2 modulando de esta manera las propiedades funcionales mediadas a través de estos receptores, incluyendo la proliferación de células inmunes (véase la Publicación de EE. UU. No. 2011/0262470). A pesar de estos avances, es manifiesta la necesidad de más composiciones para modular el sistema inmune, especialmente en individuos que tienen un sistema inmune comprometido y/o cáncer.

Breve resumen de la invención

La presente invención se define por las reivindicaciones. En el aspecto más amplio, la presente invención proporciona una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62) para su uso en la inhibición del cáncer metastásico en un sujeto que se ha identificado que tiene cáncer metastásico (reivindicación 1). Con las reivindicaciones dependientes se proporcionan realizaciones adicionales. En la presente memoria se describen varios ejemplos (denominados Alternativas):

En la Alternativa 1, se describe un método para tratar, inhibir o mejorar un cáncer, tal como se proporciona un cáncer metastásico, comprendiendo el cáncer un primer tumor y un segundo tumor en un sujeto. El método puede comprender administrar una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62) al sujeto, en el que (a) la composición se administra intratumoralmente o peritumoralmente al primer tumor, pero no al segundo tumor, o (b) la composición se administra a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral al primer tumor o al segundo tumor, tal como sistémicamente, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor y mejorando, inhibiendo o eliminando el segundo tumor.

La Alternativa 2 describe el método de la Alternativa 1, en la que el primer tumor comprende un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un cáncer de colon, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma, y en donde el segundo tumor es un tipo de tumor igual o diferente que el primer tumor.

La Alternativa 3 describe el método de la Alternativa 2, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto maligno).

La Alternativa 4 describe el método de la Alternativa 3, en la que el carcinoma mucinoso comprende un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias.

La Alternativa 5 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-4, en la que, en donde el segundo tumor es el mismo tipo de tumor que el primer tumor.

La Alternativa 6 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-4, en la que el segundo tumor es un tipo de tumor diferente que el primer tumor.

La Alternativa 7 describe el método de la Alternativa 6, en la que el segundo tumor comprende un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un cáncer de colon, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma.

La Alternativa 8 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-7, en la que el primer tumor es un tumor primario y el segundo tumor comprende un tumor tumoral metastásico.

La Alternativa 9 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-7, en la que el primer tumor es un tumor metastásico y el segundo tumor es un tumor metastásico.

La Alternativa 10 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-7, en la que en donde el primer tumor es un tumor primario y el segundo tumor es un tumor primario.

La Alternativa 11 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-10, en la que (a) dicha composición se administra intratumoralmente o peritumoralmente al primer tumor, pero no al segundo tumor.

La Alternativa 12 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-10, en la que (b) dicha composición se administra a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral al primer tumor o al segundo tumor.

La Alternativa 13 describe el método de la Alternativa 12, en la que dicha composición se administra sistémicamente al sujeto.

La Alternativa 14 describe el método de la Alternativa 13, en la que dicha administración sistémica comprende la administración enteral o la administración parenteral.

La Alternativa 15 describe el método de la Alternativa 13, en la que dicha administración sistémica comprende al menos una de administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

La Alternativa 16 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-15, en la que la administración induce además cambios regresivos en el primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 17 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-16, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 18 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-17, en la que la administración induce además la erradicación de las células del primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 19 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-18, en la que la administración induce además la erradicación del primer tumor, eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 20 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-19, en la que la administración induce además cambios regresivos en el segundo tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 21 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-20, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el segundo tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 22 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-21, en la que la administración induce además la erradicación de las células del segundo tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 23 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-22, en la que la administración induce además la erradicación del segundo tumor, eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 24 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-23, en la que el péptido aislado se administra al sujeto a una dosis de al menos aproximadamente 1 ng/kg.

La Alternativa 25 describe un método para mejorar, inhibir o tratar un cáncer que comprende administrar un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62) a un sujeto que tiene un primer tumor, en donde dicho péptido aislado se administra a un sitio en el sujeto distinto del primer tumor, pero no se administra intratumoralmente al primer tumor y no se administra peritumoralmente al primer tumor, mejorando o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 26 describe el método de la Alternativa 25, en la que el sujeto comprende además un segundo tumor en una localización diferente a la del primer tumor y diferente del sitio de administración, y en donde dicho segundo tumor se mejora, inhibe o elimina adicionalmente.

La Alternativa 27 describe el método de la Alternativa 25, en la que el sujeto comprende además un segundo tumor en una localización diferente a la del primer tumor, en donde dicho segundo tumor comprende el sitio de administración, y en donde dicho segundo tumor se mejora, inhibe o elimina adicionalmente.

La Alternativa 28 describe el método de la Alternativa 25, en la que el péptido aislado se administra intratumoralmente o peritumoralmente al segundo tumor.

La Alternativa 28 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 26-28, en la que dicho sujeto tiene cáncer metastásico, comprendiendo dicho cáncer metastásico dichos primeros y segundos tumores, y en donde dicho cáncer metastásico se mejora, inhibe o elimina.

La Alternativa 30 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 25-27 o 29, en la que dicho péptido aislado se administra sistémicamente al sujeto.

La Alternativa 31 describe el método de la Alternativa 30, en la que dicha administración sistémica comprende la administración enteral o la administración parenteral.

La Alternativa 32 describe el método de la Alternativa 60, en la que dicha administración sistémica comprende al menos una de administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

La Alternativa 33 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 25-32, en la que la administración induce además cambios regresivos en el primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 34 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 25-33, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 35 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 25-34, en la que la administración induce además la erradicación de las células del primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 36 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 25-35, en la que la administración induce además la erradicación del primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 37 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 26-36, en la que la administración induce además cambios regresivos en el segundo tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 38 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 26-37, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el segundo tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 39 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 26-38, en la que la administración induce además la erradicación de las células del segundo tumor, eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 40 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 26-39, en la que la administración induce además la erradicación del segundo tumor, eliminando de esta manera el segundo tumor.

La Alternativa 41 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 42 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 20 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 43 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 44 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62).

La Alternativa 45 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 46 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 47 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-42, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 48 describe el método de una cualquiera de las Alternativas 1-40, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 49 describe un péptido aislado para su uso en el tratamiento, inhibición o mejora de un cáncer, tal como cáncer metastásico, comprendiendo dicho cáncer un primer tumor y un tumor metastásico en un sujeto, comprendiendo dicho aislado y dicho uso: (a) administración intratumoral o administración peritumoral del péptido aislado al primer tumor, pero no al tumor metastásico; o (b) administración del péptido aislado a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral al primer tumor o al tumor metastásico, tal como sistémicamente, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor, y mejorando o eliminando el tumor metastásico.

La Alternativa 50 describe el péptido aislado para su uso según la Alternativa 49, en la que el primer tumor comprende un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un cáncer de colon, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma, y en donde el tumor metastásico es un tipo de tumor igual o diferente que el primer tumor.

La Alternativa 51 describe el péptido aislado para su uso según la Alternativa 50, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto maligno), o en donde el tumor mamario comprende un carcinoma mucinoso que comprende un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias.

La Alternativa 52 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-51, en la que el tumor metastásico es el mismo tipo de tumor que el primer tumor.

La Alternativa 53 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-51, en la que el tumor metastásico es un tipo de tumor diferente que el primer tumor.

La Alternativa 54 describe el péptido aislado para su uso según la Alternativa 50, en la que el tumor metastásico comprende un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma.

La Alternativa 55 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-54, en la que dicho uso comprende administrar dicha composición intratumoralmente o peritumoralmente al primer tumor.

La Alternativa 56 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-54, en la que dicho uso comprende administrar la composición a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral al primer tumor o al tumor metastásico.

La Alternativa 57 describe el péptido aislado para uso según una cualquiera de las Alternativas 49-56, en la que dicho péptido aislado se administra sistémicamente al sujeto.

La Alternativa 58 describe el péptido aislado para su uso según la Alternativa 57, en la que dicha composición se administra sistémicamente mediante al menos una de administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

La Alternativa 59 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-58, en la que la administración induce además cambios regresivos en el primer tumor, mejorando o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 60 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-59, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 61 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-60, en la que la administración induce además la erradicación de las células del primer tumor, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 62 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-61, en la que la administración induce además la erradicación del primer tumor, eliminando de esta manera el primer tumor.

La Alternativa 63 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-62, en la que la administración induce además cambios regresivos en el tumor metastásico, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el tumor metastásico.

La Alternativa 64 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-63, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el tumor metastásico, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el tumor metastásico.

La Alternativa 65 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-64, en la que la administración induce además la erradicación de las células del tumor metastásico, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el tumor metastásico.

La Alternativa 66 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-65, en la que la administración induce además la erradicación del tumor metastásico, eliminando de esta manera el tumor metastásico.

La Alternativa 67 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-66, en la que el primer tumor es un tumor primario.

La Alternativa 68 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-66, en la que el primer tumor es otro tumor metastásico.

La Alternativa 69 describe el péptido aislado para uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 70 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 20 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 71 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 72 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62).

La Alternativa 73 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-70, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 74 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 75 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-70, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 76 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-68, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 77 describe el péptido aislado para su uso según una cualquiera de las Alternativas 49-76, en la que la composición es para su uso en la administración del péptido aislado al sujeto a una dosis de al menos aproximadamente 1 ng/kg.

La Alternativa 78 describe una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62) y un soporte, tal como una nanopartícula, en la que el péptido aislado está inmovilizado en la nanopartícula.

La Alternativa 79 describe la composición de la Alternativa 78, en la que el soporte comprende la nanopartícula.

La Alternativa 80 describe la composición de la Alternativa 78, en la que el soporte comprende la nanopartícula que comprende al menos uno de: un polímero (tal como PLGA, glicerol, quitosán, ADN, un hidrogel o una acrilamida), un dendrímero (tal como PAMAM), un punto cuántico (tal como CdSe, CuInSe o CdTe), una nanopartícula de oro (tal como una esfera, varilla o cubierta), una nanopartícula de sílice (tal como una esfera, una cubierta o una estructura mesoporosa), una partícula magnética (tal como un óxido de hierro, un material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal), un material a base de carbono (tal como un nanotubo de carbono, un buckminsterfullereno, un grafeno o un carbón activado), un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido (tal como una albúmina o un fragmento de albúmina) o un lípido.

La Alternativa 81 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 82 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 20 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 83 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 84 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62).

La Alternativa 85 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-82, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 86 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

La Alternativa 87 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-82, en la que dicho péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 88 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-80, en la que dicho péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

La Alternativa 89 describe la composición de una cualquiera de las Alternativas 78-88 para su uso en el tratamiento, inhibición o mejora de un cáncer, tal como cáncer metastásico, comprendiendo dicho cáncer un primer tumor y un tumor metastásico en un sujeto, en la que el uso comprende: (a) administración intratumoral o administración peritumoral de la composición al primer tumor, pero no al tumor metastásico; o (b) la administración de la composición a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral del primer tumor o el tumor metastásico, tal como sistémicamente, mejorando, inhibiendo o eliminando de esta manera el primer tumor, y mejorando o eliminando el tumor metastásico.

La Alternativa 90 describe la composición para su uso según la Alternativa 89, en la que el primer tumor comprende un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un cáncer de colon, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma, y en donde el tumor metastásico es un tipo de tumor igual o diferente que el primer tumor.

La Alternativa 91 describe la composición para su uso según la Alternativa 90, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto maligno), o en donde el tumor mamario comprende un carcinoma mucinoso que comprende un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias.

La Alternativa 92 describe la composición para su uso según una cualquiera de las Alternativas 89-91, en la que el tumor metastásico es el mismo tipo de tumor que el primer tumor.

La Alternativa 93 describe la composición para su uso según una cualquiera de las Alternativas 89-91, en la que el tumor metastásico es un tipo de tumor diferente que el primer tumor.

La Alternativa 94 describe la composición para su uso según la Alternativa 93, en la que el tumor metastásico comprende un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma.

La Alternativa 95 describe la composición para su uso según una cualquiera de las Alternativas 89-94, en la que dicho uso comprende administrar dicha composición intratumoralmente o peritumoralmente al primer tumor.

La Alternativa 96 describe la composición para su uso según una cualquiera de las Alternativas 89-94, en la que dicho uso comprende administrar la composición a un sitio en el sujeto que no es intratumoral ni peritumoral al primer tumor o al tumor metastásico.

La Alternativa 97 describe la composición para su uso según la Alternativa 96, en la que dicha composición se administra sistémicamente al sujeto.

La Alternativa 98 describe la composición para su uso según la Alternativa 97, en la que dicha composición se administra sistémicamente mediante al menos una de administración subcutánea, intravenosa, intraperitoneal o intramuscular.

Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** ilustra la tinción inmunohistoquímica de metástasis de un melanoma maligno usando anticuerpos de conejo purificados por afinidad dirigidos al epítopo de P3028.

La **Figura 2** ilustra la transferencia Western realizada en extractos tumorales usando anticuerpos dirigidos frente a la estructura de 3028.

La **Figura 3** ilustra el ELISA en sándwich que detecta albúmina exponiendo el epítopo de P3028 en suero; competición con el péptido P3028.

La **Figura 4** ilustra la proliferación inducida por IL-2 por PBMC de muestras de control sanas y células inmunes humanas (PBMC) de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) cultivadas en sueros autólogos al 10 %.

La **Figura 5** ilustra un análisis de Kaplan Meyer de pacientes con carcinoma de células renales según la respuesta proliferativa a IL-2.

La **Figura 6** ilustra el análisis del efecto de cuatro péptidos diferentes sobre la proliferación inducida por IL-2 de PBMC de muestras de control sanas.

La **Figura 7** ilustra la inhibición de la respuesta proliferativa a IL-2 por P3028 en el modelo humano *ex vivo* usando PBMC de pacientes con cáncer.

La **Figura 8** ilustra el efecto de P3028 sobre la proliferación de linfocitos estimulada por TCR de PBMC de cuatro personas sanas.

Las **Figuras 9A-9B** ilustran el efecto de los péptidos de albúmina sobre la citotoxicidad de las células NK. La **Figura 9A** representa los efectos de K5 y K6. La **Figura 9B** representa los efectos de K12 y K13.

La **Figura 10** ilustra el efecto de P3028 sobre la diseminación en leucocitos de sangre periférica.

La **Figura 11** ilustra el efecto de P3028 sobre la migración de las PBMC estudiada usando la técnica de la cámara de Boyden.

La **Figura 12** ilustra el efecto de las partes C (3218) y N-terminal (3325) de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 en comparación con el efecto de P3028 de longitud completa.

La **Figura 13** ilustra que el efecto inhibidor de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 no se neutraliza por las partes C (3218) y N-terminal (3325) de P3028 solas o en combinación.

La **Figura 14** ilustra la inhibición de la unión del anticuerpo anti-LFA-1 dirigido a CD11a mediante la incubación de PBMC normales con sueros de pacientes.

La **Figura 15** ilustra la inhibición de la unión de un mAb anti-LFA-1 a células sanguíneas mononucleares por P3028.

La **Figura 16** ilustra la tinción de LFA-1 en PBMC de una muestra de control sana (A) y un paciente con cáncer antes (B) y después (C) del tratamiento con un anticuerpo dirigido frente al inhibidor P3028.

La **Figura 17** ilustra que la tinción de células sanguíneas mononucleares por un anticuerpo anti-LFA-1 (A) se bloquea por P3028 (B) o suero de paciente con cáncer (C).

Las **Figuras 18A** y **18B** ilustran el análisis por ELISA que muestra la unión de IL-2 biotinilada a rhuIL-2R. La **Figura 18B** es una imagen mejorada por contraste de la **Figura 18A,** con el fin de representar los datos de unión para IL-2 no biotinilada (triángulos;

La **Figura 19** ilustra la cadena α del receptor de IL-2 (CD25) que se une a P3028 (A) en el sitio de unión de IL-2 (B).

La **Figura 20** ilustra que antisueros de conejos inmunizados con P3028 se unen a P3028.

La **Figura 21** ilustra la inhibición de la unión del suero L anti 3028 de conejo a los pocillos recubiertos con P3028 en un ELISA por péptidos de albúmina.

La **Figura 22** ilustra el efecto de los anticuerpos purificados por afinidad dirigidos frente a P3028 sobre la respuesta proliferativa a IL-2 de PBMC de pacientes con cáncer inmunosuprimidos (**Figura 22A**) y muestras de control normales (**Figura 22B**).

La **Figura 23** ilustra la identificación de inhibidores de P3028 en disolución. Sobre la base de análisis previos, se sintetizaron en un chip ligantes potenciales de P3028. La **Figura 23A** ilustra los resultados de los ensayos 1-14. La **Figura 23B** ilustra los resultados de los ensayos 15-28. Las **Figuras 23A** y **23B** representan los lados izquierdo y derecho, respectivamente, de un solo gráfico que fue ampliado para mostrar el texto con mayor claridad. El eje Y se ha reproducido en la **Figura 23B** como referencia.

La **Figura 24** ilustra la actividad estimuladora de P28R sobre la respuesta proliferativa suprimida a IL-2. Las **Figuras 24A, 24B, 24C** y **24D** ilustran respectivamente la actividad estimuladora de cuatro pacientes con cáncer diferentes.

La **Figura 25** ilustra la unión de P28R biotinilado a un tumor de cáncer de mama congelado fresco.

La **Figura 26** ilustra tejido de cáncer de mama incubado con tampón (**Figura 26A**) o P28R (**Figura 26B**) teñido con un anticuerpo dirigido frente a LFA-1.

La **Figura 27** ilustra las puntuaciones de rampo para la unión de P3028 a péptidos que tienen sustituciones de un solo aminoácido de cada posición de P28R.

La **Figura 28** ilustra sustituciones de un solo aminoácido del péptido P28R que tiene puntuaciones de rampo superiores a 500.

La **Figura 29** ilustra las puntuaciones de rampo para la unión de P3028 a P28R y truncamientos N-terminales y/o C-terminales del péptido P28R.

La **Figura 30** ilustra las puntuaciones de rampo para la unión de P3028 a mutantes de deleción interna y mutantes de sustitución de un solo aminoácido del péptido P28R. Las **Figuras 30A** y **30B** representan los lados izquierdo y derecho, respectivamente, de un solo gráfico que se amplió para mostrar el texto con mayor claridad. Como referencia, el eje Y se ha reproducido en la **Figura 30B.**

La **Figura 31** ilustra interacciones electrostáticas favorables e interacciones hidrófobas entre el péptido 3028 y el péptido KKL15.

La **Figura 32** ilustra alineamientos de péptidos cíclicos identificados como que se unen a P3028 en experimentos de barrido posicional (**SEQ ID NO: 265-267**) y péptidos lineales identificados como que se unen a P3028 (**SEQ ID NO: 2** y **268-293**).

Las **Figuras 33A** y **33B** ilustran los efectos de diversas concentraciones de péptido P28R sobre la biorreducción de MTS en (**Figura 33A**) PBMC de muestras de control sanas y (**Figura 33B**) PBMC de pacientes con cáncer.

La **Figura 34** ilustra el efecto de P28R (también conocido como "SCF 28R") (N = 9) y P27 (también conocido como "SCF 27") (N = 8) sobre PBMC de pacientes con cáncer, mediciones de MTS, día 7.

La **Figura 35** ilustra la respuesta a IL-2 en células de pacientes con cáncer, medida por incorporación de BrdU.

La **Figura 36** ilustra el efecto de P28R (también conocido como "P28") sobre la proliferación inducida por IL-2 en células de (**Figura 36A**) altos respondedores y (**Figura 36B**) bajos respondedores.

La **Figura 37** ilustra el efecto de P28R (también conocido como "SCF 28R") y P27 (también conocido como "SCF 27") sobre la estimulación con IL-2 de PBMC de pacientes con cáncer, basada en la incorporación de BrdU.

La **Figura 38** ilustra el efecto de P28R (también conocido como "SCF 28R") y P27 (también conocido como "SCF 27") sobre la proliferación inducida por IL-2 basada en la incorporación de BrdU (**Figuras 38A, 38C**) y la incorporación de MTS (**Figuras 38B, 38D**). Se muestran células de dos pacientes diferentes, (**Figuras 38A, 38B**) y (**Figuras 38C, 38D**), respectivamente.

La **Figura 39** ilustra ensayos de manchas inmunoabsorbentes ligados a enzimas de células con (fila inferior) y sin (fila superior) péptido P3028.

La **Figura 40** ilustra datos de ensayos de manchas inmunoabsorbentes ligados a enzimas de células con y sin péptido P3028.

La **Figura 41** es una serie de gráficos que ilustran los efectos de péptidos modificados sobre la activación de PBMC de una persona de control sana. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 24 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %. La activación se determina como porcentaje de células con marcador CD69 aumentado usando citometría de flujo. La **Figura 41A** ilustra los resultados de dos experimentos (410 y 412) realizados para cada péptido. La **Figura 41B** ilustra los resultados de dos experimentos (414 y 416) realizados para cada péptido.

La **Figura 42** es una serie de gráficos que ilustran los efectos del péptido P28R de longitud completa y la secuencia central de 6 aminoácidos (32230, FFVKLS, SEQ ID NO: 62) en medio de cultivo que contiene suero humano AB normal. La activación se determina como porcentaje de células con marcador CD69 o CD71 aumentado usando citometría de flujo. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 24 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %. La **Figura 42A** ilustra los resultados de dos experimentos (420 y 422) realizados para cada péptido. La **Figura 42B** ilustra los resultados de dos experimentos (424 y 426) realizados para cada péptido.

La **Figura 43** es un gráfico que ilustra una comparación del péptido P28R de longitud completa y la secuencia central de 6 aminoácidos (32230, FFVKLS, SEQ ID NO: 62) en un medio de cultivo que contiene sueros de dos pacientes con cáncer diferentes ("suero ca humano 1" **430** y ("suero ca humano 2" **432**).

La **Figura 44** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran el tratamiento con P28R del cáncer de próstata humano, PC3, en un modelo de xenoinjerto en ratones desnudos. Se inyectó intratumoralmente al tumor P28R (**Figura 44A**) y solo el disolvente del fármaco (**Figura 44B**). Se representan la tinción para Caspasa 3 440 (que demuestra la inducción de apoptosis) y una ausencia de tinción **442**.

La **Figura 45** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran el tratamiento intratumoral del melanoma B16 con P28R. El infiltrado inflamatorio se demostró después de 3 días de tratamiento usando un anticuerpo policlonal de conejo dirigido frente a CD45 (**Figura 45A**), y las secciones de control se incubaron con IgG de conejo a la misma concentración (**Figura 45B**). Se representan la tinción **450** y la ausencia de tinción **452**.

La **Figura 46** es una serie de gráficos que ilustran el efecto de péptidos modificados sobre la activación de PBMC de una persona de control sana. La activación se determina como porcentaje de células con marcador CD69 (**Figura 46A**, que muestra los resultados de dos experimentos, exp 1 **460** y exp 2 **462**) o CD71 (**Figura 46B**, que muestra los resultados de dos experimentos, exp 1 **464** y exp 2 **466**) aumentados usando citometría de flujo. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 48 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %.

La **Figura 47** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la aparición de la estructura inmunoinhibidora 3028 en dos áreas (**Figura 47A** y **Figura 47B**, respectivamente) de un cáncer de mama humano. Se representa la tinción inmunohistoquímica (**470**) usando P28R biotinilado. En la **Figura 47A** se observa una ausencia de tinción **472.**

La **Figura 48** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran que las células tumorales pueden generar estructuras de P3028 según algunos ejemplos de la presente memoria. La **Figura 48A** representa células de próstata humanas cultivadas en ausencia de proteínas séricas e inmunoteñidas con anticuerpos de conejo frente a estructuras de P3028 (representadas como **480**). Los niveles de tinción sustancialmente bajos se indican como **482.** La **Figura 48B** representa células de próstata humana alimentadas con albúmina de suero humano durante 2 horas e inmunoteñidas con anticuerpos de conejo frente a estructuras de P3028. Se observa una tinción sustancial **480.**

La **Figura 49** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran que la administración de inhibidores de péptidos inmunorreguladores inmovilizados en nanopartículas según algunos ejemplos de la presente memoria puede eliminar la dHSA unida de las células inmunes. La **Figura 49A** representa las PBMC de control inmunoteñidas para dHSA (mostradas como **490**). La **Figura 49B** representa las PBMC incubadas con perlas magnéticas Dynabead™ unidas al péptido central P28 (SEQ ID NO: 62) e inmunoteñidas para dHSA (mostradas como **490**). Los niveles de dHSA unida son sustancialmente más bajos en las células incubadas con perlas Dynabead™ unidas al péptido central P28 (mostrado como **492**).

La **Figura 50** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción inmunohistoquímica (IHC) del xenoinjerto de un cáncer de próstata humano, PC3, en ratones desnudos. Se muestran una primera biopsia de tumor (**Figura 50A**) y una segunda biopsia de tumor (**Figura 50B**). Tinción IHC de biopsias tumorales para la estructura de P3028 usando anticuerpos oligoclonales de conejo. La expresión del epítopo mostró una heterogeneidad considerable con áreas fuertemente teñidas.

La **Figura 51** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran células de carcinoma de próstata humano cultivadas, privadas de proteínas durante 18 horas según algunos ejemplos de la presente memoria. Se muestran una primera imagen de dichas células (**Figura 51A**) y una segunda imagen de dichas células (**Figura 51B**). Tinción IHC para la estructura de P3028 usando anticuerpos oligoclonales de conejo.

La **Figura 52** es una imagen de microscopio que ilustra células de carcinoma de próstata humano cultivadas, privadas de proteínas durante 18 horas y luego incubadas con albúmina de suero humano durante 2 horas según algunos ejemplos de la presente memoria. Tinción IHC para la estructura de P3028 usando anticuerpos oligoclonales de conejo.

La **Figura 53** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran el tratamiento intratumoral del melanoma B16 con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. El infiltrado inflamatorio se demostró después de 3 días de tratamiento usando un anticuerpo policlonal de conejo dirigido frente a CD45 (**Figura 53A**), las secciones de control se incubaron con IgG de conejo a la misma concentración (**Figura 53B**).

La **Figura 54** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un melanoma B16 según algunos ejemplos de la presente memoria. Se muestra el tumor contralateral al que se inyectó vehículo un día después del tratamiento y con tinción con hematoxilina.

La **Figura 55** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran el melanoma B16 5 días después de la inyección intratumoral de P28R (**Figuras 55A** y **55C**) y el tumor contralateral no inyectado (**Figura 55B** y **55D**) según algunos ejemplos de la presente memoria. Tinción IHC para células inflamatorias CD45+. Se observan cambios regresivos tumorales extensos y una fuerte infiltración de células CD45+ tanto en tumores tratados (**Figuras 55A** y **55C**) como no tratados (**Figura 55B** y **55D**).

La **Figura 56** es una imagen de microscopio que ilustra el carcinoma de pulmón de Lewis crecido en ratones C57B1 según algunos ejemplos de la presente memoria. Tumor no tratado teñido con hematoxilina.

La **Figura 57** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran que la inyección de P28R en los tumores dio como resultado cambios regresivos tumorales extensos en un carcinoma de pulmón de Lewis según algunos ejemplos de la presente memoria. El carcinoma de pulmón de Lewis se trató intratumoralmente con P28R (**Figura 57A**) según algunos ejemplos de la presente memoria. También se observa un efecto antitumoral similar en tumores contralaterales no tratados (**Figura 57B**).

La **Figura 58** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un tumor de mama espontáneo en una tinción de perro de una lesión metastásica regional que muestra infiltración de células inflamatorias CD45+ en áreas tumorales con varios grados de cambios regresivos según algunos ejemplos de la presente memoria. Se muestran cuatro imágenes diferentes del tumor (**Figura 58A**, **Figura 58B**, **Figura 58C**, **Figura 58D**).

La **Figura 59** es una imagen de microscopio que ilustra la tinción H y E de un adenocarcinoma anal de perro según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 60** es una imagen de microscopio que ilustra la tinción H y E de un nódulo tumoral principal de un perro, aparentemente con dos tipos de células, según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 61** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción H y E de tumores de perro según algunos ejemplos de la presente memoria. La **Figura 61A** ilustra la tinción de la parte central del sitio de inyección con cierta destrucción. La **Figura 61B** ilustra la tinción de un área con un infiltrado inflamatorio y algunos cambios regresivos tumorales.

La **Figura 62** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un carcinoma de glándulas apocrinas de perro teñido para células inflamatorias CD45+ según algunos ejemplos de la presente memoria. La **Figura 62A** muestra células inflamatorias CD45+ que rodean los nódulos tumorales. La **Figura 62B** muestra células inflamatorias CD45+ infiltradas en una lesión delgada.

La **Figura 63** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran que solo se encontraron unas pocas células CD3+ o CD8+ dispersas después del tratamiento en este tumor de perro según algunos ejemplos de la presente memoria. Se muestran dos imágenes del tumor, **Figura 63A** y **Figura 63B**.

La **Figura 64** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran células inflamatorias que se infiltran en un nódulo tumoral de perro según algunos ejemplos de la presente memoria. Las células inflamatorias que se infiltran en un nódulo tumoral se tiñen para CD56 (**Figura 64A**) y NCR1 (**Figura 64B**).

La **Figura 65** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran que las células CD56+ se encuentran tanto infiltrando nódulos tumorales como el área del estroma de un perro según algunos ejemplos de la presente memoria. Tanto la **Figura 65A** como la **Figura 65B** son imágenes de la misma sección. Se observa que la tinción de las células que se infiltran en el nódulo tumoral es mucho más débil y parece haber un gradiente con células más fuertemente teñidas en la periferia de los nódulos.

La **Figura 66** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran biopsias de un tumor de testículo de perro según algunos ejemplos de la presente memoria. La **Figura 66A** ilustra una sección teñida con H y E que muestra la imagen histopatológica ordinaria de un tumor de testículo. La **Figura 66B** ilustra el bajo grado de infiltración de células inflamatorias que se demostró mediante tinción IHC para CD45.

La **Figura 67** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran secciones teñidas con H y E de un mastocitoma de perro con pronunciados cambios regresivos tumorales (la **Figura 67A** y la **Figura 67B** representan diferentes secciones del mastocitoma, según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 68** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un mastocitoma de perro después de un tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. La tinción para CD3+ (**Figura 68A**) y linfocitos T CD8+ (**Figura 68B**) muestra una infiltración muy baja de estas células, con una intensidad de tinción muy variable, generalmente muy débil.

La **Figura 69** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un mastocitoma de perro después de un tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 70** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un mastocitoma de perro después de un tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. La **Figura 70A,** la **Figura 70B,** la **Figura 70C** y la **Figura 70D** representan diferentes imágenes del mastocitoma. Se muestra una destrucción masiva del tumor y una extensa infiltración de células inflamatorias CD56+.

La **Figura 71** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran secciones de tumor de mama de perro teñidas con H y E que indican cambios regresivos en el sitio de inyección según algunos ejemplos de la presente memoria, presumiblemente con algunos efectos tóxicos. Se muestran dos sitios diferentes de inyección (**Figura 71A** y **Figura 71B**).

La **Figura 72** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción con H y E del corte central del tumor de mama de perro que muestra infiltración de células inflamatorias con varios grados de cambios regresivos tumorales desde estructuras glandulares bien conservadas hasta células tumorales dispersas rodeadas por células inflamatorias según algunos ejemplos de la presente memoria. Las **Figuras 72A**, **Figura 72B**, **Figura 72C** y **Figura 72D** son imágenes de la lesión que muestran varios grados de cambios regresivos tumorales.

La **Figura 73** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción con H y E de una lesión metastásica regional de un tumor de mama de perro que muestra infiltración de células inflamatorias con varios grados de cambios regresivos tumorales, desde estructuras glandulares bien conservadas hasta células tumorales dispersas rodeadas por células inflamatorias según algunos ejemplos de la presente memoria. Las **Figuras 73A**, **Figura 73B**, **Figura 73C** y **Figura 73D** son imágenes de la lesión que muestran varios grados de cambios regresivos tumorales.

La **Figura 74A** y la **Figura 74B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción con H y E de una metástasis distante/nuevo tumor primario de un tumor de mama de perro que muestra infiltración de células inflamatorias con varios grados de cambios regresivos tumorales desde estructuras glandulares bien conservadas hasta células tumorales dispersas rodeadas por células inflamatorias según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 75** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción de una lesión metastásica regional de un tumor de mama de perro que muestra infiltración de células inflamatorias CD45+ en áreas tumorales con varios grados de cambios regresivos según algunos ejemplos de la presente memoria. Las **Figuras 75A**, **Figura 75B**, **Figura 75C** y **Figura 75D** son imágenes de la lesión que muestran varios grados de cambios regresivos tumorales.

La **Figura 76** es una imagen de microscopio que ilustra metástasis distantes/nuevo tumor primario de un tumor de mama de perro que muestra infiltración de células CD45+ en las áreas de células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 77** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción de una lesión metastásica regional que muestra infiltración de células inflamatorias CD45+ en áreas de tumor de mama de perro con varios grados de cambios regresivos según algunos ejemplos de la presente memoria. Las **Figuras 77A**, **Figura 77B**, **Figura 77C** y **Figura 77D** son imágenes de la lesión que muestran varios grados de cambios regresivos tumorales.

La **Figura 78** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran un tumor de mama de perro después de la inyección intratumoral de vehículo según algunos ejemplos de la presente memoria. La sección se tiñó con hematoxilina mostrando una estructura glandular bastante bien conservada (**Figura 78A**). El infiltrado inflamatorio se visualizó mediante tinción para células CD45+ (**Figura 78B**).

La **Figura 79A** y la **Figura 79B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran secciones de histiocitoma teñidas con hematoxilina después del tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. Se observaron cambios regresivos tumorales extensos.

La **Figura 80** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la infiltración de células CD56+ (**Figura 80A**) y células NCR1+ (**Figura 80B**) en un histiocitoma con destrucción extensa de células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria.

La **Figura 81** es una imagen de microscopio que ilustra una visión global de la tinción con H y E del tumor de mama tratado con P28R durante 5 días según algunos ejemplos de la presente memoria. Se demuestra un fuerte infiltrado inflamatorio.

La **Figura 82** es una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción con H y E de un tumor de mama según algunos ejemplos de la presente memoria. Una infiltración inflamatoria intensa con destrucción extensa de las glándulas tumorales **(**la **Figura 82A**, la **Figura 82B**, la **Figura 82C** y la **Figura 82D** proporcionan diferentes imágenes del tumor de mama). La **Figura 82D** también demuestra la aparición de macrófagos con hemosiderina (flecha amarilla).

La **Figura 83** es una imagen de microscopio que ilustra un tumor de mama canino teñido para CD8 tratado intratumoralmente con 40 nmoles de P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. Aparentemente, los linfocitos del estroma tienen una intensidad de tinción incrementada en comparación con algunas células teñidas débilmente que se infiltran en las áreas de células tumorales.

Las **Figuras 84A-B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran un tumor de mama canino tratado con 40 nmoles de P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. El infiltrado inflamatorio se evaluó después de 5 días de tratamiento mediante tinción de secciones paralelas para células CD3+ con concentración de anticuerpo estándar, diluido 1:50 (**Figura 84A**) o una concentración incrementada, diluido 1:25 (**Figura 84B**). Se observan las grandes diferencias en la expresión de CD3, ya que un gran número de linfocitos son completamente negativos cuando se tiñen con una concentración de anticuerpo "estándar", pero se encuentra que en realidad expresan este marcador cuando se usa una concentración de anticuerpo "incrementada".

La **Figura 85** es una imagen de microscopio que ilustra un tumor de mama canino tratado con 40 nmoles de P28R intratumoralmente según algunos ejemplos de la presente memoria. Los cambios regresivos de un gran número de células tumorales se demuestran como células con núcleos de forma irregular y membranas nucleares a menudo disrumpidas, positivas en la tinción TUNEL™ (flechas). Esta sección está contrateñida usando verde de metilo-pironina.

Las **Figuras 86A-B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran tumores de mama caninos no tratados (**Figura 86A**) y tratados (**Figura 86B**), según algunos ejemplos de la presente memoria. La densidad de las células

tumorales está reducida significativamente en el tumor tratado y, al mismo tiempo, todavía se puede encontrar un gran número de células tumorales "dañadas".

Las **Figuras 87A-D** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran cuatro tumores de mama caninos no tratados diferentes que muestran una alta densidad de células tumorales no afectadas y pocas células degenerativas. El número de linfocitos es bajo, excepto para el tumor C, pero incluso con este grado de células inflamatorias en un tumor no tratado, el número de células tumorales degeneradas es bajo.

La **Figura 88** es un gráfico que muestra la evaluación del tratamiento con P28R en 7 perros con tumores de mama en comparación con 5 perros de control no tratados, según algunos ejemplos de la presente memoria. En imágenes representativas (n=1-5), se contó el número total de células tumorales de tumores tratados (barras oscuras **881** en P28R #4, #7, #8, #11, #13, #16, y #17) y de control (barras oscuras **882** en los Controles #2, #3, #4, #5, y #6) y se comparó con el número de células inflamatorias (barras gris claro **883**).

Las **Figuras 89A-D** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran cuatro ejemplos de tumores de mama caninos fijados en formalina y embebidos en parafina con una infiltración muy escasa de células inflamatorias cercanas a las células tumorales. Las células inflamatorias se localizan principalmente en las áreas estromales.

Las **Figuras 90A-D** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran dos tumores de mama caninos fijados con formalina y embebidos en parafina con áreas muy pequeñas de células inflamatorias que se infiltran en las áreas de células tumorales cercanas a las células tumorales. Estas áreas estaban localizadas en la misma periferia de la sección del tumor (**Figuras 90A** y **90C**). En el área principal de los tumores, la infiltración de células inflamatorias cercanas a las células tumorales fue muy escasa como se observa en la misma sección (**Figuras 90B** y **90D**) incluso si el estroma del tumor está muy infiltrado (**Figura 90D**), lo que indica inmunosupresión con bloqueo de la migración celular a este nivel.

Las **Figuras 91A-D** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran una comparación de la respuesta inflamatoria y la aparición de células tumorales degenerativas en tumores de mama inyectados directamente (**Figuras 91A** y **91C**) y tumores de mama no inyectados (**Figuras 91B** y **91D**) en dos perros tratados con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. También se encontró un gran número de células inflamatorias y células tumorales degeneradas en los tumores a los que no se inyectó directamente P28R. Es decir, cuando cada uno de los dos perros fue tratado con P28R, se observaron células tumorales degenerativas en los tumores a los que se inyectó directamente P28R, y también en otros tumores en el mismo animal, aunque a estos tumores no se les inyectó directamente P28R.

Las **Figuras 92A-B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran tumores en un modelo de cáncer de colon CT26. Las células tumorales apoptóticas se identifican usando la técnica de tinción TUNEL™. Los tumores se contratiñen usando verde de metilo-pironina. La **Figura 92A** muestra un tumor no tratado en un ratón de control no tratado. La **Figura 92B** muestra un tumor tratado con 12 microgramos de P28R, dos veces por semana durante dos semanas.

Las **Figuras 93A-B** son una serie de imágenes de microscopio que ilustran la tinción con hematoxilina de tumores no inyectados en el lado contralateral de tumores que se inyectaron en cánceres de colon CT26 en ratones Balb/c. La **Figura 93A** ilustra un control de disolución salina y la **Figura 93B** ilustra un ratón al que se inyectó anticuerpo oligoclonal de conejo frente a P3028.

Descripción detallada de la invención

Se han desarrollado varios inhibidores de péptidos inmunorreguladores, que interaccionan con péptidos inmunorreguladores que causan inmunosupresión en un ser humano (p. ej., un ser humano que tiene cáncer, una enfermedad infecciosa o inflamatoria perdurable o crónica). Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores preferidos se unen a proteínas o péptidos que comprenden la estructura de P3028 y/o la secuencia de P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Con referencia a algunos ejemplos y descripción en la presente memoria, la estructura de P3028 se refiere a polipéptidos, tales como péptidos, proteínas y similares que incluyen la secuencia de P3028 (**SEQ ID NO: 185**). La estructura de P3028 puede incluir macromoléculas tales como péptidos, proteínas y similares que son reconocidas por anticuerpos que se unen específicamente a estructuras de P3028 (véase el **Ejemplo 1** y la **Figura 2**). Por ejemplo, los agregados de albúmina, albúmina desnaturalizada y otras albúminas dañadas pueden incluir la estructura de P3028. En algunos contextos de la presente solicitud, la estructura de P3028, la secuencia de P3028 y P3028 son términos que se usan indistintamente. Las moléculas que tienen la estructura de P3028 interaccionan con los receptores de las células inmunes, tales como el receptor de IL-2 y el receptor LFA-1, causando inmunosupresión. Como tales, en la presente memoria se contempla que los péptidos, proteínas, fragmentos de albúmina, albúmina dañada (p. ej., albúmina desnaturalizada) y agregados de albúmina pueden incluir la estructura de P3028 y pueden interaccionar con receptores de células inmunes tales como el receptor de IL-2 y el receptor LFA-1. La inmunosupresión puede caracterizarse por una proliferación, diseminación y migración de células inmunes reducidas, así como por citotoxicidad de células NK. En presencia de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores, como se describe en la presente memoria; sin embargo, la inmunosupresión mediada por la estructura de P3028 se puede alterar (p. ej., reducir, mejorar, eliminar o eliminar por completo). En algunos experimentos, por ejemplo, se encontró que un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede eliminar una molécula que incluye una estructura de P3028

del receptor LFA-1 alterando de esta manera la inmunosupresión mediada por la estructura de P3028. Por consiguiente, la descripción que sigue proporciona detalles sobre muchas clases diferentes de inhibidores de péptidos inmunorreguladores que incluyen, pero no están limitados a, inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en péptidos, inhibidores de péptidos inmunorreguladores peptidomiméticos, inhibidores de péptidos inmunorreguladores modificados (p. ej., que contienen un aminoácido D, grupo acetilo N-terminal o amida C terminal), inhibidores de péptidos cíclicos e inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en aptámeros, así como composiciones que comprenden inhibidores inmunorreguladores, por ejemplo, composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores. Se proporcionan métodos para el uso de composiciones (como se describe en la presente memoria) para reducir la inmunosupresión o un aspecto de la misma (p. ej., reducir una inhibición mediada por P3028 de la proliferación, diseminación, migración de las células inmunes o la citotoxicidad de las células NK), así como enfoques para inhibir, reducir, o alterar la progresión del cáncer (p. ej., induciendo la infiltración de células inmunes en los tumores, induciendo cambios regresivos en los tumores y/o induciendo la erradicación de parte o la totalidad de un tumor) o enfermedades inflamatorias. La composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria. Por consiguiente, las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria pueden ser útiles para mejorar, reducir los síntomas de, reducir la gravedad de y/o tratar la inmunosupresión.

Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describen en la presente memoria interaccionan con o se unen a proteínas o péptidos que comprenden al menos una de las secuencias **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246.** Dichos péptidos pueden tener propiedades inmunorreguladoras similares a las secuencias y estructuras de P3028 (véanse los **Ejemplos 17** a **26**).

Con referencia a algunos ejemplos en la siguiente descripción, se puede hacer referencia a aminoácidos o residuos de aminoácidos mediante un código de tres letras o de una letra. El código genético codifica típicamente veinte aminoácidos, y se puede hacer referencia a ellos usando los siguientes códigos o abreviaturas en la presente memoria: Arginina ("Arg" o "R"), Histidina ("His" o "H"), Lisina ("Lys" o "K"), Ácido Aspártico ("Asp" o "D"), Ácido Glutámico ("Glu" o "E"), Serina ("Ser" o "S"), Treonina ("Thr" o "T"), Asparagina ("Asp" o "N"), Glutamina ("Gln" o "Q"), Cisteína ("Cys" o "C"), Glicina ("Gly" o "G"), Prolina ("Pro" o "P"), Alanina ("Ala" o "A"), Valina ("Val" o "V"), Isoleucina ("Ile" o "I"), Leucina ("Leu" o "L"), Metionina ("Met" o "M"), Fenilalanina ("Phe" o "F"), Tirosina ("Tyr" o "Y"), Triptófano ("Trp" o "W").

Con referencia a algunas realizaciones en la siguiente descripción, por "péptido" se entiende una proteína y/o un fragmento de una proteína, que puede tener varias longitudes diferentes (p. ej., al menos o igual a 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36,37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 240, 260, 300, 350, 400, 450, 500, 600, 700, 800, o 1.000 aminoácidos o un rango definido por cualquier número entre estos números).

Con referencia a algunos ejemplos en la siguiente descripción, los aminoácidos (y sus residuos) se pueden clasificar según varias características de las cadenas laterales del carbono alfa del amino ácido. Se observa que en la presente memoria se contemplan los veinte aminoácidos de origen natural codificados por el código genético, y también los aminoácidos sintéticos. Tal y como se usa en la presente memoria, "aminoácido hidrófobo" (que incluye pluralizaciones y variaciones de este término raíz) se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos que tienen una cadena lateral hidrófoba, por ejemplo, A, V, I, L, M, F, Y o W. Tal y como se usa en la presente memoria, "aminoácido cargado positivamente" (que incluye pluralizaciones y variaciones de este término raíz) se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos que tienen una cadena lateral cargada positivamente, por ejemplo, R, H o K. Tal y como se usa en la presente memoria, "aminoácido cargado negativamente" (que incluye pluralizaciones y variaciones de este término raíz) se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos que tienen una cadena lateral cargada negativamente, por ejemplo, D o E. Tal y como se usa en la presente memoria, "aminoácido de cadena carbonada no aromática hidrófoba" (que incluye pluralizaciones y variaciones de este término raíz) se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos que tienen una cadena lateral carbonada no aromática hidrófoba, por ejemplo, A, V, I o L. Tal y como se usa en la presente memoria, "aminoácido polar no cargado" (que incluye pluralizaciones y variaciones de este término raíz) se refiere a aminoácidos naturales o sintéticos que tienen una cadena lateral polar no cargada, por ejemplo, S, T, N o Q.

Con referencia a algunos ejemplos y descripción en la presente memoria, las bases de los ácidos nucleicos, tales como ADN, ARN y similares pueden denominarse por el nombre de la base o un código de una letra. Un experto en la técnica apreciará que el código genético está degenerado, ya que, para algunos residuos de aminoácidos, dos o más codones de tres bases pueden codificar el mismo aminoácido. Por lo tanto, algunos códigos de una letra, y descritos en la presente memoria, pueden representar una de dos o más bases, por ejemplo, para describir dos o más posibles ácidos nucleicos que pueden codificar un único aminoácido. Los códigos de una letra usados en la presente memoria incluyen: "A" (adenina), "G" (guanina), "C" (citosina), "T" (timina), "R" (uno de adenina o guanina), "Y" (uno de citosina o timina), "M" (uno de adenina o citosina), "K" (uno de guanina o timina), "S" (uno de citosina o guanina), "W" (uno de adenina o timina)), "H" (uno de adenina, citosina o timina), "B" (uno de citosina, guanina o timina), "V" (uno de adenina, citosina o guanina), "D" (uno de adenina, guanina o timina) y "N" (uno de adenina, guanina, citosina o timina).

Los términos "desbloquear" y "quitar el bloqueo" tal y como se usan en la presente memoria (que incluye la pluralización y variaciones de este término raíz) se refieren al desplazamiento de un péptido inmunorregulador o

estructura de P3028 unido de un receptor. Como tal, desbloquear o quitar el bloqueo de un receptor desplaza el equilibrio entre el péptido inmunorregulador unido al receptor y el no unido al receptor hacia la categoría "no unido al receptor". Por ejemplo, un receptor LFA-1 o un receptor de IL-2 se puede desbloquear según los ejemplos de la presente memoria mediante el desplazamiento de un péptido P3028 unido del receptor LFA-1 o del receptor de IL-2. Por ejemplo, un receptor LFA-1 o un receptor de IL-2 se puede desbloquear según los ejemplos de la presente memoria desplazando cualquier péptido inmunorregulador que comprenda una o más secuencias para las Tablas 1-4 del receptor LFA-1 o receptor de IL-2.

El término "activación de las células inmunes" tal y como se usa en la presente memoria, y las pluralizaciones y variaciones de este término raíz (que incluyen tales como "activación de una célula inmune), se refiere a la proliferación de las células inmunes, activación o aumento de la expresión de CD69 y/o CD71, inducción de la secreción de una sustancia señal (p. ej., IFNγ o IL-12), inducción de la secreción de una molécula citolítica (p. ej., perforina o granzima B), citotoxicidad aumentada, producción de citoquinas, migración celular, proliferación celular o dos o más de estos elementos enumerados. A modo de ejemplo, la activación de las células inmunes según algunos ejemplos de la presente memoria puede ocurrir si una célula inmune prolifera, o si una célula inmune comienza a expresar CD69 detectable, o si una célula inmune incrementa su expresión de CD71, o si una célula inmune secreta IFNγ, IL-12 o IFNγ e IL-12.

Los datos disponibles apoyan un papel importante del sistema inmune en la muestra de control del cáncer. Sin embargo, los tumores malignos pueden aprovechar una gran cantidad de mecanismos inmunorreguladores para suprimir la reactividad antitumoral mediada por la inmunidad. Tomando como base la observación de que una concentración sérica incrementada de interleuquina-6 (IL-6) a menudo se correlaciona con un mal pronóstico en pacientes con cáncer de diversos diagnósticos, se exploró el origen y la inducción de esta citoquina. Se encontró que la fragmentación proteolítica o desnaturalización de la albúmina sérica normal generaba neoestructuras, que exhiben actividad inmunorreguladora al unirse a células inmunes. Por consiguiente, se descubrió una nueva clase de sustancias inmunorreguladoras.

La existencia de secuencias de albúmina que tienen neoestructuras que se unen a las células inmunes se identificó usando un modelo humano *ex vivo* basado en cromatografía de afinidad sobre una "Columna de Superficie Celular Artificial" (ACS). Se analizó el efecto de diferentes fragmentos de albúmina sobre la proliferación de células inmunes humanas (PBMC) inducida por IL-2 en el sistema ACS (véase el **Ejemplo 9**). Brevemente, se cultivaron PBMC durante siete días en presencia de IL-2 y los diversos fragmentos de albúmina preparados sintéticamente. Se midió la proliferación como incorporación de ^{3}H timidina durante las 18 horas finales. Uno de los péptidos, P3028 (también denominado "péptido 3028" y que tiene la secuencia de aminoácidos VFDEFKPLVEEPQNLIK **- SEQ ID NO: 185**) inhibió regularmente la proliferación inducida por IL-2, pero ninguno de los otros péptidos identificados por su unión a la superficie celular artificial mostró tanta actividad inhibidora como la secuencia/ estructura de P3028 (véase la **Figura 6**). Por consiguiente, la respuesta proliferativa de las células inmunes inducida por LFA-1 o IL-2 podría ser inhibida por P3028, lo que indica que la secuencia/estructura de P3028 puede estar actuando a través de al menos el receptor LFA-1 o de IL-2.

La incorporación aumentada de ^{3}HTdR puede ser el resultado de una actividad específica aumentada de los combinados de timidina intracelular y, por lo tanto, una actividad específica aumentada del ADN, por lo que no refleja necesariamente un incremento en el número de células. Por lo tanto, se consideró importante explorar un modo diferente de estimulación de la proliferación de linfocitos y medir la respuesta usando un método diferente, la técnica MTS (véase el **Ejemplo 3**). Por consiguiente, las células T se estimularon en cultivos en placas recubiertas previamente con un anticuerpo monoclonal dirigido frente a CD3 y se determinó el número de células metabólicamente activas usando la tinción MTS después de 3 a 7 días de cultivo (véase la **Figura 8**). Como se muestra, la secuencia/estructura de P3028 tuvo un efecto inhibidor. Se puede argumentar que la tinción reducida con MTS causada por la secuencia/estructura de P3028 podría deberse a un metabolismo celular reducido; sin embargo, si se toman en conjunto los resultados de ambos modelos de proliferación de linfocitos, un metabolismo reducido debería reducir razonablemente los combinados de timidina endógena y, por lo tanto, daría como resultado una captación incrementada de la timidina exógena/actividad específica de los combinados de timidina, que se registrarían entonces erróneamente como una proliferación aumentada. En realidad, la ^{3}H-TdR se redujo en estos experimentos, lo que indica inhibición de la proliferación. Por consiguiente, se confirmó que los péptidos que comprenden la secuencia de 3028 inhiben eficazmente la proliferación de células inmunes mediada por IL-2.

Se sintetizaron entonces fragmentos de péptidos que abarcan las partes C y N-terminales de P3028 y se analizó la capacidad de estos péptidos (por separado y en combinación) para inhibir la proliferación de células inmunes inducida por IL-2 (véase el **Ejemplo 6**). Se sintetizaron un fragmento N-terminal de P3028 (es decir, P3325 que tiene la secuencia de aminoácidos VFDEFKPLVE (**SEQ ID NO: 186**)) y un fragmento C-terminal de P3028 (es decir, P3218 que tiene la secuencia de aminoácidos EPQNLIK) (**SEQ ID NO: 187**)). Se determinó que la actividad inhibidora de estos dos fragmentos de P3028 solos o en combinación era más débil que P3028 (véase la **Figura 12**) y que los fragmentos de péptidos de 3028 no inhiben el efecto de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 (véase la **Figura 13**).

Se determinó entonces que los péptidos que comprenden la secuencia/estructura de P3028 no solo interaccionaban con el receptor de IL-2, sino que también interaccionaban con el receptor LFA-1. En un primer conjunto de

experimentos, se encontró que el péptido P3028 tiene la capacidad de modular la unión de un anticuerpo monoclonal específico de LFA-1 al receptor LFA-1 en células inmunes humanas (véase el **Ejemplo 7**). Este anticuerpo monoclonal específico de LFA-1 es un potente inhibidor de la proliferación de células inmunes inducida por IL-2 (véase Vyth-Dreese et al., Eur. J. Immunol. 12:3292-3299 (1993)). Se empleó un procedimiento de tinción inmunohistoquímica estándar en presencia y ausencia del péptido P3028. Brevemente, se compararon las células inmunes (PBMC) de individuos sanos y de pacientes con cáncer. Las células se fijaron utilizando acetona, se bloquearon con suero humano AB al 10 % con o sin P3028, y se incubaron con un anticuerpo monoclonal anti-LFA-1 y un anticuerpo secundario seguido de desarrollo de color usando Fast Red. Como se muestra en la **Figura 16A**, se encontró una tinción de membrana clara 3 en las PBMC de muestras de control sanas en contraste con las PBMC de un paciente con cáncer avanzado, que exhibió una tinción débil 5. Sin embargo, cuando las PBMC de este paciente con cáncer se incubaron con un anticuerpo específico para la estructura de 3028 durante 24 horas, apareció la tinción de la membrana 3, lo que indica que el anticuerpo se unió a la estructura de 3028 y, por lo tanto, desbloqueó el LFA-1 (véase la **Figura 16C**) y la discusión *infra.*

Dado que la secuencia/estructura de P3028 inhibió significativamente la respuesta proliferativa de las células inmunes a IL-2, se estudió el efecto de la secuencia/estructura de P3028 sobre la unión de IL-2 a CD25. La proteína de fusión de CD25 y la parte Fc de IgG se unió a microplacas/placas de ELISA recubiertas con proteína G y las placas se incubaron con IL-2 biotinilada con o sin la presencia de P3028. Sorprendentemente, la unión de IL-2 a CD25 aumentó con la presencia de P3028, proporcionando evidencia de una interacción de tres partes entre IL-2, CD25 y P3028 (véase la **Figura 18A-B**). Incluso si se aumenta la unión de IL-2 a CD25, se bloquea el ensamblaje adecuado del receptor de alta afinidad y/o la transducción de señales, ya que la secuencia/estructura de P3028 es un potente inhibidor de la proliferación inducida por IL-2. Usando modelización molecular asistida por ordenador, se determinó que la secuencia/estructura de P3028 se une a CD25 en el sitio de unión de IL-2 (véase la **Figura 19**). Estos resultados proporcionan una mayor evidencia de que la secuencia/estructura de P3028 tiene al menos una capacidad inmunorreguladora dual, ya que se une tanto al receptor LFA-1 como al receptor de IL-2.

También se evaluó la capacidad de fragmentos de albúmina específicos de impactar en la citotoxicidad de las células NK. En estos experimentos, se prepararon péptidos sintéticos correspondientes a fragmentos de albúmina (P3028, P3026 y P3027) (**SEQ ID NO: 185**, **183** y **184,** respectivamente) y se evaluó la cantidad de lisis de las células diana K562 (véase el **Ejemplo 4**). No se observó inhibición en presencia del péptido de muestra de control P3027, pero P3028 y, en menor grado P3026, provocaron una reducción de la citotoxicidad de las células NK (véanse las **Figuras 9A-B**). Por consiguiente, los péptidos que tienen la secuencia de P3028 inhiben eficazmente la citotoxicidad de las células NK.

También se analizó la capacidad de fragmentos de albúmina específicos para inhibir la diseminación de los leucocitos y la migración de las células inmunes. Brevemente, se prepararon células de la capa leucoplaquetaria a partir de sangre heparinizada mediante sedimentación asistida por dextrano. A continuación, estas células se lavaron dos veces en PBS y se transfirieron a portaobjetos limpios. Las células se adhirieron fuertemente a la superficie del vidrio y se diseminaron; sin embargo, el pretratamiento de estas células con P3028 a una concentración de 10 µg/ml durante 15 minutos inhibió eficazmente la diseminación de las células inmunes (véase el **Ejemplo 5**). De manera similar, se estudió el impacto de P3028 sobre la migración de PBMC usando la técnica de la cámara de Boyden (véase el **Ejemplo 5**). Como se muestra en la **Figura 11**, P3028 es un potente inhibidor de la migración de las células inmunes ($p<0,002$).

Se prepararon, purificaron y caracterizaron anticuerpos específicos para proteínas que tienen la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 9**). Se generaron anticuerpos policlonales específicos para P3028 en conejos o cabras. Brevemente, se inmunizaron conejos con P3028 y se purificaron por afinidad anticuerpos específicos usando P3028. Se encontró que estos anticuerpos se unían a P3325 (el fragmento N-terminal **SEQ ID NO: 186**) pero no a P3218 (el fragmento C-terminal (**SEQ ID NO: 187**) de P3028.

En una siguiente serie de experimentos, se identificó la expresión de P3028 en los tumores malignos (p. ej., melanoma maligno, carcinoma de células renales, y cáncer colorrectal) por tinción inmunohistoquímica usando anticuerpos anti-3028 de conejo purificados por afinidad (véase el **Ejemplo 9**). La tinción inmunohistoquímica de cortes de tejido de melanoma maligno, carcinoma de células renales y cáncer colorrectal mostró que las moléculas que contenían la secuencia de P3028 se expresan y/o localizan ampliamente en las células cancerosas. Estos resultados fueron respaldados además por la demostración de estructuras de 3028 en extractos tumorales preparados a partir de metástasis de melanoma maligno usando una técnica Western (véase el **Ejemplo 1**). Se identificaron estructuras apreciables de 3028 (aproximadamente, ligeramente mayores de 66 kD) mediante la transferencia Western, pero la secuencia de 3028 también se detectó en albúmina de tamaño completo y en moléculas más grandes (véase la **Figura 2**). Estos resultados proporcionan evidencia de que las moléculas que comprenden la estructura de 3028 se generan no solo por fragmentación proteolítica sino también por desnaturalización. Por consiguiente, se determinó que la secuencia de P3028 y/o las moléculas que comprenden esta secuencia están presentes y/o localizadas en el tejido tumoral.

Después, se usó una técnica de ELISA para confirmar que las proteínas y los péptidos que comprenden la secuencia de 3028 estaban presentes en el suero humano. Brevemente, se empleó un ensayo en sándwich, en donde se utilizaron anticuerpos anti-3028 purificados por afinidad para recubrir micropocillos de ELISA de alta unión a proteínas (anticuerpo de captura), y se añadió entonces a los pocillos una disolución al 1 % de suero inactivado por calor,

enriquecido con concentraciones crecientes de P3028. Después del lavado, se añadió un anticuerpo monoclonal de ratón anti-albúmina humana biotinilado y se detectó la cantidad de anticuerpo unido con estreptavidina conjugada con HRP y sustrato cromógeno TMB (véase el **Ejemplo 1**)**.** Se encontró que la concentración en suero estaba en el rango de 1,2-1,6 µg/ml de equivalentes de P3028 en un combinado de suero de 5 muestras de control sanas, 1 suero de muestra de control sana y 2 sueros obtenidos de pacientes con cáncer. La cantidad de moléculas que contienen 3028 se determinó como la cantidad de P3028, que inhibe el 50 % de la unión de las estructuras de 3028 en el suero al anticuerpo de captura (dirigido frente al epítopo de 3028) en el ELISA sándwich (véase la **Figura 3**). La cantidad de estas sustancias 3028 en suero puede ser considerablemente mayor ya que el peso molecular de la albúmina es aproximadamente 35 veces mayor que el de P3028, pero su reactividad específica de epítopo se determina con precisión usando el método descrito anteriormente.

Se realizaron entonces experimentos usando una primera clase de inhibidores que son específicos para la secuencia/estructura de P3028. Se analizó la respuesta proliferativa de células inmunes humanas de individuos sanos y pacientes con cáncer después de la inducción de IL-2 en presencia y ausencia de anticuerpos específicos para la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 9**). Es decir, se comparó la respuesta proliferativa de las PBMC de un paciente que tiene carcinoma de células renales y un paciente que tiene melanoma maligno con la respuesta proliferativa de las PBMC obtenidas de un individuo sano en presencia y ausencia de anticuerpos específicos para la secuencia/estructura de P3028. Se determinó que, en presencia de los anticuerpos que son específicos para la secuencia/estructura de P3028, se observó una proliferación aumentada de las PBMC después de la inducción con IL-2. Es decir, el anticuerpo inhibidor para la secuencia/estructura de P3028 fue capaz de eliminar el bloqueo de la proliferación inducida por IL-2 de las células inmunes mediada por la secuencia/estructura de P3028. Estos resultados demuestran que una pareja de unión para la secuencia/estructura de P3028 (p. ej., un anticuerpo o un fragmento de unión del mismo específico para P3028) puede reducir la inmunosupresión mediada por la secuencia/estructura de P3028.

La secuencia/estructura de P3028 es un potente inhibidor fisiológico del sistema inmune y es una posible diana para composiciones terapéuticas que puedan modular la actividad inmune. Los anticuerpos dirigidos frente a la secuencia/estructura de P3028 revirtieron la inmunosupresión relacionada con el cáncer, que se modeló como una respuesta proliferativa reducida de las PBMC a IL-2 en un modelo humano *ex vivo* (véase el **Ejemplo 9**). Además, el resultado en este modelo se correlacionó con la supervivencia global de los pacientes con cáncer (véase el **Ejemplo 2**). Por lo tanto, se contempló que las parejas de unión adicionales para la secuencia/estructura de P3028 (p. ej., péptidos, péptidos cíclicos, peptidomiméticos, anticuerpos y porciones de los mismos) pueden ser útiles para inhibir la inmunosupresión mediada por la secuencia/estructura de P3028.

Inicialmente, se desarrollaron tres parejas de unión basadas en péptidos para la secuencia/estructura de P3028 y se ensayó la capacidad de unión de estos inhibidores con P3028 en disolución, como se muestra en la **Figura 23** (véase el **Ejemplo 10**)**.** Solo una molécula, SCF28, tenía una solubilidad suficiente como para permitir el ensayo en modelos biológicos humanos *ex vivo.* Tomando como base esta estructura, se desarrolló un primer candidato a fármaco, P28R (**SEQ ID NO: 2**).

Dado que P28R se unió fuertemente a P3028, se ensayó la capacidad de P28R para inhibir la función de la secuencia/estructura de P3028. Como se ha descrito anteriormente, las integrinas β2 desempeñan un papel importante en la función normal del sistema inmune. Sin embargo, la unión de la secuencia/estructura de P3028 a la integrina β2 LFA-1 tiene un efecto inmunosupresor sustancial. Como se ha demostrado anteriormente (véase el **Ejemplo 7**), en los ensayos de tinción para LFA-1, la tinción de la membrana de las PBMC de los pacientes con cáncer disminuye notablemente en comparación con las muestras de control normales. Sin embargo, la exposición de LFA-1 podría aumentarse incubando las PBMC de pacientes con cáncer con un anticuerpo dirigido frente a la secuencia/estructura inhibidora de P3028 (véase el **Ejemplo 7** y la **Figura 16C**).

Sin estar limitado por ninguna teoría, la aparición de linfocitos que se infiltran en los tumores en tumores primarios generalmente indica un buen pronóstico. Sin embargo, en muchos tumores, los linfocitos que se infiltran en los tumores pueden tener una función reducida o una falta de función, y en lugar de migrar a los nódulos de las células tumorales, pueden "atascarse" en las áreas estromales del tumor. Se observa que la incubación de secciones de tumor congeladas frescas con péptido P28R (SEQ ID NO: 2) desbloquea LFA-1 de los linfocitos que se infiltran en los tumores (es decir, desplaza un péptido inmunorregulador unido o estructuras de P3028 de los receptores LFA-1), dando como resultado una unión aumentada del anticuerpo anti-CD11a (Figura 26). Estos resultados mostraron que el receptor LFA-1 se desbloqueó mediante la eliminación de la estructura de P3028 por el anticuerpo. Para ensayar la capacidad de P28R para inhibir la estructura de P3028, se incubaron secciones de tumor congeladas frescas sin fijación durante 4-20 horas en presencia del candidato a fármaco, P28R, antes de teñir para LFA-1 (véase el **Ejemplo 15**). A modo de comparación, las secciones de tumor se incubaron solo con disolución salina tamponada con fosfato. Como se muestra en la **Figura 26,** P28R desbloqueó eficazmente el receptor LFA-1 (p. ej., desplazó a los péptidos inmunorreguladores unidos o estructuras de 3028 del receptor LFA-1) y, de esta manera, aumentó notablemente la expresión funcional de LFA-1 permitiendo la migración y la actividad citotóxica de estas células. Por consiguiente, P28R disminuye la unión de P3028 a LFA-1 e inhibe eficazmente la inmunosupresión mediada por P3028. Se contempla que la incubación con el núcleo de P28 (SEQ ID NO: 62) según algunos ejemplos de la presente memoria también desbloquea LFA-1 (p. ej., desplaza a los péptidos inmunorreguladores unidos o estructuras de 3028 del receptor LFA-1).

Como tales, los receptores de P3028 incluyen LFA-1 y la cadena alfa del receptor de IL-2 (CD25). La unión de un anticuerpo monoclonal a CD11a (la cadena alfa de LFA-1) se usó para estudiar la posible aparición de un bloqueante fisiológico de LFA-1 y la actividad desbloqueante de P28R y anticuerpos dirigidos a P3028. Por consiguiente, se contempla además que, de manera similar al receptor LFA-1, el receptor de IL-2 puede ser desbloqueado por inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria (p. ej., los péptidos inmunorreguladores unidos o las estructuras de 3028 pueden ser desplazadas del receptor de IL-2). Como tal, en algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria desbloquea un receptor de IL-2, por ejemplo, un receptor de IL-2 que ha sido bloqueado por uno cualquiera o más de los péptidos enumerados en las Tablas 1-4 (p. ej., un péptido que comprende la **SEQ ID NO: 185**).

La incubación de las PBMC de controles sanos con P3028 (**Figuras 15** y 17) o sueros de pacientes con cáncer (**Figura 17**) bloquea la unión del anticuerpo anti-CD11a a LFA-1. Además, la incubación de las PBMC de pacientes con cáncer avanzado con un anticuerpo dirigido frente a P3028 restituye la unión del anticuerpo anti-CD1a a LFA-1 (**Figura 16**). P3028 puede unirse a las PBMC (véase la **Figura 15A** que representa sin péptido añadido y la **Figura 15B**, que representa la preincubación con el péptido 3028; el mAb anti-LFA-1 HI111 se inhibió mediante la preincubación con el péptido 3028, lo que indica la unión a las células sanguíneas mononucleares por el péptido 3028).

Dado que P28R desbloquea los receptores LFA-1 que están suprimidos por la secuencia/estructura de P3028 (p. ej., desplaza a los péptidos inmunorreguladores o estructuras de 3028 unidos del receptor LFA-1), se ensayó la capacidad de P28R para aumentar la estimulación inmune en modelos humanos *ex vivo.* La actividad estimuladora de P28R sobre las PBMC se midió usando las técnicas MTS o CFSE en 7 muestras de control sanas y 7 pacientes con cáncer de diversos diagnósticos (véase el **Ejemplo 13**). Incluso en ausencia de otros tipos de estimulación, P28R tiene una actividad estimuladora significativa en 6 de 7 pacientes con cáncer; mientras que las PBMC de las muestras de control mostraron solo una estimulación débil o nula (véase el **Ejemplo 13**). De manera similar a los estudios anteriores sobre la eficacia de los anticuerpos dirigidos frente a P3028 para revertir la inmunosupresión relacionada con el cáncer (véase el **Ejemplo 9;** véase la **Figura 22**), se investigó la capacidad del inhibidor P28R para desbloquear el receptor de IL-2 y de esta manera inducir la proliferación de las células inmunes. Los cultivos de las PBMC de cuatro pacientes sin tratamiento previo diferentes se trataron cada uno con P28R y se midió la proliferación de las PBMC. Mientras que las PBMC que tenían una alta actividad proliferativa antes del tratamiento con P28R no se vieron afectadas en gran medida por el fármaco (véase la **Figura 24C** y la **Figura 24D**), las PBMC con una baja proliferación inicial se estimularon notablemente (véase la **Figura 24A** y **Figura 23B;** véase el **Ejemplo 13**). Por lo tanto, el inhibidor P28R induce eficazmente la proliferación de las células inmunes cuando las células inmunes están unidas a y suprimidas por la secuencia/estructura de P3028, incluso en ausencia de estimulación adicional.

Dado que se ha mostrado que las células cancerosas están enriquecidas en estructuras de P3028 (véanse el **Ejemplo 1** y las **Figuras 1-2**), se investigó la capacidad de P28R para unirse específicamente a las células cancerosas. Se estudió la unión de P28R biotinilado a tumores. Se analizaron tres cánceres de mama, dos carcinomas de células renales y cuatro melanomas malignos. Notablemente, todos los diferentes tipos de tumores analizados en los experimentos se unieron a P28R. La sección de cáncer de mama teñida, mostrada en la **Figura 25,** por ejemplo, presenta una fuerte señal positiva, lo que indica la presencia de la estructura inhibidora de P3028 en este tumor y la capacidad de P28R para unirse a este tumor (véase el **Ejemplo 14**).

Dado que la estructura de P3028 inhibe la migración de linfocitos, así como la actividad citotóxica (véanse los **Ejemplos 4** y **5**), se espera que un ataque mediado por el sistema inmune frente a áreas tumorales teñidas positivamente se suprima de manera eficaz, siempre que la estructura que contiene P3028 esté presente y no sea secuestrada por una pareja de unión para la secuencia/estructura de P3028 (p. ej., un anticuerpo, fragmento de unión del mismo y/o un péptido inhibidor, tal como P28R, o un peptidomimético correspondiente a la estructura de P28R). Consistente con la observación de que P3028 se une fuertemente al receptor LFA-1, los linfocitos no se tiñeron mediante este procedimiento ya que la estructura de P3028 estaba bloqueada al unirse a LFA-1 en estas células.

Tomando como base la capacidad de P28R para unirse a la secuencia/estructura de P3028, desbloquear el receptor LFA-1 y mejorar la inmunosupresión dependiente de la secuencia/estructura de P3028, se usó P28R como un compuesto molde para identificar compuestos adicionales que se unen a y secuestran P3028. Se sintetizaron variantes de la estructura de P28R y se ensayaron para determinar su capacidad de unirse a P3028 usando la tecnología PEPSCAN (véase el **Ejemplo 12**). Se sintetizó una biblioteca de péptidos que incluye cada sustitución de aminoácidos codificada genéticamente en cada posición de aminoácido de P28R (es decir, 19 sustituciones para cada posición). Cada péptido se fijó a un pasador de soporte y la biblioteca de péptidos se incubó con P3028. La unión de los inhibidores candidatos a P3028 se detectó mediante un ELISA en sándwich, en el que se empleó un anticuerpo secundario de conejo anti-peroxidasa de ratón (rampo) (véase el **Ejemplo 12**). A la unión de cada péptido se le asignó entonces una puntuación de rampo (véase la **Figura 27**). El péptido P28R tenía valores de rampo que variaban entre aproximadamente 262 y 460 con un valor medio de 370. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria, se selecciona para una puntuación de rampo de unión a P3028 deseada. En algunos ejemplos, la puntuación de rampo de unión a P3028 deseada es mayor de o igual a la puntuación de rampo de P28R. También se contempla que algunos péptidos que se unen a P3028 con menos afinidad que P28R tengan aplicación terapéutica. Algunos péptidos con afinidades de unión menores que P28R, por ejemplo, pueden modular los eventos de transducción de señales de manera diferente que P28R en virtud del hecho de que la afinidad por P3028 es menor. Por consiguiente, los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen

cualquier péptido que se una a P3028, en donde dichos péptidos tienen una puntuación de rampo que es menor que la exhibida por P28R. Por consiguiente, los ejemplos contemplados incluyen péptidos que se unen con cualquier afinidad a P3028 (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, preferiblemente péptidos que modulan el sistema inmune (p. ej., modulan, regulan al alza o regulan a la baja un marcador del sistema inmune o inmunosupresión, tal como la reducción de una inhibición mediada por P3028 de la proliferación, diseminación, migración de las células inmunes o la citotoxicidad de las células NK).

Un total de 31 sustituciones del péptido P28R (**SEQ ID NO: 3-33**) tenían valores de rampo superiores a 500 (véase la **Figura 28**), lo que indica que estos 31 péptidos (parejas de unión fuerte para P3028) pueden usarse para unirse a y secuestrar eficazmente P3028 y reducir de esta manera la inmunosupresión mediada por P3028. La **Tabla 6.1** enumera estos 31 péptidos que se evaluaron en ensayos y se mostró que tenían una unión apreciable a P3028. Además, la fuerza de unión de los péptidos sustituidos en cada posición (basada en la puntuación de rampo) se comparó con la fuerza de unión de una muestra de control de P28R (**SEQ ID NO: 2**) para la misma posición (véase el **Ejemplo 12**). Se identificaron los péptidos que se unieron con una puntuación de rampo sustancialmente igual a o mayor que la de la muestra de control de P28R (es decir, en los péptidos que se unieron a P3028 con al menos el 98 % de la puntuación de rampo de la muestra de control de P28R) (**SEQ ID NO: 268-393**). La **Tabla 6.2** enumera estos 126 péptidos que se mostró que tenían una unión apreciable a P3028. Cabe señalar que estos 126 péptidos incluyen los 31 péptidos de la **Tabla 6.1.** Por consiguiente, se identificaron 126 parejas de unión diferentes para P3028 mediante este cribado inicial y estas moléculas o variantes de las mismas (p. ej., variantes que tienen aminoácidos D, amidas N-terminales y/o grupos acetilo C terminales o peptidomiméticos o aptámeros correspondientes a estas parejas de unión) pueden usarse para inhibir la unión de la secuencia/estructura de P3028 a una célula inmune y, de esta manera, aliviar o reducir la inmunosupresión dependiente de P3028. Se cree que una variante de P28R, el péptido KKL15 (**SEQ ID NO: 1**), que solo carece de una arginina C-terminal, se une a la secuencia/estructura de P3028 a través de interacciones tanto cargadas como hidrófobas. Como se muestra en la **Figura 31**, los aminoácidos cargados positivamente de KKL15 interaccionan con los aminoácidos cargados negativamente en P3028 y los aminoácidos hidrófobos generan contactos hidrófobos que aumentan la interacción.

Para mapear adicionalmente el dominio de unión a P3028 de P28R, se sintetizaron deleciones y truncamientos de P28R, y se ensayaron para determinar la unión a P3028 usando el ensayo PEPSCAN. Este enfoque condujo al desarrollo de muchas más parejas de unión para P3028. Mientras que la deleción de los residuos 6-9 ("FFVK" - **SEQ ID NO: 182**) y los aminoácidos C-terminales tendían a reducir la unión de péptidos a P3028 tomando como base la puntuación de rampo (véanse el **Ejemplo 12** y la **Figura 30**), varias deleciones y truncamientos del péptido P28R tienen una puntuación de rampo comparable o superior a la del péptido P28R (véanse, p. ej., las **SEQ ID NO: 34, 64-66, 68** y **76**). Además, los péptidos con deleciones de hasta al menos 8 aminoácidos del extremo N de P28R (véanse, p. ej., las **SEQ ID NO: 46-53**) retuvieron una alta afinidad por P3028, medida por la puntuación de rampo, proporcionando evidencia de que los inhibidores que son más pequeños que P28R pueden ser útiles para unirse a y secuestrar P3028, previniendo la interacción de P3028 con los receptores de las células inmunes, tales como los receptores de IL-2 o LFA-1, reduciendo de esta manera la inmunosupresión inducida por P3028.

Debido a que se mostró que P28R tiene un efecto modulador sobre la estimulación por IL-2 de la proliferación de las células inmunes (véase el **Ejemplo 2**), se investigó adicionalmente si P28R tendría un efecto modulador sobre otros aspectos de la estimulación por IL- 2 de las células inmunes. Se cultivaron PBMC de ocho muestras de control sanas y nueve pacientes con cáncer con diversos diagnósticos en una versión modificada del modelo *ex vivo* del Ejemplo 2 durante siete días en presencia de varias dosis de P28R (bien muestras de control "sin P28R" o 5 µg/mL, 10 µg/ml o 20 µg/ml de P28R). Se observó una estimulación dependiente de la dosis del metabolismo mitocondrial medido como conversión de MTS en 5/8 (véase la **Figura 33A**) de las muestras de control y 9/9 de pacientes con cáncer (véase la **Figura 33B**). Se obtuvieron resultados similares cuando las PBMC se cultivaron durante solo tres días (véase el **Ejemplo 28**).

Para identificar la eficacia de otros inhibidores de péptidos inmunomoduladores, se comparó el efecto de P28R (**SEQ ID NO: 2**) sobre el metabolismo mitocondrial basado en la conversión de MTS con el efecto de un péptido estrechamente relacionado, P27. P27 tiene la secuencia KKLDTFFKKLSLFTER (**SEQ ID NO: 264**) y es una variante de P28R que se diferencia en que V8 de P28R se sustituye por K8 en P27. P28R se une a P3028 de manera más eficaz que P27 (P27 se une a P3028 con una puntuación de rampo de 253, mientras que una muestra de control de P28R se une a P3028 con una puntuación de rampo de 308; véase el **Ejemplo 12**). Las concentraciones fueron muestras de control sin tratar, 5 µg/mL ("SCF28-R5" y "SCF275"), 10 µg/ml ("SCF28-R10" y "SCF2710"), 20 µg/ml ("SCF28-R20" y "SCF2720"), o 40 µg/ml ("SCF28-R40" y "SCF2740"). Los resultados se muestran en la **Figura 34**. Mientras que P28R estimuló las células de pacientes con cáncer de una manera dependiente de la dosis, P27 no tuvo ningún efecto (véase el **Ejemplo 29**).

También se midió el efecto de P28R (**SEQ ID NO: 2**) sobre la proliferación inducida por IL-2 en un ensayo de incorporación de BrdU. Se recogieron las PBMC de seis muestras de control sanas y diez de cáncer en una versión modificada del modelo *ex vivo.* Cuatro de las seis muestras de control tuvieron una alta respuesta proliferativa a IL-2 en comparación con cuatro de las diez muestras de pacientes con cáncer (véase la **Figura 35**). Estas diferencias en la respuesta proliferativa a IL-2 en las PBMC demostraron la existencia de diferencias de respondedores altos y bajos a la estimulación por IL-2 (véase el **Ejemplo 30**).

Se comparó la respuesta de respondedores altos y respondedores bajos a diversas dosis de P28R. Se cultivaron células de respondedores altos o respondedores bajos con diversas dosis de P28R (véanse las **Figuras 36A** y **36B**). La proliferación inducida por IL-2 se midió como incorporación de BrdU. Mientras que P28R no tuvo un efecto estimulador en las células de pacientes con una alta respuesta a IL-2 (N = 4) (véase la **Figura 36A**), P28R tuvo un efecto estimulador en las células de pacientes con una baja respuesta a IL-2 (N = 6) (véase la **Figura 36B**). Por consiguiente, los efectos de P28R sobre la unión a y el bloqueo de la actividad inmunoinhibidora de P3028 se demostraron en el modelo *ex vivo*, ya que la adición de P28R a los cultivos no tuvo ningún efecto sobre la proliferación cuando se añadió a las PBMC de controles sanos y pacientes con cáncer con una tasa de proliferación normal, pero la proliferación de las PBMC de pacientes con cáncer inmunosuprimidos fue estimulada significativamente por P28R. Sin estar limitado por ninguna teoría, en algunos ejemplos, P28R (SEQ ID NO: 2) o el núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) se une a un bloqueante de la proliferación de las células inmunes e induce la proliferación de las células inmunes.

El efecto de P27 (**SEQ ID NO: 264**) se comparó entonces con el efecto de P28R (**SEQ ID NO: 2**) sobre la proliferación inducida por IL-2 como se mide por la incorporación de BrdU. Las PBMC de pacientes con cáncer con respuesta baja tenían diversas concentraciones bien de P28R o P27, que variaban desde sin péptido ("células no tratadas") a 5 µg/mL, 10 µg/ml, o 20 µg/ml. Como se muestra en la **Figura 37**, tanto P28R como P27 aumentaron la tasa de proliferación de las PBMC inducida por IL-2 como se mide por la incorporación de BrdU. Cuando se comparan los resultados mostrados en la **Figura 37** con los de la **Figura 34**, se observó que P27 aumentaba la estimulación de IL-2 de la proliferación celular como se mide por la incorporación de BrdU, pero no el metabolismo mitocondrial como se mide por la conversión de MTS. Por otro lado, se observó que P28R aumentaba tanto la conversión de MTS como la incorporación de BrdU en respuesta a la estimulación de IL-2 (véase el **Ejemplo 31**).

Los diferentes efectos de diferentes inhibidores de péptidos inmunorreguladores en la incorporación de BrdU y en la conversión de MTS se investigaron adicionalmente. Los efectos de P28R sobre la estimulación de IL-2 de la proliferación de las células inmunes difirieron significativamente, dependiendo del ensayo que se usó (véase la **Figura 38**). El péptido P28R tuvo una actividad estimuladora de la conversión de MTS en cultivos de siete días de PBMC en el 100 % de los pacientes con cáncer examinados (N = 9) y en el 63 % de las muestras de control sanas examinadas (N = 8). Por el contrario, P28R estimuló la incorporación de BrdU en cultivos de siete días de PBMC de solo el 17 % (N = 6) y el 20 % de (N = 10) de los pacientes. P28R estimuló la proliferación inducida por IL-2, como se mide por la incorporación de BrdU, en cultivos de PBMC de pacientes con cáncer con una baja respuesta proliferativa a IL-2. Por otro lado, las PBMC del 67 % de las muestras de control sanas examinadas (N = 3) y el 50 % de los pacientes con cáncer (N = 4) no fueron estimuladas por IL-2 cuando el efecto se midió como conversión de MTS (véanse el **Ejemplo 32** y la **Figura 38**). Sin embargo, las PBMC de todas estas personas ("no respondedores") que no respondieron cuando se midieron con MTS fueron estimuladas significativamente por IL-2 cuando el efecto se midió como incorporación de BrdU (véase la **Figura 38**). En dos pacientes, la respuesta a IL-2, medida como incorporación de BrdU, fue aumentada por P28R (véase la **Figura 38A** y **38C**), pero este efecto de P28R solo se observó en uno de estos pacientes cuando se usó la conversión de MTS (véase la **Figura 38B**). Por lo tanto, mientras que en un paciente (véanse las **Figuras 38A** y **38B**) se registró la actividad estimuladora de IL-2 usando tanto BrdU como MTS, en el otro paciente, la actividad estimuladora de IL-2 solo se registró usando BrDU (véase la **Figura 38C**) (véase el **Ejemplo 32**). Tomando como base estas observaciones, se contempló que los efectos sobre la actividad metabólica medida como conversión de MTS no siempre se correlacionan con la síntesis de ADN medida como incorporación de BrdU, y diferentes poblaciones de pacientes pueden responder de manera diferente a inhibidores de péptidos inmunorreguladores.

Se contempló que otras moléculas que se unen a P3028 podrían ser identificadas. Estas moléculas de unión adicionales también podrían bloquear potencialmente P3028. Se sintetizaron péptidos de 6 unidades méricas en bucle y se identificaron 6 unidades méricas que demostraron una unión apreciable a P3028 (véanse la **Tabla 12,** las **SEQ ID NO: 265-267**) (véase el **Ejemplo 19**). Se observó que dos de las 6 unidades méricas con la unión más fuerte a P3028 tomando como base la puntuación de rampo poseían homología con los péptidos lineales que se unen a 3028 (véase la **Figura 32**).

Además de P3028, se encontró que varios otros fragmentos de albúmina y péptidos sintéticos se unían a las células inmunes. Algunos de estos fragmentos pueden tener una actividad inmunomoduladora similar a P3028, pueden unirse a las células inmunes de manera similar a P3028 y/o pueden unirse a anticuerpos inmunomoduladores que reconocen P3028. En un primer conjunto de experimentos, se generaron fragmentos de albúmina mediante digestión con tripsina y se encontró que los fragmentos trípticos se unían a las células inmunes en el sistema ACS descrito en la presente memoria (véase el **Ejemplo 17**). La **Tabla 1** proporciona una lista de fragmentos de albúmina generados con tripsina, que se unen a las células inmunes en el sistema ACS, como se detecta por análisis de MALDI-TOF.

Tabla 1: Fragmentos de albúmina generados con tripsina que se unen a ACS

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
194	71 %	KYLYEIAR	161-168
195	64 %	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
196	60 %	VFDEFKPL VEEPQNLIK	397-413
197	59 %	VPQVSTPTLVEVSR	439-452
198	42 %	RPCFSALEVDETYVPK	509-524
199	41 %	FQNALLVR	427-434
200	36 %	SLHTLFGDK	89-97
201	36 %	LKECCEKPLLEK	299-310
202	35 %	LCTVATLR	98-105
203	34 %	YLYEIAR	162-168
204	32 %	CCAAADPHECYAK	384-396
205	29 %	AAFTECCQAADK	187-198
206	26 %	CCTESL VNR	500-508
207	25 %	QEPERNECFLQHK	118-130
208	23 %	AVMDDFAAFVEK	570-581
209	22 %	NECFLQHK	123-130
210	20 %	ONCELFEQLGEYK	414-426
211	18 %	QEPERNECFLQHK	118-130
212	13 %	VHTECCHGDLLECADDR	265-281
213	8 %	FKDLGEENFK	35-44
214	3 %	YICENQDSISSK	287-298
215	2 %	LDELRDEGK	206-214
216	1 %	DDNPNLPR	131-138

En un segundo conjunto de experimentos, la albúmina sérica humana desnaturalizada fue degradada por la asparaginasa (ASN-N), y se evaluó la capacidad de estos fragmentos proteolíticos de unirse a las células inmunes en el sistema ACS. De nuevo, los péptidos que se unen a las células inmunes se identificaron comparando disoluciones de péptidos adsorbidos y no adsorbidos usando la técnica de MALDI TOF. Los resultados se muestran en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Fragmentos de albúmina generados con Asp-N que se unen a ACS

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
217	100 %	DHVKLVNEVTEFAKTCVA	62-79
218	100 %	DDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL	586-609
219	87 %	DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV	495-517
220	86 %	DETYVPKEFNAETFTHA	518-535
221	65 %	DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN	293-319
222	65 %	DKLCTVATLRETYGEM	96-112

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
223	100 %	YSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC YAKVF	364-398
224	100 %	KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNEC FLQHK	96-130
225	100 %	ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKE QLKAVM	536-572
226	100 %	LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKHCIA EVEN	283-319
227	100 %	VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTY ETT LEKCCAAA	348-388
228	100 %	LGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLV NEVTEFAKTCVA	37-79
229	100 %	RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE FNAETFTFHA	495-535
230	37 %	YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCCTES LVNRRPFSALEV	475-517

Además, se sintetizaron varios péptidos sintéticos, como se muestra en la **Tabla 3,** y se evaluó la unión de estas moléculas a las células inmunes usando el sistema ACS.

Tabla 3: Péptidos sintéticos de albúmina

SEQ ID NO:	Nombre del Péptido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
183	3026	NEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP	153-176
184	3027	ELFEQLGEYKFQNALLVR	417-434
188	3029	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
189	2604	KLVNEVTEFAKT	65-76
190	2605	NEETFLKKYLYE	153-168
191	2606	LDELRDEGKAS	205-217
192	2607	EMADCCAKQEPE	110-122
193	2608	ELFEQLGEYKF	417-427

Además, varios péptidos de fragmentos de albúmina se unen específicamente a un anticuerpo específico de dHSA con efectos inmunomoduladores (mAb A) (véase el **Ejemplo 18**). Estos péptidos se muestran en la **Tabla 4.**

Tabla 4: Péptidos de albúmina que se unen al anticuerpo monoclonal mAb A

SEQ ID NO:	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
231	LVNEVTEFAK	066-075
232	SLHTLFGDK	089-097

SEQ ID NO:	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
233	LCTVATLR	098-105
234	ETYGEMADCCAK	106-117
235	YLYEIAR	162-168
236	LDELRDEGK	206-214
237	YICENQDSISSK	287-298
238	LKECCEKPLLEK	299-310
239	HPDYSVVLLLR	362-372
240	CCAAADPHECYAK	384-396
241	QNCELFEQLGEYK	414-426
242	FQNALLVR	427-434
243	CCTESLVNR	500-508
244	AVMDDFAAFVEK	570-581
245	LSQRFPK	243-249
246	DDNPNLPR	131-138

Se contempla que los inhibidores de uno cualquiera o más de los péptidos enumerados en las **Tablas 1-4** se pueden generar de manera muy similar a la que se generaron los inhibidores de P3028. Brevemente, los anticuerpos policlonales y monoclonales que son específicos para uno cualquiera o más de los péptidos de las **Tablas 1-4** pueden generarse fácilmente usando técnicas convencionales en inmunología. Los fragmentos de unión de anticuerpos también se pueden preparar y aislar usando técnicas convencionales en inmunología. Estos anticuerpos o fragmentos de anticuerpos pueden ser humanos, o humanizados, como se describe en la presente memoria. Usando un enfoque similar al descrito *supra* y en los Ejemplos 9 y 10, estos inhibidores de péptidos pueden evaluarse en un ensayo basado en chip y en ensayos bioquímicos, tales como la proliferación de células inmunes en presencia y ausencia de los inhibidores de péptidos. La siguiente sección proporciona más información sobre el desarrollo de inhibidores de péptidos inmunorreguladores, preferiblemente inhibidores de P3028.

Se contempla que los inhibidores de uno cualquiera o más de los péptidos enumerados en las **Tablas 1-4** pueden comprender modificaciones de la secuencia de P28R (**SEQ ID NO: 2**) o del núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**), y además pueden ser útiles para reducir la inhibición del receptor LFA-1, o para estimular las células inmunes. Para identificar la modificación de los péptidos inhibidores según algunas realizaciones de la presente memoria, se usaron datos de barrido posicional para estudiar la influencia de la sustitución de diferentes tipos de aminoácidos en cada posición de P28R (**SEQ ID NO: 2**) sobre la unión de P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Cada aminoácido en la secuencia peptídica de P28R (**SEQ ID NO: 2**) se intercambió con todos los aminoácidos naturales, y se evaluó la unión de P3028 (**SEQ ID NO: 185**) a cada péptido en un chip de fase sólida (véase, p.ej., el **Ejemplo 36**). En las **Tablas 5.3, 5.4, 5.5, 5.6 y 13** se resumen una serie de modificaciones opcionales de P28R según las realizaciones de la presente memoria. Opcionalmente, un péptido inhibidor según algunas realizaciones de la presente memoria puede comprender una o más de las modificaciones de la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13.** Opcionalmente, un péptido inhibidor comprende un núcleo central de las posiciones 2, 5-11, y 15 como se proporciona en la **Tabla 5.3**, y las posiciones restantes se omiten o sustituyen con sustancialmente cualquier aminoácido. Opcionalmente, un péptido inhibidor comprende un núcleo central de las posiciones K2, T5-S11 y E15 de la **SEQ ID NO: 2**, y las posiciones restantes se omiten o sustituyen con sustancialmente cualquier aminoácido.

A partir de los datos de barrido posicional, también se observa que se puede identificar un "péptido central", FFVKLS (SEQ ID NO: 62) (denominado en la presente memoria "núcleo de P28"). En algunos ejemplos, se proporciona un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el núcleo P28 (**SEQ ID NO: 62**). El péptido puede comprender no más de aproximadamente 30 residuos de aminoácidos, por ejemplo, no más de aproximadamente 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, o 6 residuos de aminoácidos. En algunos ejemplos, el péptido central desbloquea un receptor LFA-1 (p. ej., desplaza a los péptidos inmunorreguladores o estructuras de 3028 unidos del receptor LFA-1) al que se han unido uno o más péptidos inmunorreguladores de las Tablas 1-4.

Tomando como base los datos de barrido posicional, se contempla que las sustituciones de la **SEQ ID NO: 2** pueden ser útiles según algunas realizaciones de la presente memoria para la unión a P3028, desbloqueando el receptor LFA-1 de la inhibición mediada por P3028 (p. ej., desplazando el péptido P3028 y las moléculas que contienen la estructura de P3028 unidos del receptor LFA-1) y/o estimulando a las células inmunes. La actividad del péptido P28R (**SEQ ID NO: 2**) y las modificaciones de P28R se estudiaron en un modelo humano ex vivo usando PBMC de un ser humano control sano en cultivos a corto plazo, y con la activación de las PBMC medida como porcentaje de células con CD69 aumentado (véase el **Ejemplo 37**). Se observó que P28R (**SEQ ID NO: 2**) y el péptido 31135 (KKLDTFFVYLSLFTER) (**SEQ ID NO: 589**) estimulan directamente las PBMC sanas en este modelo *ex vivo*, pero los péptidos 30677 (KKLDTFFVKLSLMTER) (**SEQ ID NO: 583**), 30678 (KKLDTFFVKLQLFTER) (**SEQ ID NO: 584**), 30680 (KKLDTVMVKLQLMTER) (**SEQ ID NO: 585**), 30864 (KSLDTFFVKLSLFTER) (**SEQ ID NO: 587**); 30685 (KKLDTFFVKLSLFTFR) (**SEQ ID NO: 588**); y 31136 (KKLDTFFVNLSLFTER) (**SEQ ID NO: 590**) y 31138 (KKLDTFFVDLSLFTER) (**SEQ ID NO: 591**) no estimularon las PBMC sanas en este modelo *ex vivo* (véanse las **Figuras 41A** y **41B**). Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en P28R (**SEQ ID NO: 2**), péptido 31135 (**SEQ ID NO: 589**), o una combinación de P28R y péptido 31135 para estimular directamente a las células inmunes. Como tal, en algunas realizaciones, se proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, un péptido de la **SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 62,** o cualquiera de las **SEQ ID NO: 583-586 o 587-595,** o una combinación de estos péptidos.

Se observa que el péptido 31135 comprende una Y en la posición correspondiente a la posición 9 de la **SEQ ID NO: 2** y la posición 4 de la **SEQ ID NO: 62.** (véanse las **Tablas 5.3** y **5.5**). En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en, un péptido modificado que comprende una modificación de P28R que comprende una Y en la posición 9 de la **SEQ ID NO: 2**. Opcionalmente, las células inmunes pueden comprender células inmunes sanas. Opcionalmente, las células inmunes pueden comprender células inmunes en el suero de un paciente con cáncer, por ejemplo, células inmunes de un paciente con cáncer. En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende, que consiste esencialmente en, o que consiste en, un péptido modificado que comprende una modificación del núcleo de P28 que comprende una Y en la posición 4 de la **SEQ ID NO: 62**. Opcionalmente, las células inmunes pueden comprender células inmunes sanas. Opcionalmente, las células inmunes pueden comprender células inmunes en el suero de un paciente con cáncer, por ejemplo, células inmunes de un paciente con cáncer.

Como P28R (**SEQ ID NO: 2**) puede unirse a P3028 y estimular a las PBMC de controles sanos en cultivos a corto plazo, por ejemplo, cuando se encuentran en un medio de cultivo que comprende RPMI más 10 % de suero humano AB normal (véase el **Ejemplo 37**), se contempla que los truncamientos de P28R según algunas realizaciones de la presente memoria pueden ser útiles para unirse a inhibidores de uno cualquiera o más de los péptidos enumerados en las **Tablas 1-4.** Se evaluó la capacidad de los truncamientos de P28R para activar las PBMC (véase el **Ejemplo 38**). Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 24 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %. La activación de las PBMC se midió como porcentaje de células con expresión aumentada de CD69 (**Figura 42A**) o CD71 (**Figura 42B**) usando citometría de flujo. Como se muestra en las **Figuras 42A** y **42B**, el péptido P28R (**SEQ ID NO: 2**) activó eficazmente las PBMC sanas en este modelo *ex vivo*, pero el péptido 32251 (**SEQ ID NO: 592**) y el péptido 32230 ("núcleo de P28") (FFVKLS) (**SEQ ID NO: 62**) no lo hicieron. Sin embargo, las PBMC también se incubaron con los péptidos en sueros de cáncer de perros o en sueros de cáncer de pacientes humanos con cáncer (véase la **Figura 43**). Se observó que el péptido P28R de longitud completa (**SEQ ID NO: 2**) y el péptido central de P28 (péptido 32230) (**SEQ ID NO: 62**) activaban las PBMC en presencia de suero de cáncer. Como tal, se contempla que, según algunos ejemplos de la presente memoria, P28R, el núcleo de P28, o combinaciones de estos péptidos, son útiles para estimular a las células inmunes en el suero de un sujeto que tiene cáncer.

En algunos ejemplos, se describe un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**). Opcionalmente, el péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) puede unirse al péptido P3028. Se observó que el péptido del núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) puede unirse al péptido 3028 tan eficientemente como el péptido P28R de longitud completa y puede inducir la activación (p. ej., proliferación, expresión aumentada de CD69 y/o CD71, secreción de IL-12 o IFNγ, o secreción de perforina o granzima B, citotoxicidad aumentada, migración celular o producción de citoquinas) de las PBMC en suero de cáncer (véanse el **Ejemplo 38** y la **Figura 43**), pero que en un modelo *ex vivo* que comprende cultivos a corto plazo de PBMC, el péptido del núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) no estimula la activación de PBMC (CD69 y CD71) como lo hace el péptido P28R (véanse las **Figuras 42A** y **42B**). Por consiguiente, en algunos ejemplos, un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) se une al péptido P3028 tan eficientemente o sustancialmente tan eficientemente como P28R (**SEQ ID NO: 2**). En algunos ejemplos, se proporciona P28R (**SEQ ID NO: 2** para unirse a P3028 y desbloquear receptores celulares (p. ej., desplazar a los péptidos inmunorreguladores o estructuras de 3028 unidos de los receptores celulares). Opcionalmente, P28R puede tener además una actividad estimuladora directa sobre las células inmunes. En algunas realizaciones, se proporciona el núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) para unirse a P3028 y desbloquear receptores celulares (p. ej., desplazar a los péptidos P3028 o estructuras de 3028 unidos de los receptores celulares).

También se ha observado que, se ha mostrado que P28R biotinilado se une directamente a las PBMC, como lo demuestra la inmunocitoquímica o la formación de rosetas de perlas recubiertas con P28R (unión de perlas a las células). Por consiguiente, en algunos ejemplos, se proporciona P28R para unirse directamente a las PBMC. En algunos ejemplos, se proporciona P28R que comprende un resto detectable para unirse a las PBMC. En algunos

ejemplos, se proporciona P28R que comprende una toxina para unirse a las PBMC. En algunos ejemplos, se proporciona el péptido 31135 que comprende una toxina o un resto detectable.

El efecto de P28R (**SEQ ID NO: 2**) en las células cancerosas se estudió adicionalmente en modelos *in vivo* en ratones desnudos e inmunocompetentes. Se inyectó P28R intratumoralmente en cáncer de páncreas humano en un modelo de xenoinjerto en ratones desnudos, y se indujo la apoptosis de las células tumorales después de un día (véase el **Ejemplo 39**). P28R indujo la caspasa 3, un marcador de la apoptosis en curso, mientras que el tratamiento de los tumores solo con el disolvente del fármaco no indujo la caspasa 3 (véanse las **Figuras 44A** y **44B**). En algunas realizaciones, P28R (**SEQ ID NO: 2**) tiene una acción citotóxica directa sobre las células tumorales, por ejemplo, células de cáncer de próstata. En algunos ejemplos, un péptido de la **Tabla 5.3,** o un péptido P28R modificado que comprende al menos una modificación de la **Tabla 5.2** tiene una acción citotóxica directa sobre las células tumorales, por ejemplo, células de cáncer de próstata.

Como se observó que P28R tiene un efecto inmunoestimulador (véase*,* p. ej., el **Ejemplo 37**), también se evaluó la capacidad de P28R (**SEQ ID NO: 2**) para activar el sistema inmune. Se inyectó P28R, 40 microgramos en 100 microlitros, intratumoralmente en el melanoma B16 en ratones inmunocompetentes inoculados con melanoma B16, C57B1 (véase el **Ejemplo 40**). Los tumores se extrajeron después de 3 días y las secciones se tiñeron inmunohistoquímicamente usando un anticuerpo policlonal de conejo anti-CD45. Las células dominantes en los tumores después del tratamiento con P28R eran células inflamatorias, como indica la inmunotinción **450** de CD45 (véase la **Figura 45A**). La tinción no se observó **452** en una sección de tumor de control incubada con IgG de conejo a la misma concentración (**Figura 45B**). Se contempla que, en algunos ejemplos, P28R (**SEQ ID NO: 2**), el núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**), un péptido con la **SEQ ID NO: 586** o **589,** o un péptido P28R modificado que comprende al menos una modificación de la **Tabla 5.2** puede activar el sistema inmune, por ejemplo, para dirigir una respuesta inmune frente a las células tumorales. En algunos ejemplos, uno o más de los péptidos enumerados se administran en o cerca de un tumor. En algunos ejemplos, uno o más de los péptidos enumerados se administran peritumoralmente. En algunos ejemplos, uno o más de los péptidos enumerados se administran sistémicamente.

Como se contempla que las modificaciones de P28R pueden ser útiles para la estimulación de las células inmunes, se estudió adicionalmente la influencia de diversas sustituciones y adiciones de aminoácidos en P28R sobre el efecto inmunoestimulador. Se evaluaron los efectos de los péptidos modificados sobre la activación de las PBMC de una persona de control sana (véase el **Ejemplo 41**). Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 48 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %, y se determinó la activación de las PBMC mediante citometría de flujo tomando como base el porcentaje de células con marcador CD69 o CD71 aumentado. Se ensayaron los péptidos P28R (**SEQ ID NO: 2**), núcleo de P28 (péptido 32230) (**SEQ ID NO: 62**), 32251 (KKLDTFFPKLSLFTER) (**SEQ ID NO: 592**), 32814 (RKLDTFFVKLSLFTERRR) (**SEQ ID NO: 586**), 32815 (KKLDQFFVKLSQHNER) (**SEQ ID NO: 595**), 32665 (KKLDTFMVKLSQHTER) (**SEQ ID NO: 593**), y 32819 (KKLDTFFVKLSLFTER(C(PEG24))) (**SEQ ID NO: 594**). Como se muestra en la **Figura 46**, el péptido 32814 (**SEQ ID NO: 586**), tuvo un efecto estimulador en cultivos a corto plazo similar al de P28R (**SEQ ID NO: 2**) (lote CS8040) tanto para el aumento de CD69 (véase la **Figura 46A**) como el aumento de CD71 (véase la **Figura 46B**).

Además de las aplicaciones terapéuticas, también se contemplaron aplicaciones de diagnóstico de P28R y truncamientos y modificaciones del mismo. Por ejemplo, se puede obtener información sobre el estado inmune sistémico y local (intratumoral) de los pacientes usando reactivos que comprenden P28R, o un truncamiento o modificación del mismo.

Se contempla que la aparición de estructuras de 3028 inmunoinhibidoras en los tumores puede identificarse mediante tinción inmunohistoquímica usando un anticuerpo dirigido frente a P3028 o usando P28R (**SEQ ID NO: 2**) o núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) marcados, por ejemplo, P28 o núcleo de P28R biotinilado. La **Figura 47** muestra dos áreas de un cáncer de mama humano teñidas usando P28R biotinilado. La tinción **470** se observa en la **Figura 47B**. No se observa tinción en la **Figura 47A**. Se indica ausencia de tinción **472**.

Como tales, las áreas de tumores que comprenden estructuras de P3028 (así como las áreas que no comprenden estas estructuras) pueden identificarse usando péptidos marcados según los ejemplos descritos en la presente memoria. En algunos ejemplos, se proporciona un péptido con la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4**, o un péptido P28R o del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13**, y comprende además un resto detectable. El péptido que comprende el resto detectable puede unirse a uno o más péptidos inmunorreguladores de las **Tablas 1-4,** por ejemplo, P3028 (**SEQ ID NO: 185**).

Además, las células de cáncer de próstata humano se cultivaron en ausencia de proteínas del suero, y exhibieron inmunotinción mínima para estructuras de P3028, basado en la detección de anticuerpos de conejo (**Figura 48A**). Sin embargo, cuando se alimentaron células de cáncer de próstata humano con albúmina de suero humano durante 2 horas, y se tiñeron para detectar la presencia de estructuras de P3028 usando anticuerpos de conejo, se observó una inmunotinción sustancial (**Figura 48B**). Por consiguiente, se contempla que los tumores puedan generar estructuras de P3028. Además, se contempla que los inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria pueden administrarse a células tumorales para contrarrestar los efectos inmunoinhibidores de las estructuras de P3028. En algunos ejemplos, una composición que comprende un péptido de la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ**

ID NO: 62, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un péptido P28R o de núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13,** se administra a una célula tumoral, y puede unirse a una o más estructuras de P3028 de manera que se desbloquee un receptor LFA-1 y/o de IL-2 y se aumente la estimulación de las células inmunes.

Se observó que las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores inmovilizados en nanopartículas según algunas realizaciones de la presente memoria pueden desplazar la dHSA unida de las células inmunes. Se unieron perlas magnéticas Dynabead™ al péptido del núcleo de P28 (FFVKLS) (SEQ ID NO: 62). Como se muestra en la **Figura 49A**, las PBMC de control cultivadas con dHSA exhibieron niveles sustanciales de dHSA unida. Sin embargo, como se muestra en la **Figura 49B**, las PBMC cultivadas con dHSA e incubadas durante 24 horas con la composición de péptido del núcleo de P28-perlas Dynabead™ exhibieron niveles sustancialmente más bajos de dHSA unida. Por consiguiente, se contempla que las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores inmovilizados en nanopartículas según algunos ejemplos de la presente memoria pueden ser útiles para aumentar la estimulación de las células inmunes, por ejemplo, proporcionando inhibidores de péptidos inmunorreguladores a las células inmunes (p. ej., linfocitos, monocitos, macrófagos o células NK) unidos a P3028. En algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende un péptido de la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un P28R o péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13**. La composición puede comprender una nanopartícula, y el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., un péptido de la **SEQ ID NO: 62**) se puede inmovilizar en la nanopartícula. Opcionalmente, la composición se puede administrar a un paciente que necesite la estimulación de las células inmunes. Opcionalmente, la estimulación de las células inmunes del sujeto puede detectarse, por ejemplo, como expresión aumentada de CD69 y/o CD71, secreción de IL-12 o IFNγ, o secreción de perforina o granzima B, citotoxicidad, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular aumentadas. Opcionalmente, el paciente que necesita la estimulación de las células inmunes padece de un tumor, por ejemplo, un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias) o un histicitoma. Opcionalmente, la administración de la composición al paciente induce cambios regresivos en el tumor y/o erradica o contribuye a la erradicación del tumor.

Se ha observado que las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria pueden inducir la infiltración de células inmunes en tumores en modelos de mamíferos. Por ejemplo, la administración de una composición que comprende P28R (**SEQ ID NO: 2**) directamente a un melanoma B16 en ratones C57B1 indujo cambios regresivos en el tumor y la permeación del tumor por células inflamatorias CD45+, y se observó que se conseguía una activación inmune sistémica frente al tumor (véanse las **Figuras 53A-53B**). Además, los tumores contralaterales del ratón que no recibieron la administración directa de la composición de P28R también experimentaron cambios regresivos y también fueron infiltrados por células inmunes (**Figuras 55A-D**). Se observó además que la inyección directa de la composición de P28R en un modelo de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones B7B1 indujo cambios regresivos tanto en el tumor que recibió la composición de P28R como en los tumores contralaterales a los que no se inyectó directamente (**Figuras 57A** y **57B**). Se observó además que la administración intratumoral de una composición que comprende P28R a un tumor de mama de un perro indujo cambios regresivos en el tumor y la infiltración de células inflamatorias CD45+ en el tumor (véase la **Figura 58A-D**). Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprende P28R en un carcinoma de glándulas apocrinas de un perro indujo la infiltración en el tumor de células inflamatorias CD45+ (**Figura 62A-B**) y células NK (p. ej., células CD56+ y/o células NCR1+) (**Figuras 64a-B** y **65A-B**), y también indujo cambios regresivos en el tumor. Se observó además que la inyección intratumoral de una composición de control (vehículo que no comprendía P28R) en un tumor de testículo de un perro no indujo infiltración de células inmunes (**Figuras 66A-B**). Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprendía P28R en un tumor de mastocitos de un perro indujo la destrucción masiva del tumor y la infiltración de células inflamatorias CD45+ (véase la Figura 69) y una infiltración extensa de células inflamatorias CD56+ (véase la Figura 70A-D). Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprendía P28R en un tumor mamario mixto benigno de un perro indujo cambios regresivos en el sitio de la inyección (Figura 71A-B) y la infiltración en el tumor de células inflamatorias (Figura 72A-D, Figura 73A-D y Figura 74A-B), por ejemplo, células CD45+ (Figura 75A-D). Las células CD45+ también se infiltraron en las metástasis distantes del tumor (Figura 76 y Figura 77A-D). Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprendía P28R en un carcinoma mucoso de glándula mamaria de un perro indujo la infiltración en el tumor de células inflamatorias CD45+ (**Figura 78A-B**) y cambios regresivos extensos del tumor. Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprendía P28R en un histiocitoma de un perro indujo cambios regresivos extensos del tumor (**Figura 79A-B**) e infiltración en el tumor de células CD56+ (**Figura 80A**) y células NCR1+ (**Figura 80B**). Se observó además que la inyección intratumoral de una composición que comprendía P28R en un adenoma papilar intraductal de un perro indujo una intensa infiltración inflamatoria del tumor (**Figura 81** y **Figura 82A-D**) y una extensa erradicación de las células tumorales. Se observó además que CD3 (células T), CD8 (células T) y CD45 (leucocitos) se regulaban a la baja o se perdían cuando las células inflamatorias se infiltraban en las áreas de células tumorales, de modo que varios linfocitos que se infiltraban en las áreas de las células tumorales parecen tener menor intensidad de tinción en comparación con el estroma (véase la **Figura 83**). Sin embargo, el uso de criterios morfológicos confirmó que estaban presentes varios linfocitos cercanos a las células

tumorales, pero sin teñir. La presencia de linfocitos con CD3, CD8 y CD45 reducidos se confirmó además usando una inmunotinción más intensa, que produjo un aumento de la tinción de fondo, pero no produjo ninguna tinción más específica (véase la **Figura 84**). Las células tumorales en perros tratados con P28R también exhibieron núcleos teñidos débilmente, a menudo con forma irregular y disrupción de la membrana nuclear, y se confirmó que eran apoptóticas, como lo demuestra la tinción TUNEL™ (**Figura 85**). Por consiguiente, la administración de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un P28R o péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13** a un sujeto con un tumor según algunos ejemplos de la presente memoria puede inducir la apoptosis de las células tumorales. Se observó la relación entre las células tumorales normales y "dañadas", y se confirmó que el tratamiento con P28R daba como resultado una densidad significativamente menor de células tumorales en los tumores tratados (véase la **Figura 86B**) en comparación con los tumores de perros de control no tratados (véanse la **Figura 86A** y las **Figuras 87A-D**). El infiltrado inflamatorio en los tejidos se cuantificó adicionalmente y se comparó con el número total de células tumorales en los tumores de mama tanto para los perros tratados con P28R como para los perros no tratados. Se observó que los tumores tratados contenían una relación más de 3 veces mayor entre células inflamatorias y células tumorales en comparación con los tumores no tratados (véase la Figura 88). Además, como control, se evaluó el infiltrado inflamatorio en diez tumores fijados en formalina y embebidos en parafina ("FFPE") y, en general, la infiltración de células inflamatorias fue muy baja (véase la **Figura 89**). Por consiguiente, la administración de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un P28R o péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13** según algunos ejemplos de la presente memoria induce la infiltración de células inflamatorias en las células tumorales, y disminuye el número de células tumorales en relación con las células inflamatorias.

Se evaluaron los efectos de P28R sobre tumores en localizaciones distintas del sitio de administración. En los perros tratados con P28R, los tumores a los que no se inyectó directamente P28R exhibieron cambios regresivos, lo que proporciona una fuerte evidencia del tratamiento de estos tumores no inyectados, remotos o periféricos. Se observó un mayor infiltrado inflamatorio y una mayor cantidad de células tumorales "dañadas" en grandes tumores remotos o periféricos después de la inyección de solo 200 µL de P28R, lo que indica un efecto distante de P28R (véanse las **Figuras 91B** y **91D**). Por consiguiente, este experimento proporciona una fuerte evidencia de que la administración de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** P28R o un P28R o un péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13** es efectiva para inhibir, mejorar, o tratar células cancerosas y/o tumores que están distantes de un tumor primario, tales como metástasis. En otro experimento, los ratones con cáncer de colon CT26 inoculado se trataron con 12 microgramos de P28R, dos veces por semana durante dos semanas. La apoptosis, identificada usando la técnica de tinción TUNEL™, se indujo en la mayoría de las células tumorales (véanse las **Figuras 92A-B**). En otro experimento, se administró P28R subcutáneamente dos veces por semana a dos semanas a ratones BALBc con células de cáncer de colon CT26 inoculadas. Se compararon dos niveles de dosis, 4 (D10) o 12 mg (D30) por inyección con la inyección del vehículo, y las células tumorales apoptóticas se identificaron mediante tinción usando la técnica de tinción TUNEL™. La administración sistémica de P28R disminuyó el número de células tumorales viables e incrementó el número de células tumorales apoptóticas tanto en D10 como en D30 (véase la **Tabla 16**). Por consiguiente, tanto dosis bajas como altas de P28R, administradas sistémicamente según algunas realizaciones de la presente memoria (p. ej., enteralmente, o, por ejemplo, oralmente; o parenteralmente, por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, intraperitonealmente o mediante implante), inducen sistémicamente la apoptosis en las células cancerosas y tumores. En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores) se administra intratumoralmente o peritumoralmente a un subconjunto de tumores en un sujeto que tiene múltiples tumores (por ejemplo, cáncer metastásico), con el fin de tratar, inhibir o mejorar las células cancerosas, tumores y/o metástasis, incluso aquellas células cancerosas y tumores que no recibieron intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria se administra por intratumoralmente o peritumoralmente a un tumor en un sujeto que tiene cáncer metastásico, pero no se administra intratumoralmente o peritumoralmente a otro tumor en el sujeto, con el fin de tratar, mejorar, destruir y/o eliminar los tumores y/o las células cancerosas que se originaron a partir de dicho tumor primario, tal como en el caso de las metástasis.

También se observaron efectos sistémicos de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores en cánceres de colon CT26 en ratones Balb/c. Se inyectó a los ratones Balb/c un anticuerpo oligoclonal de conejo (anticuerpo oligoclonal "R") frente al fragmento de albúmina humana P3028. El anticuerpo oligoclonal de conejo fue de 100 microgramos en 100 microlitros, o con el mismo volumen de disolución salina como control ("A"), y se observó la erradicación de las células tumorales en los ratones a los que se inyectó el anticuerpo después de cinco días. El número de células tumorales se redujo sustancialmente en los ratones a los que se inyectó el anticuerpo oligoclonal (véase la **Figura 93B**) en comparación con los controles de disolución salina (**Figura 93A**). Como se muestra en la **Figura 93B,** y se resume numéricamente en la **Tabla 17**, la densidad de las células tumorales se reduce mediante el tratamiento con el anticuerpo. Por lo tanto, se observa un efecto abscopal y/o sistémico en un tumor no inyectado en un ratón tratado con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Como tales, los efectos sistémicos de los inhibidores de péptidos

inmunorreguladores se contemplan según algunas realizaciones de la presente memoria. En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra intratumoralmente a un tumor, o peritumoralmente a un tumor en un sujeto que tiene múltiples tumores, con el fin de mejorar, inhibir o eliminar al menos un tumor que no recibió intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende un anticuerpo frente a cualquiera de los péptidos con las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**, por ejemplo, P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Opcionalmente, el anticuerpo se une específicamente a P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Opcionalmente, el anticuerpo comprende un anticuerpo policlonal. Opcionalmente, el anticuerpo comprende un anticuerpo oligoclonal. Opcionalmente, el anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal. Opcionalmente, el anticuerpo comprende un anticuerpo monoclonal de longitud completa. Opcionalmente, el anticuerpo comprende un fragmento de unión de un anticuerpo monoclonal. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores induce cambios regresivos en el o los tumores que no recibieron intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores induce la infiltración de células inmunes en el o los tumores que no recibieron intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores.

Se contempla que las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria pueden tratar, mejorar, eliminar, inhibir y/o erradicar múltiples tumores o células cancerosas en un sujeto, incluso si las composiciones no se administran directamente intratumoralmente o peritumoralmente a cada uno de los tumores o células cancerosas. Además, se contempla que las composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria pueden tratar, mejorar, inhibir, eliminar y/o erradicar el cáncer metastásico sin ser administradas intratumoralmente o peritumoralmente a cada uno de los tumores del cáncer metastásico. Como tal, en algunos ejemplos, una composición que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** P28R, o un péptido de P28R o péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13** se administra sistémicamente (p. ej., enteralmente, por ejemplo, oralmente; o parenteralmente, por ejemplo, subcutáneamente, intravenosamente, intraperitonealmente, o mediante implante), e induce la apoptosis de las células tumorales y/o cancerosas a lo largo del sujeto incluyendo en un sujeto que tiene metástasis. En algunas realizaciones, la composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra intratumoralmente o peritumoralmente a algunos, pero no a todos, los tumores y/o células cancerosas en un cáncer metastásico en un sujeto que tiene metástasis, por ejemplo, al menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 tumores del sujeto (incluyendo los rangos entre dos cualquiera de los valores enumerados), para su uso en el tratamiento, inhibición o mejora de los tumores metastásicos y/o células cancerosas del sujeto (p. ej., la composición es para tratar o inhibir al menos un tumor más que el número de tumores que recibe una administración intratumoral o peritumoral de las composiciones mencionadas anteriormente).

Por consiguiente, se contempla que, en algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores con la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un péptido P28R o del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13**. La composición puede comprender una nanopartícula, y el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4,** o un péptido P28R o del núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13**) puede inmovilizarse en la nanopartícula. Opcionalmente, la composición es para su uso en la administración directa a un tumor, o se administra directamente a un tumor. Opcionalmente, el tumor puede formar parte de un cáncer metastásico. Opcionalmente, la composición induce cambios regresivos del tumor. Opcionalmente, la composición induce la erradicación de parte o la totalidad del tumor o inhibe la proliferación de las células tumorales y/o metástasis. Opcionalmente, la composición es para su uso para tratar, mejorar, inducir cambios regresivos en, inducir la erradicación de parte de, o inducir la erradicación de la totalidad de un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), un histicitoma o un adenoma (p. ej., un adenoma papilar intraductal) o inhibir la proliferación de las células y/o metástasis asociadas con los cánceres mencionados anteriormente. Como tal, la composición se puede administrar a un sujeto que tiene un cáncer o tumor o que tiene riesgo de metástasis, por ejemplo, un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto, tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), un histicitoma o un adenoma (p. ej., un adenoma papilar intraductal). El sujeto puede necesitar tratamiento del cáncer o tumor. Opcionalmente, la composición induce la infiltración de células inmunes en el tumor al que se administró directamente la composición, por ejemplo, infiltración de células CD45+ y/o NK. Opcionalmente, la composición induce la infiltración de células inmunes en un tumor del sujeto al que no se administró directamente, tal como un tumor metastásico o un tumor contralateral (p. ej., un segundo tumor metastásico y/o tumor contralateral, si la composición se administra directamente a un primer tumor). Opcionalmente, la composición induce una respuesta inmune sistémica.

Mejora de la inmunosupresión

Como los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria pueden ser útiles para la eliminación de la inmunosupresión, algunas realizaciones de la presente memoria comprenden métodos para mejorar, reducir los síntomas de, reducir, o tratar la inmunosupresión. En algunos ejemplos, se identifica un sujeto que padece de inmunosupresión. El sujeto puede comprender un ser humano, o un mamífero no humano. Se puede administrar al paciente una composición que comprende al menos uno de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria. La composición puede comprender al menos un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una cualquiera de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **62**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **265-393**, **583-586**, **587-595**, o un péptido P28R o del núcleo de P28 modificado que comprende una o más de las modificaciones de la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13.** El péptido puede tener una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102,103, 104, 105,106, 107, 108,109, 110, 111,112, 113,114, 115, 116,117, 118, 119,120, 121,122, 123, 124,125, 126, 127,128, 129, 130,131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos o una longitud definida por un rango entre cualesquiera dos de estos números. Opcionalmente, la composición puede comprender además un tampón como se describe en la presente memoria, por ejemplo, Trizma, Bicina, Tricina, MOPS, MOPSO, MOBS, Tris, Hepes, HEPBS, MES, fosfato, carbonato, acetato, citrato, glicolato, lactato, borato, ACES, ADA, tartrato, AMP, AMPD, AMPSO, BES, CABS, cacodilato, CHES, DIPSO, EPPS, etanolamina, glicina, HEPPSO, imidazol, ácido imidazol láctico, PIPES, SSC, SSPE, POPSO, TAPS, TABS, TAPSO o TES. Opcionalmente, la composición puede comprender además una partícula degradable como se describe en la presente memoria. La composición puede administrarse al sujeto a través de una variedad de rutas, por ejemplo, sistémicamente. en el sitio de la inmunosupresión (p. ej., si existe inmunosupresión local por un tumor), o cerca del sitio de la inmunosupresión, por ejemplo, a 10 cm 9 cm, 8 cm, 7 cm, 6 cm, 5 cm, 4 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, o 0,5 cm del sitio de la inmunosupresión, Opcionalmente, se puede administrar un segundo agente terapéutico además de la composición, por ejemplo, antes de, concurrentemente con, o posteriormente a la administración de la composición. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico puede comprender un agente inmunoestimulador. Opcionalmente, puede detectarse la activación de las células inmunes (p. ej., expresión aumentada de CD69 y/o CD71, secreción de IL-12 o IPNγ, o secreción de perforina o granzima B, citotoxicidad, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular aumentadas) del sujeto. Por ejemplo, la activación de las células inmunes puede detectarse como expresión aumentada de uno o más marcadores de las células inmunes, por ejemplo, CD69, CD71 y similares. La activación de las células inmunes (p. ej., la expresión aumentada de CD69 y/o CD71, secreción de IL-12 o IFNγ, o secreción de perforina o granzima B, citotoxicidad, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular aumentadas) puede detectarse mediante una serie de técnicas conocidas por el experto en la técnica, por ejemplo, citometría de flujo, inmunohistoquímica, ELISA, transferencia Western, inmunotransferencia, PCR cuantitativa, detección de la incorporación de BUdR para medir la proliferación, y similares. Sin estar limitado por ninguna teoría, diferentes tipos de células inmunosupresoras, células T reguladoras, células dendríticas inmaduras (iDC), macrófagos asociados a tumores (TAM) y células supresoras derivadas de mieloides (MDSC), pueden funcionar como inmunosupresores y, además, otros mecanismos inmunosupresores, tales como los factores de bloqueo del suero, los complejos inmunes circulantes, la producción aumentada de IL-IRa y la actividad proteolítica intratumoral aumentada pueden funcionar en la inmunosupresión relacionada con el cáncer. Como tal, en algunas realizaciones, el tratamiento, la mejora, la reducción o la reducción de los síntomas de la inmunosupresión se pueden determinar mediante un cambio en la actividad, fenotipo o proliferación de una célula inmunosupresora, o un cambio en el nivel de expresión o localización de un factor inmunosupresor.

Inhibidores de péptidos inmunorreguladores

Algunos ejemplos incluyen inhibidores de péptidos inmunorreguladores tales como P3028 y/o uno o más de los péptidos inmunorreguladores enumerados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**), también denominados bloqueantes de péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina, parejas de unión para péptidos inmunorreguladores o inhibidores de péptidos inmunorreguladores. Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores pueden incluir, pero no están limitados a: péptidos, péptidos cíclicos, peptidomiméticos, proteínas, ácidos nucleicos, anticuerpos; fragmentos de anticuerpos, aptámeros de ácidos nucleicos; aptámeros de péptidos; y moléculas pequeñas. La siguiente sección proporciona más detalles sobre inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en anticuerpos o fragmentos de anticuerpos.

Inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en anticuerpos o fragmentos de anticuerpos

Algunos ejemplos incluyen inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en anticuerpos o fragmentos de anticuerpos. También se contemplan métodos que usan estos inhibidores de péptidos inmunorreguladores para inhibir la inmunosupresión en un sujeto (p. ej., un sujeto que tiene cáncer o una infección patogénica tal como una infección bacteriana o viral). Se sabe que la unidad estructural del núcleo del anticuerpo comprende un tetrámero. Cada tetrámero se compone de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kDa) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kDa). La parte amino terminal de cada cadena incluye una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos, principalmente responsable

del reconocimiento de antígenos. La parte carboxi terminal de cada cadena define una región constante principalmente responsable de la función efectora. Las cadenas pesadas se clasifican como mu, delta, gamma, alfa o épsilon, y definen el isotipo del anticuerpo como IgM, IgD, IgG, IgA e IgE, respectivamente. En huéspedes aviares se encuentra un isotipo adicional, IgY. Todas las cadenas presentan la misma estructura general de regiones marco (FR) relativamente conservadas unidas por tres regiones hipervariables, también llamadas regiones determinantes de la complementariedad o CDR. Las CDR de las dos cadenas de cada par están alineadas por las regiones marco, lo que permite la unión a un epítopo específico. Desde el extremo N al extremo C, tanto las cadenas pesada como ligera comprende los dominios FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4. La asignación de aminoácidos a cada dominio es según las definiciones de Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 y 1991)), o Chothia y Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); Chothia et al., Nature 342:878-883 (1989).

Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un dominio, que se une a una o más regiones de un péptido inmunorregulador, tal como P3028 o uno o más de los péptidos inmunorreguladores proporcionados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**). En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es de un huésped que es un ratón, conejo, rata, hámster, conejillo de indias, cabra, burro, bovino, caballo, camello, vaca, pollo o ser humano. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento es de isotipo IgG, IgM, IgA, IgD, IgE o IgY. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento es parte de una colección de anticuerpos policlonales. En algunos ejemplos, el anticuerpo es monoclonal. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento es quimérico. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento incluye al menos una región de un huésped humano, que puede ser al menos una de los siguientes Fc; Fab; región variable de cadena ligera; CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena ligera; región variable de cadena pesada; CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena pesada; región marco de cadena ligera; FR1, FR2, FR3 o FR4 de cadena ligera; región marco de cadena pesada; FR1, FR2, FR3 o FR4 de cadena pesada. En algunos ejemplos, el anticuerpo incluye al menos una CDR o FR de un huésped no humano. En algunos ejemplos, las regiones del anticuerpo son según la definición de Kabat. En algunos ejemplos, las regiones del anticuerpo son según la definición de Chothia. En algunos ejemplos, las regiones del anticuerpo son según una combinación de la definición de Kabat y Chothia. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo imita uno o más de los péptidos descritos en la **Tabla 5.1**, **Tabla 5.4**, **Tabla 5.5** o **Tabla 5.6**.

Los anticuerpos pueden producirse fácilmente usando técnicas convencionales en inmunología, por ejemplo, las técnicas descritas en las Pat de EE. UU. Nos (8.142.784 y 7.628.986). Los anticuerpos generados en huéspedes no humanos se pueden humanizar, por ejemplo, sustituyendo al menos una región variable del anticuerpo del huésped no humano en un anticuerpo humano. Además, los anticuerpos humanos se pueden generar, por ejemplo, en un animal huésped transgénico. Los animales transgénicos (p. ej., ratón, tal como XENOMOUSE) se pueden preparar por ingeniería, después de la inmunización, para producir un repertorio completo de anticuerpos humanos en ausencia de la producción de inmunoglobulinas endógenas (Jakobovits et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551; Jakobovits et al. (1993) Nature 362:255-258; Bruggermann et al. (1993) Year in Immuno. 7:33; y Pat. de EE. UU. No. 5.591.669; Pat. de EE. UU. No. 5.589.369; Pat. de EE. UU. No. 5.545.807). Además, se puede usar la tecnología de presentación en fagos (McCafferty et al. (1990) Nature 348: 552-553) para producir anticuerpos humanos y fragmentos de anticuerpos in vitro, a partir de repertorios de genes de dominio variable (V) de inmunoglobulina de donantes no inmunizados (Johnson, Kevin S. y Chiswell, David J. (1993) Current Opinion in Structural Biology 3: 564-571). Puede construirse un repertorio de genes V a partir de donantes humanos no inmunizados y pueden aislarse esencialmente los anticuerpos frente a un conjunto diverso de antígenos (incluyendo autoantígenos) (Marks et al. (1991) J. Mol. Biol. 222:581-597; Griffith et al. (1993) EMBO J. 12:725-734; Pat. de EE. UU. No. 5.565.332; Pat. de EE. UU. No. 5.573.905). Se conocen, o pueden generarse, muchas bibliotecas de presentación en fagos, por ejemplo, las de (Pat. de EE. UU. No. 7.985.840). Los anticuerpos humanos también pueden generarse por linfocitos B activados in vitro (Pat. de EE. UU. No. 5.567.610; Pat. de EE. UU. No. 5.229.275). Por lo tanto, algunas realizaciones incluyen la generación de anticuerpos que se unen a P3028 (SEQ ID NO: 185) y/o los péptidos de las Tablas 1-4 (SEQ ID NO: 183-184 y 188-246). En algunos ejemplos, los anticuerpos son anticuerpos humanizados que incluyen al menos una región variable de un anticuerpo de un huésped no humano. En algunos ejemplos, los anticuerpos son anticuerpos humanos generados en un huésped no humano, por ejemplo, un animal transgénico. En algunos ejemplos, el animal transgénico es un ratón transgénico. En algunos ejemplos, los anticuerpos se generan in vitro. En algunos ejemplos, los anticuerpos se generan usando tecnología de presentación en fagos. En algunos ejemplos, los anticuerpos se generan en células B activadas in vitro.

Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo pueden configurarse para administrar compuestos citotóxicos a un sitio diana. Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen anticuerpos y/o fragmentos de anticuerpo unidos a compuestos citotóxicos como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo se unen a los compuestos citotóxicos mediante un conector escindible como se describe en la presente memoria.

Algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende anticuerpos o un fragmento de unión de los mismos, que se unen específicamente a P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Algunos ejemplos incluyen anticuerpos o fragmentos de los mismos, que se unen específicamente a un fragmento de P3028 (**SEQ ID NO: 186** y **187**). En el **Ejemplo 9** se describen anticuerpos ejemplares que se unen a P3028.

En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo descrito anteriormente se puede usar para inhibir o secuestrar P3028. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo específico para P3028 puede administrarse a un paciente que tiene al menos una célula inmune unida a P3028 con el fin de desbloquear al menos uno de los receptores LFA-1 o de IL-2 del paciente. En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo puede administrarse a un paciente que necesite tratamiento para la inmunosupresión, como se describe en la presente memoria, estimulando o aumentando de esta manera una respuesta inmune de dicho paciente. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento del mismo se puede proporcionar a un paciente que necesite una inhibición de la inmunosupresión (p. ej., un sujeto que tiene cáncer o una infección patogénica tal como una infección bacteriana o viral). Después de proporcionar el anticuerpo o fragmento del mismo, el paciente puede ser evaluado para determinar una inhibición de la inmunosupresión, que puede lograrse determinando la infiltración de las células inmunes en un tumor o una reducción de una infección bacteriana o viral, por ejemplo, o una respuesta inmune aumentada por las PBMC de dicho sujeto.

En otros ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo se puede usar para detectar la presencia de P3028, por ejemplo, en una muestra biológica. El anticuerpo o fragmento del mismo puede usarse para detectar la formación de un complejo, por ejemplo, cuando un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., un péptido con las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264-393**) se une a un soporte y el anticuerpo se usa como anticuerpo primario o se usa un fragmento del mismo para detectar la presencia de P3028 unido al inhibidor.

Algunos ejemplos incluyen un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 (p. ej., un anticuerpo o fragmento del mismo que mimetiza, o tiene al menos un 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 98 % de identidad con uno o más de los péptidos de la Tabla **5.1**). El anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse específicamente a un péptido que incluya al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264-393.** En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 puede usarse para detectar la presencia de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 en una muestra biológica. El anticuerpo o fragmento del mismo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 también puede usarse para detectar la formación de un complejo, por ejemplo, si P3028 está unido a un soporte, y el anticuerpo o fragmento del mismo se usa como anticuerpo primario para detectar la presencia de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores unido a P3028.

En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 puede usarse para aislar o identificar la presencia de un inhibidor de P3028. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento del mismo puede usarse para purificar un inhibidor que se usará para estimular una célula inmune de un ser humano y/o para unirse a la célula cancerosa de un ser humano. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento del mismo, tal como un fragmento de unión, puede usarse para purificar un inhibidor que se usará para estimular una célula inmune de un mamífero no humano y/o para unirse a la célula cancerosa de un mamífero no humano.

En algunos ejemplos, el anticuerpo o fragmento del mismo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 puede usarse para detectar la presencia de P3028. Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento del mismo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 puede usarse para la tinción inmunohistoquímica de una muestra biológica para detectar la presencia de una célula cancerosa que ha estado en contacto con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Por ejemplo, el anticuerpo específico para un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028 puede usarse en citometría de flujo para detectar y/o aislar células inmunes o cancerosas que están unidas a un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. La siguiente sección proporciona más detalles sobre los inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en péptidos.

Inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en péptidos

En algunos ejemplos, se proporciona un péptido aislado que comprende un dominio, que se une a una o más regiones de un péptido inmunorregulador, tal como P3028. El término "aislado" requiere que un material se retire de su entorno original (p. ej., el entorno natural si es de origen natural). Por ejemplo, un polinucleótido de origen natural presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido, separado de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural, está aislado. También es ventajoso que las secuencias estén en forma purificada. El término "purificado" no requiere pureza absoluta; más bien, pretende ser una definición relativa. Las proteínas aisladas se han purificado convencionalmente hasta homogeneidad electroforética mediante tinción de Coomassie, por ejemplo. Se contempla expresamente la purificación del material de partida o del material natural hasta al menos un orden de magnitud, preferiblemente dos o tres órdenes, y más preferiblemente cuatro o cinco órdenes de magnitud. Un péptido aislado puede existir, por ejemplo, en forma sustancialmente de sal, forma de cristal, forma liofilizada, en disolución (por ejemplo, disolución acuosa que puede incluir tampón) y/o en un vehículo o diluyente farmacéutico. Un péptido aislado puede existir en forma sustancialmente pura, por ejemplo, una composición que incluye al menos o igual a aproximadamente el 1 % del péptido en peso, por ejemplo, al menos o igual aproximadamente el 1 %, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5, 99,9, 99,99, o 99,999 % de péptido en peso.

En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados descritos en la presente memoria (p. ej., un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una cualquiera de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **62**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96** ,**98**, **265-393**, **583-586**, **587-595**, o un P28R o péptido del núcleo de P28 modificado que comprende una o más de las modificaciones de la **Tabla 5.3** o la **Tabla 13** tienen longitudes que son menores de o iguales a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menores de o iguales a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101,102, 103, 104,105, 106, 107,108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115,116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131,132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139,140, 150, 160,170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Por ejemplo, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que consiste en la secuencia (FVKL) puede unirse a P3028 con una puntuación de rampo comparable a los inhibidores de péptidos inmunorreguladores, que comprenden FVKL, que tienen de 6 a 16 aminoácidos de longitud (véanse la **Figura 29** y el **Ejemplo 12**). Además, es más probable que las secuencias de aminoácidos cerca de un extremo N, extremo C, o bucle expuesto de un péptido sean accesibles a dianas de unión potenciales en lugar de incorporarse en una estructura de péptido de orden superior, permitiendo así que un péptido de 1.100 aminoácidos o menos se una a P3028. Por lo tanto, algunos ejemplos se refieren a composiciones y métodos para usar los mismos (p. ej., un método para la unión de P3028 o un método para reducir la inmunosupresión mediada por P3028), que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **o 5.6**). De forma deseable, estos péptidos (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos de la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **o 5.6**) tienen longitudes que son menores de o iguales a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menores de o iguales a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93,94, 95, 96, 97,98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Table 5.1: Secuencias y puntuaciones de rampo correspondientes

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
367	KKLDTFFVKLSLMTER	1190
22	KKLDTFFVKLSLMTER	1190
370	KKLDTFFVKLSLQTER	1144
23	KKLDTFFVKLSLQTER	1144
364	KKLDTFFVKLSLHTER	1046
24	KKLDTFFVKLSLHTER	1046
368	KKLDTFFVKLSLNTER	862
25	KKLDTFFVKLSLNTER	862
348	KKLDTFFVKLQLFTER	768
15	KKLDTFFVKLQLFTER	768
346	KKLDTFFVKLMLFTER	744
16	KKLDTFFVKLMLFTER	744
321	KKLDTFMVKLSLFTER	712
9	KKLDTFMVKLSLFTER	712
323	KKLDTFSVKLSLFTER	700
10	KKLDTFSVKLSLFTER	700

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
369	KKLDTFFVKLSLPTER	696
26	KKLDTFFVKLSLPTER	696
343	KKLDTFFVKVSLFTER	658
14	KKLDTFFVKVSLFTER	658
355	KKLDTFFVKLSQFTER	651
19	KKLDTFFVKLSQFTER	651
372	KKLDTFFVKLSLSTER	635
27	KKLDTFFVKLSLSTER	635
382	KKLDTFFVKLSLFNER	599
31	KKLDTFFVKLSLFNER	599
313	KKLDTAFVKLSLFTER	575
7	KKLDTAFVKLSLFTER	575
287	KKGDTFFVKLSLFTER	563
94	KKGDTFFVKLSLFTER	563
4	KKGDTFFVKLSLFTER	563
383	KKLDTFFVKLSLFPER	551
32	KKLDTFFVKLSLFPER	551
319	KKLDTVFVKLSLFTER	547
8	KKLDTVFVKLSLFTER	547
359	KKLDTFFVKLSVFTER	545
20	KKLDTFFVKLSVFTER	545
345	KKLDTFFVKLHLFTER	535
308	KKLDQFFVKLSLFTER	535
18	KKLDTFFVKLHLFTER	535
6	KKLDQFFVKLSLFTER	535
363	KKLDTFFVKLSLGTER	531
100	KKLDTFFVKLSLGTER	531
28	KKLDTFFVKLSLGTER	531
285	KKEDTFFVKLSLFTER	528
5	KKEDTFFVKLSLFTER	528
325	KKLDTFWKLSLFTER	527
11	KKLDTFWKLSLFTER	527
361	KKLDTFFVKLSLATER	525
29	KKLDTFFVKLSLATER	525

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
279	RKLDTFFVKLSLFTER	523
3	RKLDTFFVKLSLFTER	523
349	KKLDTFFVKLTLFTER	520
17	KKLDTFFVKLTLFTER	520
324	KKLDTFTVKLSLFTER	517
320	KKLDTFLVKLSLFTER	517
13	KKLDTFLVKLSLFTER	517
12	KKLDTFTVKLSLFTER	517
322	KKLDTFQVKLSLFTER	511
371	KKLDTFFVKLSLRTER	502
30	KKLDTFFVKLSLRTER	502
381	KKLDTFFVKLSLFMER	501
353	KKLDTFFVKLSMFTER	499
21	KKLDTFFVKLSMFTER	499
317	KKLDTPFVKLSLFTER	497
334	KKLDTFFVKGSLFTER	495
373	KKLDTFFVKLSLTTER	494
298	KKLATFFVKLSLFTER	494
280	TKLDTFFVKLSLFTER	493
284	KKDDTFFVKLSLFTER	492
356	KKLDTFFVKLSRFTER	483
273	IKLDTFFVKLSLFTER	483
318	KKLDTTFVKLSLFTER	481
357	KKLDTFFVKLSSFTER	478
288	KKHDTFFVKLSLFTER	477
305	KKLDMFFVKLSLFTER	475
293	KKQDTFFVKLSLFTER	473
339	KKLDTFFVKQSLFTER	470
365	KKLDTFFVKLSLITER	468
315	KKLDTMFVKLSLFTER	467
314	KKLDTIFVKLSLFTER	466
268	AKLDTFFVKLSLFTER	466
378	KKLDTFFVKLSLFHER	463
354	KKLDTFFVKLSNFTER	462

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
350	KKLDTFFVKLSAFTER	462
396	KKLDTFFVKLSLFTER	460
351	KKLDTFFVKLSHFTER	460
336	KKLDTFFVKMSLFTER	460
291	KKMDTFFVKLSLFTER	460
310	KKLDSFFVKLSLFTER	458
275	MKLDTFFVKLSLFTER	457
352	KKLDTFFVKLSIFTER	456
329	KKLDTFFPKLSLFTER	456
278	QKLDTFFVKLSLFTER	455
289	KKIDTFFVKLSLFTER	454
347	KKLDTFFVKLNLFTER	451
296	KKTDTFFVKLSLFTER	451
304	KKLDCFFVKLSLFTER	449
274	LKLDTFFVKLSLFTER	449
366	KKLDTFFVKLSLLTER	448
397	KKLDTFIVKLSLFTER	446
374	KKLDTFFVKLSLVTER	446
316	KKLDTNFVKLSLFTER	446
398	KKLDTFFVKLSLFTER	445
276	NKLDTFFVKLSLFTER	445
302	KKLWTFFVKLSLFTER	443
399	KKLDTFFVKLSLFTER	442
281	VKLDTFFVKLSLFTER	442
340	KKLDTFFVKRSLFTER	439
400	KKLDTFFVKLSLFTER	437
358	KKLDTFFVKLSTFTER	437
338	KKLDTFFVKPSLFTER	436
306	KKLDNFFVKLSLFTER	436
401	KKLDTSFVKLSLFTER	432
402	KNLDTFFVKLSLFTER	432
283	KKCDTFFVKLSLFTER	432
375	KKLDTFFVKLSLWTER	430
309	KKLDRFFVKLSLFTER	430

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
300	KKLITFFVKLSLFTER	430
403	KKLDTFFVKLSLFTER	428
272	HKLDTFFVKLSLFTER	428
307	KKLDPFFVKLSLFTER	427
282	KKADTFFVKLSLFTER	427
404	KKLDTFAVKLSLFTER	426
332	KKLDTFFVKASLFTER	426
405	KPLDTFFVKLSLFTER	425
312	KKLDYFFVKLSLFTER	425
406	KKLDTFFVKLSLFTER	424
303	KKLYTFFVKLSLFTER	422
311	KKLDWFFVKLSLFTER	418
407	KRLDTFFVKLSLFTER	417
299	KKLETFFVKLSLFTER	417
335	KKLDTFFVKISLFTER	415
408	KKLDTFFVKLSLFTER	414
409	KKLDTFCVKLSLFTER	411
328	KKLDTFFLKLSLFTER	411
410	KKLDTQFVKLSLFTER	410
360	KKLDTFFVKLSWFTER	409
411	KKLDTLFVKLSLFTER	408
412	KGLDTFFVKLSLFTER	405
413	KKLTTFFVKLSLFTER	405
387	KKLDTFFVKLSLFTDR	404
333	KKLDTFFVKFSLFTER	403
414	KKLDTFFVKLSLFTER	402
415	KKLDTFFVKLYLFTER	402
416	KKLDTFFIKLSLFTER	401
417	KMLDTFFVKLSLFTER	400
362	KKLDTFFVKLSLCTER	400
342	KKLDTFFVKTSLFTER	399
270	EKLDTFFVKLSLFTER	396
418	KHLDTFFVKLSLFTER	394
295	KKSDTFFVKLSLFTER	393

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
286	KKFDTFFVKLSLFTER	393
419	KKLDTFFVKLVLFTER	392
420	KKLDHFFVKLSLFTER	391
421	KFLDTFFVKLSLFTER	390
422	KKLDTFFVKLSFFTER	389
277	PKLDTFFVKLSLFTER	387
290	KKKDTFFVKLSLFTER	386
95	KKLDGFFVKLSLFTER	386
423	KKLMTFFVKLSLFTER	384
344	KKLDTFFVKYSLFTER	382
424	KKLDTFEVKLSLFTER	381
425	KKLDTFWVKLSLFTER	380
426	KKLFTFFVKLSLFTER	380
385	KKLDTFFVKLSLFVER	380
327	KKLDTFFGKLSLFTER	379
427	KKLDTFFVKLSLFTER	377
297	KKVDTFFVKLSLFTER	377
428	KKLDTFFVKLSLFTER	375
379	KKLDTFFVKLSLFIER	375
429	KKLDVFFVKLSLFTER	374
386	KKLDTFFVKLSLFWER	374
331	KKLDTFFVRLSLFTER	374
292	KKNDTFFVKLSLFTER	374
269	DKLDTFFVKLSLFTER	373
430	KKLDTFFVKLSLFTER	371
431	KKLDTFFVKLSGFTER	370
294	KKRDTFFVKLSLFTER	370
432	KKLDTFRVKLSLFTER	369
384	KKLDTFFVKLSLFSER	369
271	GKLDTFFVKLSLFTER	367
93	GKLDTFFVKLSLFTER	367
391	KKLDTFFVKLSLFTER	366
337	KKLDTFFVKNSLFTER	365
330	KKLDTFFRKLSLFTER	365

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
433	KKLDTFHVKLSLFTER	364
434	KKLDTYFVKLSLFTER	364
435	KKLPTFFVKLSLFTER	364
436	KKPDTFFVKLSLFTER	361
380	KKLDTFFVKLSLFLER	360
326	KKLDTFFFKLSLFTER	358
437	KKLDTFPVKLSLFTER	356
438	KKLDTFFVKLSKFTER	355
439	KKLDTFFVKLSLFTPR	351
341	KKLDTFFVKSSLFTER	351
440	KQLDTFFVKLSLFTER	350
441	KELDTFFVKLSLFTER	349
442	KKLDTFFVKLSLFTER	348
443	KKLDTFNVKLSLFTER	348
444	KKLDTWFVKLSLFTER	348
376	KKLDTFFVKLSLFFER	348
445	KKLDTFFVTLSLFTER	347
446	KKLDTGFVKLSLFTER	347
96	KKLDTFGVKLSLFTER	347
447	KKLDAFFVKLSLFTER	346
448	KKLQTFFVKLSLFTER	345
449	KKLCTFFVKLSLFTER	344
450	KKLDTFFVKLSLFTQR	344
451	KKLSTFFVKLSLFTER	344
452	KKYDTFFVKLSLFTER	344
453	SKLDTFFVKLSLFTER	344
454	KLLDTFFVKLSLFTER	343
377	KKLDTFFVKLSLFGER	343
455	KKLDTFFVKLSCFTER	342
456	KKLDEFFVKLSLFTER	341
457	KKLDTFFVKLCLFTER	341
458	KKWDTFFVKLSLFTER	341
459	KKLDTFFVKLSLFTYR	340
460	KKLDTKFVKLSLFTER	337

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
461	KDLDTFFVKLSLFTER	335
462	KKLDTCFVKLSLFTER	335
463	KKLDTFYVKLSLFTER	334
464	KKLDTFFVKLRLFTER	333
465	FKLDTFFVKLSLFTER	332
466	KKLDTHFVKLSLFTER	332
467	KILDTFFVKLSLFTER	331
468	KTLDTFFVKLSLFTER	331
469	KKLDTFFVQLSLFTER	330
470	KKLDTFFVKLPLFTER	328
471	KKLDTFFVKLSLFTKR	324
472	KKLDTFFVKLWLFTER	324
473	KKLDTFFVKLKLFTER	323
474	KKLDTFFVKLDLFTER	322
475	KKLDTFFVKLSYFTER	320
476	KKLDTFFVKLSLFTER	319
477	KKLDTFFVKLALFTER	318
478	KKLDTFFVKLSLFTHR	318
479	KKLHTFFVKLSLFTER	317
480	KKLRTFFVKLSLFTER	317
481	KVLDTFFVKLSLFTER	317
482	KKLDTFFVKWSLFTER	316
483	YKLDTFFVKLSLFTER	315
484	KKLDLFFVKLSLFTER	311
393	KKLDTFFVKLSLFTEY	311
390	KKLDTFFVKLSLFTEN	311
485	KALDTFFVKLSLFTER	309
486	KKLDTRFVKLSLFTER	309
487	KKLDTFFVKLSLFTER	308
488	KKLDTFFVHLSLFTER	306
489	KKLDTFFVKLSLFAER	305
490	KWLDTFFVKLSLFTER	304
491	KKLLTFFVKLSLFTER	303
492	KKLDTFDVKLSLFTER	301

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
493	KKLDTFFVKLSLFQER	301
494	KYLDTFFVKLSLFTER	301
495	KKLDTFFAKLSLFTER	299
496	KKLDTFFTKLSLFTER	298
497	KKLDTFFVKLSPFTER	297
388	KKLDTFFVKLSLFTEF	297
498	KKLNTFFVKLSLFTER	296
499	KCLDTFFVKLSLFTER	295
500	KKLDDFFVKLSLFTER	295
501	KKLDIFFVKLSLFTER	293
502	KKLDTFFVKHSLFTER	293
392	KKLDTFFVKLSLFTET	292
503	KKLDTFFVKLSLYTER	291
389	KKLDTFFVKLSLFTEK	291
504	KKLDFFFVKLSLFTER	290
505	KKLDTFFVKLILFTER	289
99	KKLDTFFVKLGLFTER	288
506	KKLDTFFVKKSLFTER	285
507	WKLDTFFVKLSLFTER	284
508	KKLDTFFVKCSLFTER	283
509	KKLDTFFVMLSLFTER	283
510	KSLDTFFVKLSLFTER	281
511	KKLDTFFVSLSLFTER	274
512	KKLKTFFVKLSLFTER	274
513	KKLDTFFQKLSLFTER	271
514	KKLDTFFVKLSLFYER	270
515	KKLGTFFVKLSLFTER	264
33	KKLDTFFVKLSLFRER	264
516	KKLDTFFVKLSLFTER	260
517	KKLDTFFVKLSLFKER	259
518	KKLDTFFVNLSLFTER	256
519	KKLDTFFCKLSLFTER	254
520	KKLDTFFVKLSLFCER	254
521	KKLDTFFVKLSLFTEV	254

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
264	KKLDTFFKKLSLFTER	253
522	KKLDTFFVKLFLFTER	250
523	KKLDTFFWLSLFTER	248
524	KKLDTFFVKLSLFTMR	247
525	KKLDTFFVKLSLFTLR	246
526	KKLDTFFVWLSLFTER	245
527	KKLDTFFVELSLFTER	240
528	KKLDTFFVKLSLFTEH	239
529	KKLDTFFVKLSLFTEM	238
530	KKLDKFFVKLSLFTER	237
531	KKLDTFFVKLSLFTRR	237
532	KKLDTFFVKLELFTER	234
533	KKLDTFFVKLSLFTEP	234
534	KKLDTFFVPLSLFTER	233
101	KKLDTFFVKLSLFTGR	233
535	KKLDTFKVKLSLFTER	232
536	KKLDTEFVKLSLFTER	229
537	KKLDTFFWKLSLFTER	228
538	KKLDTFFVKLSLFTEA	226
539	KKLDTFFVKLSLFTWR	226
540	KKLDTFFMKLSLFTER	221
541	KKLDTFFVCLSLFTER	220
542	KKLDTFFVKLSLKTER	220
543	KKLDTFFVKLSLFTEG	218
544	KKLDTFFVKLSLFTEL	217
545	KKLDTFFSKLSLFTER	216
546	CKLDTFFVKLSLFTER	215
547	KKLDTFFHKLSLFTER	213
548	KKLDTFFVKLLLFTER	213
549	KKLDTFFYKLSLFTER	211
550	KKLDTFFNKLSLFTER	203
551	KKLDTFFVKLSLFTEW	202
552	KKLDTFFVYLSLFTER	198
553	KKLDTDFVKLSLFTER	193

SEQ ID	Secuencia	Puntuación de RAMPO
554	KKLDTFFVALSLFTER	191
555	KKLDTFFVILSLFTER	190
98	KKLDTFFVGLSLFTER	188
97	KKLDTFFVGLSLFTER	188
556	KKLDTFFVKLSLFTCR	185
557	KKLDTFFVKLSLFTES	184
558	KKLDTFFVKLSLFTEI	176
559	KKLDTFFVKLSLFTEC	175
560	KKLDTFFVFLSLFTER	174
561	KKLDTFFVKLSLFTAR	174
562	KKLDTFFVLLSLFTER	166
563	KKLDTFFVKLSLFTSR	165
564	KKLDTFFVKLSLFTIR	163
565	KKLDTFFVKLSLFTVR	163
566	KKLDTFFVKLSLFTNR	161
567	KKLDTFFVKLSLFDER	159
568	KKLDTFFVKLSLFTTR	152
569	KKLDTFFVDLSLFTER	149
570	KKLDTFFEKLSLFTER	139
571	KKLDTFFVKLSLFTFR	137
572	KKLDTFFVKLSLFTED	133
573	KKLDTFFVKLSLFTEQ	133
574	KKLDTFFDKLSLFTER	122
575	KKLDTFFVKLSLDTER	112
576	KKLDTFFVKLSLFEER	110
577	KKLDTFFVKLSLFTEE	107
578	KKLDTFFVKDSLFTER	102
579	KKLDTFFVKLSLETER	98
580	KKLDTFFVKLSDFTER	89
581	KKLDTFFVKLSEFTER	82
582	KKLDTFFVKESLFTER	81

Como se muestra en el **Ejemplo 12**, al menos 31 sustituciones de un único aminoácido de P28R mostradas en la Tabla **6.1** (**SEQ ID NO: 3-34**) se unen a P3028 con una puntuación de rampo mayor que P28R. Además, al menos 4 sustituciones únicas de residuos de glicina por residuos de P28R (**SEQ ID NO: 94-96** y **98**) se unen a P3028 con puntuaciones de rampo al menos comparables a P28R, por ejemplo, una puntuación de rampo superior a

aproximadamente 500. Además, al menos 129 sustituciones de un único aminoácido se unen a P3028 con una puntuación de rampo al menos sustancialmente igual a (es decir, al menos el 98 % de) P28R, como se muestra en la Tabla **6.2** (**SEQ ID NO: 268-393**). Además, los truncamientos de al menos la arginina N terminal de P28R (**SEQ ID NO: 34**), y hasta los primeros 8 aminoácidos C terminales de P28R (**SEQ ID NO: 46-53**) proporcionan péptidos con puntuaciones de rampo al menos comparables a P28R. Además, al menos algunas deleciones de residuos de aminoácidos internos de P28 (**SEQ ID NO: 64-66**, **68**, **76**) proporcionan péptidos con puntuaciones de rampo al menos comparables a P28R. Por lo tanto, en la presente memoria se contemplan péptidos que incluyen sustituciones de P28R que incluyen combinaciones de dos o más de las sustituciones de las **SEQ ID NO: 3-34**. Además, en la presente memoria se contemplan péptidos que incluyen al menos una deleción de P28R como en las **SEQ ID NO: 34**, **46-53**, **64-66**, **68** y/o 74, y al menos una sustitución (de un residuo no delecionado) de P28R como en las **SEQ ID NO: 3-34**, **94-96**, **98** y/o **268-393**.

Por consiguiente, algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (I):

Fórmula (I):

$XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**).

en donde X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, estar ausente.

X_1 puede ser una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL.

X_2 puede ser una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH.

X_3 puede ser una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR.

X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente.

En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS.

En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (I) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (II):

Fórmula (II):

X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**)

en donde X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, estar ausente.

X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN,

MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente.

X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente.

En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (II) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (III):

Formula (III):

$X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**)

en donde X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente.

X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F.

X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunas realizaciones, X_{32} es S.

X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunas realizaciones, X_{34} es F.

X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R, o estar ausente.

En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (III) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (VII):

Formula (VII):

X_{700}K$X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (SEQ ID NO: 394),

en donde X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente.

X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente.

X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente.

X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente.

X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente.

X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente.

X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente.

X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente.

X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente.

X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente.

X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente.

X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente.

X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente.

En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (VIII):

Fórmula (VIII):

X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**)

en donde X_{800} es K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V, o K, o está ausente.

X_{801} es LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o está ausente;

en donde X_{802} es LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o está ausente; y

en donde X_{803} es R, F, K, N, R, T, o Y, o está ausente.

En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estas composiciones tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123,

124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, el péptido comprende una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96** o **98**. De nuevo, este péptido aislado puede tener una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen inhibidores de péptidos inmunorreguladores que tienen una afinidad específica por secuencias o estructuras de P3028. En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores tienen una afinidad específica por las secuencias o estructuras de P3028, como se mide mediante un ensayo de rampo en el que los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se fijan a una fase sólida, se añade P3028 y se mide la actividad enzimática de un anticuerpo secundario de rampo con el fin de detectar la unión (véase el **Ejemplo 12**). En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se unen a estructuras o secuencias de P3028 con una puntuación de rampo que es al menos sustancialmente igual a la puntuación de rampo de P28R (véase el **Ejemplo 12**, **Tabla 6.2**). Preferiblemente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores tienen una afinidad específica por P3028 mediante este ensayo de rampo de al menos o igual a aproximadamente 300 unidades de rampo, por ejemplo, al menos o igual a aproximadamente 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 820, 840, 860, 880, 900, 920, 940, 960, 980, 1.000, 1.020 o 1.040 unidades de rampo, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se unen a estructuras o secuencias de P3028 con una puntuación de rampo de 500 (véase el **Ejemplo 12**, **Tabla 6.1**). En el **Ejemplo 12** se proporcionan péptidos ejemplares con afinidad por P3028 (véanse las **Tablas 6.1**, **6.2** y las **Figuras 29-30**).

De forma similar, los ejemplos incluyen inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados que tienen una afinidad por uno cualquiera o más de los péptidos inmunorreguladores enumerados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**). En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores tienen una afinidad específica por uno cualquiera o más de los péptidos inmunorreguladores enumerados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**), como se mide mediante un ensayo rampo en el que los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se fijan a una fase sólida, se añade uno cualquiera o más de los péptidos inmunorreguladores enumerados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**) y se mide la actividad enzimática de un anticuerpo secundario de rampo con el fin de detectar la unión. Por ejemplo, los aspectos descritos en la presente memoria incluyen cualquier péptido proporcionado en la **Tabla 5.1** y cualquiera de los métodos descritos en la presente memoria puede llevarse a la práctica usando uno o más de los péptidos descritos en la **Tabla 5.1.** Preferiblemente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores tienen una afinidad específica por uno cualquiera o más de los péptidos inmunorreguladores enumerados en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**) mediante este ensayo de rampo de al menos o igual a aproximadamente 300 unidades rampo, por ejemplo, al menos o igual a aproximadamente 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 820, 840, 860, 880, 900, 920, 940, 960, 980, 1.000, 1.020 o 1.040 unidades de rampo, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Variaciones de la secuencia de péptidos

Se ha mostrado que una serie de variaciones en la secuencia del inhibidor de péptidos inmunorreguladores P28R (KKLDTFFVKLSLFTER; SEQ ID NO: 2) tiene actividad inmunoestimuladora y/o citotoxicidad para las células tumorales (véanse los **Ejemplos 37-40**). Sin estar limitado por ninguna teoría, la SEQ ID NO: 2 y las variaciones de la SEQ ID NO: 2 como se describe en la **Tabla 5.3**, por ejemplo, uno o más de los péptidos de la **Tabla 5.4** pueden ser útiles para la unión de un péptido 3028 (**SEQ ID NO: 185**), unión de un péptido o fragmento de albúmina que comprende la **SEQ ID NO: 185**, unión de uno cualquiera o más de los péptidos enumerados en las **Tablas 1-4**, que estimulan directamente a las células inmunes, y/o matan a las células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria (véanse los **Ejemplos 36-40**). Como tal, en algunos ejemplos, un péptido inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una secuencia de aminoácidos con una o más de las modificaciones a la SEQ ID NO: 2 como se muestra en la **Tabla 5.3**, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 modificaciones, por ejemplo, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 2-7, 2-8, 2-9, 2-10, 3-4, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 7-8, 7-9, 7-10, 8-9, 8-10 o 9-10 variaciones. El péptido inhibidor puede comprender además una variación adicional en una o más de las

posiciones 1, 3-4, 12-14 o 16 en la SEQ ID NO: 2, en donde la variación adicional comprende cualquier aminoácido o la ausencia de un aminoácido, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 variaciones adicionales:

Tabla 5.3

Posición en KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2)	**Tipo de Variación**	**Aminoácidos Ejemplares para las Variaciones**
K1	Cualquier tipo de aminoácido	Cualquier aminoácido o ausente
K2	Aminoácido con carga positiva	R, H, K
L3	Cualquier tipo de aminoácido	Cualquier aminoácido o ausente
D4	Cualquier tipo de aminoácido	Cualquier aminoácido o ausente
T5	Aminoácido polar no cargado	S, T, N, Q
F6	Aminoácido hidrófobo o polar no cargado	A, V, I, L, F, Y, W, S, T, N, Q
F7	Aminoácido hidrófobo o polar no cargado	A, V, I, L, F, Y, W, S, T, N, Q
V8	Aminoácidos con cadena carbonada hidrófoba, no aromática que no son M	A, V, I, L
K9	Aminoácidos cargados positivamente, T, Q o Y	R, H, K, T, Q, Y
L10	Cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente	R, H, K, S, T, N, Q, C, U, G, P, A, V, I, L, M, F, Y, W
S11	Aminoácidos polares no cargados	S, T, N, Q
L12	Cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente	R, H, K, S, T, N, Q, C, U, G, P, A, V, I, L, M, F, Y, W
F13	Cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente	R, H, K, S, T, N, Q, C, U, G, P, A, V, I, L, M, F, Y, W
T14	Cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente	R, H, K, S, T, N, Q, C, U, G, P, A, V, I, L, M, F, Y, W
E15	Aminoácidos cargados negativamente	D, E

En algunos ejemplos, el péptido variado no comprende una M en la posición 8. En algunos ejemplos, el péptido variado no comprende una M en la posición 9. En algunos ejemplos, el péptido variado no comprende una M en la posición 15. En algunos ejemplos, el péptido modificado no comprende una M en ninguna de las posiciones 8, 9 o 15.

Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico que comprende una variación de P28R comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un péptido de Fórmula (IX):

Formula (IX)

$X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_9$ 17,

en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente,

X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F, o N,

X_{903} es cualquier aminoácido,

X_{904} es cualquier aminoácido,

X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y, o W,

X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado,

X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado,

X_{908} es un aminoácido con cadena carbonada hidrófoba, no aromática que no es M ni F,

X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q, o Y,

X_{910} es cualquier aminoácido que no está cargado negativamente,

X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H,

X_{912} es cualquier aminoácido que no está cargado negativamente,

X_{913} es cualquier aminoácido que no está cargado negativamente,

X_{914} es cualquier aminoácido que no está cargado negativamente,

X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y, o Q,

X_{916} es cualquier aminoácido que no está cargado negativamente, y

X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcional, X_{917} comprende o consiste en RR.

Se ha mostrado que varios inhibidores peptídicos basados en la variación de los péptidos descritos en la presente memoria estimulan las células inmunes (véase el **Ejemplo 36**). En la **Tabla 5.4** se muestran péptidos variados ejemplares. Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de la **Tabla 5.4.** Los péptidos variados ejemplares adicionales que se ha mostrado que tienen una unión baja a P3028 (véase el **Ejemplo 36**) o una estimulación baja de las PBMC sanas en suero sano (véase el **Ejemplo 37**) se muestran en las **Tablas 5.5 y 5.6**. En algunos ejemplos, se proporciona un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de la **Tabla 5.4**, **5.5**, **o 5.6**.

Tabla 5.4: Péptidos con unión "alta" a P3028 sobre la base de barridos posicionales

SEQ ID NO:	**Secuencia de Aminoácidos (la o las variaciones en la SEQ ID NO: 2 están subrayadas**)	**También puede denominarse:**
583	KKLDTFFVKLSLMTER	30677
584	KKLDTFFVKLQLFTER	30678
585	KKLDTVMVKLQLMTER	30680
586	RKLDTFFVKLSLFTERRR	32814

Tabla 5.5: Péptidos con una unión "baja" a P3028 sobre la base de barridos posicionales

SEQ ID NO:	**Secuencia de Aminoácidos (la o las variaciones en la SEQ ID NO: 2 están subrayadas**)	**También puede denominarse:**
587	KSLDTFFVKLSLFTER	30684
588	KKLDTFFVKLSLFTFR	30685
589	KKLDTFFVYLSLFTER	31135
590	KKLDTFFVNLSLFTER	31136
591	KKLDTFFVDLSLFTER	31138

Tabla 5.6: Modificación adicional de P28R

SEQ ID NO:	**Secuencia de Aminoácidos (la o las variaciones en la SEQ ID NO: 2 están subrayadas**)	**También puede denominarse:**
592	KKLDTFFPKLSLFTER	32251
593	KKLDTFMVKLSQHTER	32665

SEQ ID NO:	Secuencia de Aminoácidos (la o las variaciones en la SEQ ID NO: 2 están subrayadas)	También puede denominarse:
594	KKLDTFFVKLSLFTER(C(PEG24))	32819
595	KKLDQFFVKLSQHNER	32815

Los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen péptidos y proteínas que presentan identidad con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores aislado descrito en la presente memoria. El término "identidad" pretende incluir homología de secuencia de ácido nucleico o proteína u homología tridimensional. Existen varias técnicas para determinar la homología de secuencia de ácido nucleico o péptido y/o la homología tridimensional con péptidos. Estos métodos se emplean rutinariamente para descubrir el grado de identidad que una secuencia, dominio o modelo tiene con una secuencia, dominio o modelo diana. Un amplio rango de inhibidores de péptidos inmunorreguladores funcionales (p. ej., un inhibidor de péptidos inmunorreguladores para la secuencia o estructuras de P3028) puede incorporar características de los inhibidores peptídicos descritos en la presente memoria, proporcionando de esta manera un amplio grado de identidad con los inhibidores de péptidos inmunorreguladores de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586** o **589**. Por ejemplo, una proteína de fusión que tiene una pequeña región de un inhibidor puede exhibir un grado bajo de identidad global con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94 -96**, **98**, **264-393**, **583-586** o **589**, pero puede retener la capacidad de funcionar como inhibidor (p. ej., un inhibidor de P3028, tal como una molécula que se une a P3028), o para aumentar la estimulación de las células inmunes a través del receptor LFA-1 y/o de IL-2 (p. ej., modular, regular al alza o regular a la baja un marcador del sistema inmune o la inmunosupresión, tal como reducir una inhibición mediada por P3028 de la proliferación, diseminación, migración de las células inmunes o citotoxicidad de las células NK), o para aumentar la estimulación de las células inmunes. Por lo tanto, los ejemplos descritos en la presente memoria pueden tener desde un 1 % de identidad hasta un 100 % de identidad con las secuencias de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**,**46-53**, **62**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586** o **589**. Es decir, los ejemplos pueden tener una identidad de al menos o igual a aproximadamente, el 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 16 %, 17 %, 18 %, 19 %, 20 %, 21 %, 22 %, 23 %, 24 %, 25 %, 26 %, 27 %, 28 %, 29 %, 30 %, 31 %, 32 %, 33 %, 34 %, 35 %, 36 %, 37 %, 38 %, 39 %, 40 %, 41 %, 42 %, 43 %, 44 %, 45 %, 46 %, 47 %, 48 %, 49 %, 50 %, 51 %, 52 %, 53 %, 54 %, 55 %, 56 %, 57 %, 58 %, 59 %, 60 %, 61 %, 62 %, 63 %, 64 %, 65 %, 66 %, 67 %, 68 %, 69 %, 70 %, 71 %, 72 %, 73 %, 74 %, 75 %, 76 %, 77 %, 78 %, 79 %, 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % con una cualquiera de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589**. Preferiblemente, estos péptidos o péptidos modificados también retienen la capacidad de modular el sistema inmune (p. ej., modular, regular al alza o regular a la baja un marcador del sistema inmune o la inmunosupresión, tal como la reducción de una inhibición mediada por P3028 de la proliferación, diseminación, migración de las células inmunes, o la citotoxicidad de las células NK).

Los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen composiciones que comprenden multímeros de inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados y/o inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados unidos a un soporte. Algunos ejemplos incluyen composiciones que comprenden multímeros de inhibidores de péptidos inmunorreguladores que incluyen múltiples copias de un único inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Algunos ejemplos incluyen composiciones que comprenden multímeros que incluyen dos o más inhibidores de péptidos inmunorreguladores diferentes. Algunos multímeros incluyen al menos o igual a dos inhibidores de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 100, o 101 inhibidores de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, los multímeros son del mismo inhibidor de péptidos inmunorreguladores y, en otros ejemplos, los multímeros son de diferentes inhibidores de péptidos inmunorreguladores. Por consiguiente, algunos ejemplos se refieren a composiciones que comprenden uno o más inhibidores de péptidos inmunorreguladores y, en algunos ejemplos, el uno o más inhibidores de péptidos inmunorreguladores son multímeros de la misma molécula.

Métodos para preparar inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en péptidos

En la técnica se conocen muchos métodos para preparar péptidos. Los ejemplos de métodos para preparar péptidos pueden encontrarse en la Patente de EE. UU. No: 6.495.674. En algunos ejemplos, los inhibidores peptídicos se sintetizan químicamente. La síntesis química de péptidos también es muy conocida. Por ejemplo, puede usarse la síntesis química en fase sólida para producir péptidos de hasta al menos aproximadamente 100 aminoácidos de longitud. Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores es un péptido sintético.

En otros ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se preparan mediante tecnología de ADN recombinante usando técnicas muy conocidas en la técnica. Dichos métodos pueden usarse para construir vectores de expresión que contienen secuencias de nucleótidos que codifican un inhibidor de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, y señales de control de la transcripción y traducción apropiadas. Estos métodos pueden incluir, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas y recombinación genética *in vivo*. Alternativamente, puede

sintetizarse químicamente el ARN capaz de codificar un inhibidor peptídico usando, por ejemplo, sintetizadores. Véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Oligonucleotide Synthesis, 1984, Gait, MJ ed., IRL Press, Oxford. Alternativamente, se puede proporcionar un ADN o ARN que codifique un péptido o proteína sustancialmente más largo que el inhibidor peptídico, en el que el inhibidor peptídico está flanqueado por sitios diana de proteasa, produciendo de esta manera el inhibidor peptídico a partir de un péptido o proteína más grande. Las proteasas ejemplares incluyen trombina, tripsina, quimotripsina, LysC, GluC y AspN. Alternativamente, se puede proporcionar un ADN o ARN que codifique dos o más copias del inhibidor peptídico, en el que los inhibidores peptídicos están flanqueados por sitios diana de proteasa, produciendo de esta manera el inhibidor peptídico a partir de un péptido o proteína más grande. Por lo tanto, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico de P3028 es producido por un ribosoma.

En varios ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se expresan en una línea celular. Por ejemplo, se proporcionan algunas células con un ácido nucleico que codifica uno o más inhibidores de péptidos inmunorreguladores, dichas células se preparan para expresar los péptidos de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1** y los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se aíslan y/o purifican. Los ácidos nucleicos ejemplares se listan en la **Tabla 5.2**,

SEQ ID NO: 102-165.

Se puede utilizar una variedad de sistemas de huésped-vector de expresión para expresar péptidos inhibidores de algunos ejemplos descritos en la presente memoria. Cuando el inhibidor de péptidos inmunorreguladores es un péptido soluble, puede recuperarse del cultivo, es decir, de la célula huésped en los casos en los que el péptido o polipéptido no se secreta, y del medio de cultivo en los casos en los que el péptido o polipéptido es secretado por las células. Sin embargo, los sistemas de expresión también engloban células huésped preparadas por ingeniería que expresan el péptido o equivalentes funcionales *in situ,* es decir, anclados en la membrana celular. La purificación o el enriquecimiento del péptido a partir de dichos sistemas de expresión puede conseguirse usando detergentes y micelas lipídicas apropiados y métodos bien conocidos por los expertos en la técnica. Sin embargo, dichas células huésped preparadas por ingeniería pueden usarse por sí mismas en situaciones en las que es importante no solo retener las características estructurales y funcionales del péptido, sino evaluar la actividad biológica, p. ej., en ensayos de cribado de fármacos.

Los sistemas de expresión que pueden usarse incluyen, pero no están limitados a, microorganismos tales como bacterias (p. ej., *E. coli* o *B. subtilis*) transformadas con vectores de expresión de ADN de bacteriófago, ADN de plásmido o ADN de cósmido recombinante que contienen secuencias de nucleótidos que codifican péptidos inhibidores; levadura (p. ej., *Saccharomyces*, *Pichia*) transformadas con vectores de expresión de levadura recombinantes que contienen las secuencias de nucleótidos que codifican péptidos inhibidores; sistemas de células de insectos infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (p. ej., *baculovirus*) que contienen secuencias que codifican péptidos inhibidores; sistemas de células de plantas infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (p. ej., virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformadas con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (p. ej., plásmido Ti) que contienen secuencias de nucleótidos que codifican péptidos inhibidores; sistemas de células de mamíferos (p. ej., células COS, CHO, BHK, 293, 3T3) que portan construcciones de expresión recombinantes que contienen promotores derivados del genoma de células de mamíferos (p. ej., promotor de la metalotioneína) o de virus de mamíferos (p. ej., el promotor tardío del adenovirus; el promotor 7.5K del virus vaccinia); o sistemas de expresión sin células, que pueden incluir lisados celulares o fracciones de los mismos, y ácidos nucleicos que codifican los péptidos inhibidores.

En los sistemas bacterianos, pueden seleccionarse ventajosamente varios vectores de expresión dependiendo del uso pretendido del péptido que se está produciendo. Por ejemplo, cuando se debe producir una gran cantidad de dicho péptido, para la generación de composiciones farmacéuticas o para producir anticuerpos frente al péptido, por ejemplo, pueden ser deseables vectores que dirijan la expresión de altos niveles de productos de proteína de fusión que se purifican fácilmente. Dichos vectores incluyen, pero no están limitados a, el vector de expresión de *E. coli* pUR278 (Ruther et al., EMBO J., 2: 1791 (1983), en el que la secuencia codificadora del péptido inhibidor se puede ligar individualmente en el vector en marco con la región codificadora *lacZ* con el fin de que se produzca una proteína de fusión; vectores pIN (Inouye e Inouye, Nucleic Acids Res., 13: 3101-3109 (1985); Van Heeke y Schuster, J. Biol. Chem., 264: 5503- 5509 (1989)) y similares. Los vectores pGEX también pueden usarse para expresar polipéptidos extraños como proteínas de fusión con glutatión S-transferasa (GST). En general, dichas proteínas de fusión son solubles y pueden purificarse fácilmente a partir de células lisadas por adsorción a perlas de glutatión-agarosa seguido de la elución en presencia de glutatión libre. Los vectores PGEX se diseñan para incluir sitios de escisión de proteasa de trombina o de factor Xa con el fin de que el producto génico diana clonado se pueda liberar del resto de GST.

En un sistema de insectos, el virus de la polihedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) se usa como un vector para expresar genes extraños. El virus crece en células de *Spodoptera frugiperda*. La secuencia codificadora del péptido puede clonarse de forma individual en regiones no esenciales (por ejemplo, el gen de polihedrina) del virus y ponerse bajo el control de un promotor de AcNPV (por ejemplo, el promotor de polihedrina). La inserción exitosa de la secuencia codificadora del péptido dará como resultado la inactivación del gen de la polihedrina y la producción de virus recombinante no ocluido (es decir, virus que carece de la cubierta proteica codificada por el gen de la polihedrina).

Estos virus recombinantes se usan entonces para infectar células de *Spodoptera frugiperda* en las que se expresa el gen insertado. (Véanse, p. ej., Smith et al., J. Virol. 46: 584 (1983); y Smith, Pat. de EE. UU. No. 4.215.051).

En células huésped de mamíferos, pueden utilizarse varios sistemas de expresión basados en virus. En los casos en los que se usa un adenovirus como un vector de expresión, la secuencia de nucleótidos de interés puede ligarse a un complejo de control de la transcripción/traducción de adenovirus, p. ej., el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. Este gen quimérico puede insertarse entonces en el genoma del adenovirus mediante recombinación in vitro o in vivo. La inserción en una región no esencial del genoma viral (p. ej., la región E1 o E3) dará como resultado un virus recombinante que es viable y capaz de expresar el péptido en los huéspedes infectados. (Véase, p. ej., Logan y Shenk, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 3655-3659 (1984)). También se pueden requerir señales de inicio específicas para la traducción eficiente de las secuencias de nucleótidos insertadas que codifican los péptidos. Estas señales incluyen el codón de inicio ATG y secuencias adyacentes.

En sistemas sin células, se proporcionan extractos celulares o fracciones de los mismos para la traducción de ácidos nucleicos en polipéptidos *in vitro.* Los sistemas sin células pueden incluir, por ejemplo*,* extractos de *E. coli*, extractos de levadura. Los extractos pueden ser lisados. Los extractos pueden purificarse, por ejemplo, para enriquecerlos en ribosomas y/o para eliminar materiales no deseados, tales como restos celulares o ADN genómico del huésped. Los ácidos nucleicos que codifican inhibidores de péptidos inmunorreguladores en sistemas sin células pueden incluir ADN plasmídico, ADN lineal o ARN.

En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se aíslan o purifican después de la expresión. El aislamiento o la purificación pueden incluir purificación por afinidad. En algunos ejemplos, el producto peptídico del sistema de expresión incluye una etiqueta de afinidad, por ejemplo, GST, separada por un conector escindible, por ejemplo, un sitio de escisión de proteasa de trombina o factor Xa. Después de la purificación por afinidad, la etiqueta de afinidad puede escindirse, produciendo un péptido sustancialmente puro que no tiene una etiqueta de afinidad o un sitio de escisión. En algunos ejemplos, la purificación da como resultado una composición que tiene al menos o igual a aproximadamente el 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 98,5, 99, 99,5, 99,9, 99,99, o 99,999 % de péptido en peso. La siguiente sección proporciona más información sobre vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse con los ejemplos descritos en la presente memoria.

Aminoácidos D y aminoácidos no naturales

Algunos ejemplos incluyen composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, uno o más inhibidores de péptidos inmunorreguladores que incluyen al menos un aminoácido D. Con la excepción de la glicina, el carbono quiral de un aminoácido puede existir como el isómero D o L. Típicamente, los aminoácidos sintetizados por los ribosomas están en la configuración L. Sin embargo, los péptidos que incluyen aminoácidos D o una combinación de aminoácidos D y L pueden tener actividad, por ejemplo, como ligandos o inhibidores. Por ejemplo, un péptido que incluye al menos un aminoácido D puede unirse a la secuencia/estructura de P3028 e inhibir la capacidad de la secuencia/estructura de P3028 para unirse al receptor LFA-1 y/o al receptor de IL-2.

Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen inhibidores de péptidos inmunorreguladores que comprenden al menos un aminoácido no natural. Los aminoácidos no naturales incluyen aminoácidos que tienen grupos R distintos del grupo R de los 20 aminoácidos codificados por el código genético estándar. Los aminoácidos no naturales pueden existir en la configuración L o D. Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen péptidos que tienen aminoácidos no naturales en la configuración D y/o la configuración L. Los aminoácidos no naturales ejemplares se describen en las Pat de EE. UU. No: 8.153.758, 7.888.533, 6.344.483. Algunos ejemplos se refieren a una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria (p. ej., un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de la secuencia/estructura de P3028, tal como uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, en donde dicho inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende al menos un aminoácido D. De forma similar, algunos ejemplos se refieren a una composición que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores de la secuencia/estructura de P3028, en donde dichos inhibidores de péptidos inmunorreguladores (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5**,**3** y **13** comprende al menos un aminoácido no natural. Los ejemplos adicionales incluyen una composición que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, en donde cada aminoácido distinto de glicina del inhibidor de péptidos inmunorreguladores es un aminoácido D.

Se ha resuelto la estructura de cristal del receptor de IL-2 (CD25) y se ha realizado una modelización informática de la unión de P3028 al sitio de unión de IL-2 del receptor de IL-2 (véase la **Figura 19**). Además, se conoce la estructura de cristal del dominio de unión al ligando de IL-2 (véase Qu, A y Leahy, DJ, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1995, 92: 10277-10281). Además, las interacciones favorables entre P3028 y al menos un inhibidor de péptidos inmunorreguladores pueden facilitar la selección de residuos de aminoácidos adicionales, residuos de aminoácidos D y/o residuos de aminoácidos no naturales para mantener interacciones favorables.

En algunos ejemplos, al menos algunos de estos inhibidores de péptidos inmunorreguladores incluyen posiciones de aminoácidos D que se seleccionan usando un diseño racional o inhibidores de la secuencia/estructura de P3028. Como se indica en la Pat de EE. UU. No. 7.957.912, el diseño racional de péptidos puede empezar con la estructura central de la proteína y diseños de la secuencia de aminoácidos para modificar las propiedades de la proteína, mientras se mantienen sus propiedades de plegamiento tridimensional. En algunos ejemplos, se puede manipular un gran número de secuencias usando modelización informática, lo que permite el diseño de estructuras de proteínas (secuencias, subsecuencias, etc.). Los aspectos del diseño racional se describen en varias publicaciones, que incluyen, p. ej., Malakauskas y Mayo (1998) "Design, Structure and Stability of a Hyperthermophilic Protein Variant" Nature Struc. Biol. 5:470; Dahiyat y Mayo (1997) "De Novo Protein Design: Fully Automated Sequence Selection" Science, 278, 82-87. DeGrado, (1997) "Proteins from Scratch" Science, 278:80-81; Dahiyat, Sarisky y Mayo (1997) "De Novo Protein Design: Towards Fully Automated Sequence Selection" J. Mol. Biol. 273:789-796; Dahiyat y Mayo (1997) "Probing the Role of Pachng Specificity in Protein Design" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94:10172-10177; Hellinga (1997) "Rational Protein Design-Combining Theory and Experiment" Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 10015-10017; Su y Mayo (1997 j "Coupling Backbone Flexibility and Amino Acid Sequence Selection in Protein Design" Prot. Sci. 6:1701-1707; Dahiyat, Gordon y Mayo (1997) "Automated Design of the Surface Positions of Protein Helices" Prot. Sci., 6:1333-1337; Dahiyat y Mayo (1996) "Protein Design Automation" Prot. Sci., 5:895-903.

En algunos ejemplos, se criba una biblioteca de variantes de inhibidores de péptidos inmunorreguladores de la secuencia/estructura de P3028 que contiene uno o más aminoácidos D y/o aminoácidos no naturales para determinar la unión a la secuencia/estructura de P3028. En algunos ejemplos, la biblioteca se criba para determinar la unión a P3028 (véanse los **Ejemplos 10** y **12**). En algunos ejemplos, la biblioteca se criba para determinar la inhibición de la unión de la secuencia/estructura de P3028 al receptor LFA-1 (véase el **Ejemplo 15**).

En algunos ejemplos, se usa una molécula líder como molde para el diseño dirigido de fármacos. Un péptido líder, por ejemplo, puede incluir, pero no está limitado a, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria, tal como en el **Ejemplo 12**, (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 proporcionada en las **Tablas 5.3** y **13**). El péptido líder puede sintetizarse para incluir al menos un aminoácido D y/o al menos un aminoácido no natural. En algunos ejemplos, se detecta entonces la actividad de unión del inhibidor de péptidos inmunorreguladores artificial de primera generación, por ejemplo, evaluando la afinidad de unión por la secuencia/estructura de P3028, como se describe en la presente memoria. Además, la actividad inmunoestimuladora del inhibidor de péptidos inmunorreguladores artificial de primera generación puede detectarse, por ejemplo, evaluando la estimulación de una respuesta dependiente de LFA-1 y/o IL-2 en una célula que tiene un receptor LFA-1 o un receptor de IL-2, que puede ser inhibida por la secuencia/estructura de P3028. Una vez que se obtiene la actividad de unión y/o inmunoestimuladora del inhibidor de péptidos inmunorreguladores artificial de primera generación, se realiza al menos una modificación adicional al péptido líder y se evalúa la unión de este inhibidor de péptidos inmunorreguladores de segunda generación a la secuencia/estructura de P3028 y la actividad inmunoestimuladora. La modificación adicional puede incluir, pero no está limitada a, la adición o sustitución, de al menos un aminoácido D y/o un aminoácido no natural adicional. Al realizar de forma iterativa este procedimiento de cribado y modificación, se pueden preparar más inhibidores de péptidos inmunorreguladores.

Además, uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** puede comprender un grupo acetilo N-terminal y/o un grupo amida C-terminal. Además, uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria que comprende al menos un aminoácido D y/o al menos un aminoácido no natural (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** puede prepararse para comprender un grupo acetilo N-terminal y/o un grupo amida C-terminal).

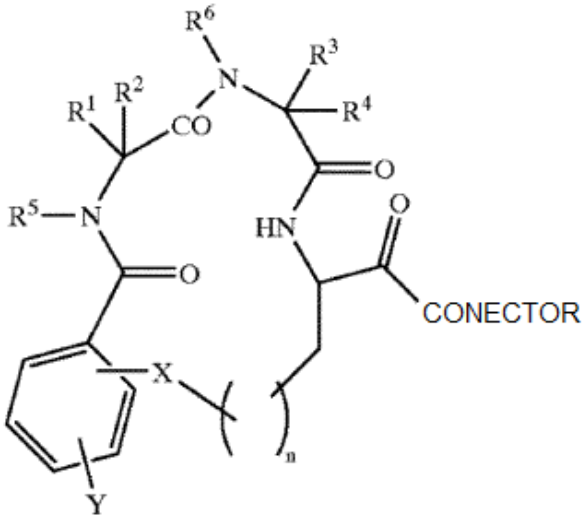
Peptidomiméticos

Algunos ejemplos incluyen composiciones que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en peptidomiméticos. Los peptidomiméticos pueden incluir, pero no están limitados a, compuestos que son moléculas pequeñas que tienen al menos una interacción bioquímica que también

tiene un péptido. Algunos peptidomiméticos pueden incluir una estructura de molécula pequeña. Algunos peptidomiméticos pueden incluir al menos un grupo R de un aminoácido de origen natural unido de forma covalente a una estructura de molécula pequeña. Algunos peptidomiméticos se sustituyen en al menos una posición de una secuencia peptídica conocida. Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), en donde dicho inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende al menos una sustitución peptidomimética (p. ej., un enlace no peptídico, una estructura de molécula pequeña, o una unión peptídica artificial).

Algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, en donde dichos inhibidores de péptidos inmunorreguladores comprenden una sustitución peptidomimética, que incluye dos o más monómeros, en donde cada monómero comprende una estructura de molécula pequeña unida de forma covalente al menos a un grupo R. Más ejemplos, incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 proporcionada en las **Tablas 5.3** y **13**, en donde dichos inhibidores de péptidos inmunorreguladores comprenden al menos una estructura de molécula pequeña peptidomimética, en donde cada molécula de la estructura incluye uno de un grupo arilo, por ejemplo, un benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares; un cicloalcano o heterocicloalcano; un cicloalqueno o heterocicloalqueno; o una combinación de dos o más de las moléculas enumeradas. Cada grupo R puede ser el grupo R de un aminoácido natural u, opcionalmente, puede ser una molécula sintética. Cada grupo R puede ser diferente, pero dos o más grupos R pueden ser iguales. Algunos peptidomiméticos incluyen un primer monómero que se une a una primera posición de P3028, por ejemplo, y un segundo monómero que se une a una segunda posición de P3028, en la que el primer y segundo monómeros están unidos de forma covalente (véase, por ejemplo, el enfoque de Chen et al., ACS Chemical Biology 2009; 4(9): 769-81). La estructura de peptidomimético que se incorpora en uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, puede incluir un derivado de un compuesto cíclico peptidomimético con giro β de fórmula (IV), como se enseña en la Pat de EE. UU. No. 6.881.719:

Fórmula (IV)

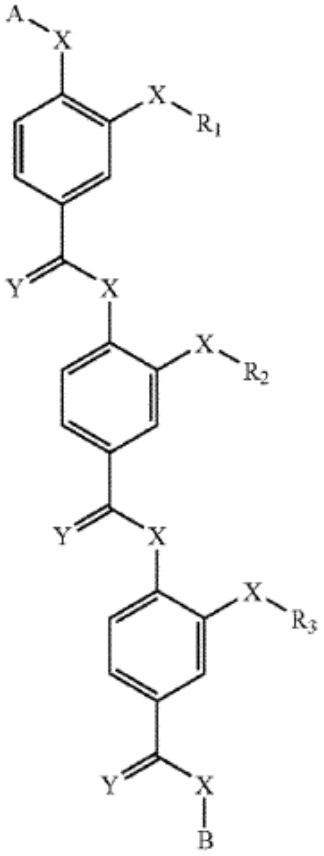


En algunos ejemplos, R1 y R3 de la Fórmula (IV) anterior incluyen grupos R de aminoácidos naturales y/o sintéticos. Algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de

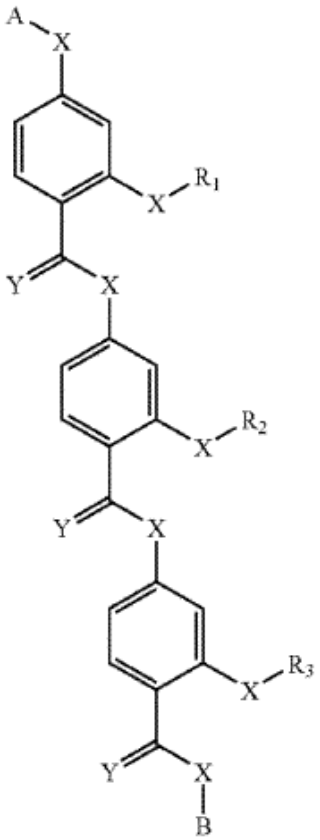
los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), en donde dichos inhibidores inmunorreguladores comprenden una sustitución peptidomimética que incluye un polímero de dos o más derivados de Fórmula (IV). En algunos ejemplos, los monómeros o dímeros peptidomiméticos individuales derivados de la Fórmula (IV) se seleccionan por su capacidad para unirse a la secuencia/estructura de P3028 y después se ensamblan en polímeros, produciendo de esta manera un polímero peptidomimético que se une específicamente a la secuencia/estructura de P3028.

Como se describe en la Pat de EE. UU. No. 7.816.324, los peptidomiméticos bien de Fórmula (V) o Fórmula (VI) pueden modificarse para mimetizar los restos de hélice alfa que se unen a los péptidos.

Fórmula (V)



Fórmula (VI)



Por consiguiente, los ejemplos descritos en la presente memoria incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), en donde dichos inhibidores inmunorreguladores comprenden una sustitución peptidomimética que incorpora el soporte de la fórmula V o la fórmula VI, que proporciona una estructura rígida y sitúa y orienta a los sustituyentes como lo hace una hélice alfa. La sustitución en la tris-benzamida rígida, por ejemplo, puede permitir el posicionamiento de tres grupos funcionales (R_1-R_3) correspondientes a las cadenas laterales de aminoácidos que se encuentran en las posiciones i, i+4 e i+7 de una hélice alfa ideal, unida por el péptido. Como se muestra en la **Figura 19**, P3028 se modeliza para unirse a las regiones que contienen hélice alfa del receptor de IL-2. Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), en donde dichos inhibidores inmunorreguladores comprenden una sustitución peptidomimética que incorpora un peptidomimético de fórmula V o fórmula VI, en donde R_1 - R_3 se seleccionan de las posiciones en una pareja de unión conocida de P3028, por ejemplo, la subunidad alfa del receptor de IL-2 (CD25) (**SEQ ID NO: 247**), el receptor LFA-1 (CD11a - **SEQ ID NO: 248** y CD18 - **SEQ ID NO: 249**), o un péptido con las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**.

Los ejemplos también incluyen una biblioteca de peptidomiméticos. En algunos ejemplos, la biblioteca de peptidomiméticos se selecciona y/o sintetiza usando un enfoque de diseño racional. Como se describe en la Pat de EE. UU. No. 7.816.324 una biblioteca de peptidomiméticos puede desarrollarse tomando como base un conocimiento estructural de la interfaz de los complejos proteicos. Por lo tanto, en algunos ejemplos, los compuestos peptidomiméticos se basan en la estructura de P3028, y sus interacciones con parejas de unión conocidas, por ejemplo, el receptor de IL-2, cuya estructura de cristal es conocida (véase la **Figura 19**), el receptor LFA-1, cuya estructura de cristal es conocida, el péptido KKL15 (véase el **Ejemplo 11**), e inhibidores conocidos de la secuencia/estructura de P3028 (p. ej., las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, o **264-393** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**). En algunos ejemplos, pueden usarse miméticos de hélice alfa para modular la interacción proteína-proteína o proteína-péptido. Por lo tanto, se contemplan soportes sintéticos que mimetizan

elementos clave que se encuentran en la interfaz entre la secuencia/estructura de P3028 y sus parejas de unión para el desarrollo de inhibidores de proteínas inmunorreguladoras que son moléculas pequeñas. En algunos ejemplos, las moléculas de la biblioteca de peptidomiméticos se unen a un soporte, chip, superficie o sustrato, por ejemplo, una micromatriz, como en la Pat de EE. UU. No. 7.153.68. La siguiente sección proporciona más detalles sobre los inhibidores de péptidos inmunorreguladores basados en aptámeros.

Péptidos cíclicos

Algunos ejemplos incluyen al menos un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que es un péptido cíclico. Los péptidos cíclicos, algunas veces denominados "péptidos en bucle" son conocidos en la técnica, y pueden sintetizarse químicamente (véase, p. ej., la Pat. de EE. UU. No. 7.589.170), o sintetizarse *in vivo* (véase, p. ej., la Pat. de EE. UU. No. 7.252.952). Como se enseña en la Pat. de EE. UU. No. 7.589.170, la ciclación puede conseguirse, por ejemplo, por la formación de enlaces disulfuro entre dos grupos funcionales de la cadena lateral, formación de enlaces amida o éster entre un grupo funcional de una cadena lateral y la función alfa amino o carboxilo de la estructura central, formación de enlaces amida o éster entre dos grupos funcionales de la cadena lateral, formación de enlaces amida entre las funciones alfa amino y carboxilo de la estructura central, o a través de un conector que conecta dos o más posiciones del péptido.

Una porción de un péptido puede ciclarse, u opcionalmente, el péptido completo puede ciclarse, formando de esta manera un péptido cíclico. Por lo tanto, en algunos ejemplos, el extremo N del péptido está unido al extremo C del péptido, ciclando de esta manera todo el péptido. En algunos ejemplos, el extremo N está unido al extremo C mediante un enlace alfa-amida. En algunos ejemplos, el extremo N está unido al extremo C a través de un enlace distinto de alfa-amida, por ejemplo, un enlace entre la cadena lateral de una Ser (S) o Thr (T) y el grupo carboxilo C-terminal, un enlace disulfuro entre dos residuos de Cys (C), o un tioéter entre un residuo de Trp (W) y Cys (C), o una molécula conectora sintética. En algunos ejemplos, el extremo C está unido a un aminoácido interno a través de un enlace distinto de alfa-amida, por ejemplo, un enlace entre la cadena lateral de una Ser (S) o Thr (T) y el grupo carboxilo C-terminal, o una molécula conectora sintética. En algunos ejemplos, el extremo N o el extremo C están unidos a un aminoácido interno, o dos aminoácidos internos están unidos entre sí mediante un enlace distinto de alfa-amida, por ejemplo, un enlace disulfuro entre dos residuos de Cys (C), o un tioéter entre un residuo de Trp (W) y Cys (C).

En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que es un péptido cíclico incluye una estructura de polipéptido cíclico única. En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que es un péptido cíclico incluye dos o más estructuras de polipéptidos cíclicos, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 estructuras de polipéptidos cíclicos. Cada estructura de polipéptido cíclico puede incluir al menos dos residuos de aminoácidos, por ejemplo, aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 35 o 40 residuos de aminoácidos o un rango definido por dos cualesquiera de estos números.

En algunos ejemplos, se criba una biblioteca de péptidos cíclicos para encontrar péptidos cíclicos que se unen a péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina, por ejemplo, los péptidos de las **Tablas 1-4 o 5.4** (**SEQ ID NO: 183-184**, **188-246**). El cribado de bibliotecas de péptidos cíclicos se describe en la Publicación PCT WO 95/09344. En algunos ejemplos, se sintetiza una biblioteca de péptidos cíclicos. En algunos ejemplos, cada péptido en bucle de la biblioteca tiene la misma longitud, por ejemplo, 5 unidades méricas, 6 unidades méricas, 7 unidades méricas, 8 unidades méricas, 9 unidades méricas, 10 unidades méricas, 11 unidades méricas o 12 unidades méricas. En algunos ejemplos, la biblioteca incluye péptidos cíclicos de dos o más longitudes. Como se muestra en el **Ejemplo 12**, se sintetizó una biblioteca de 6 unidades méricas y se cribó para encontrar los péptidos que se unen a P3038. Se realizaron barridos posicionales (es decir, sustituciones de un solo aminoácido en cada posición) de un péptido cíclico líder (**SEQ ID NO: 265**) identificado como que presenta una unión apreciable a P3028 para identificar 6 unidades méricas cíclicas adicionales que se unen a P3028. Se observó que las dos 6 unidades méricas que se unían a P3028 con la mayor afinidad (**SEQ ID NO: 266-267**) tenían homología con los péptidos lineales que se unían a P3028 (véase la **Figura 32**). Por lo tanto, en la presente memoria se contempla que aspectos de péptidos lineales que se unen a péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina pueden incorporarse en péptidos cíclicos, produciendo de esta manera péptidos cíclicos que se unen a péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina.

En algunos ejemplos, se ciclan inhibidores de estructuras o péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina, o una porción de los mismos. En algunos ejemplos, se modifica un péptido de cualquiera de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, o una porción de los mismos, para facilitar la ciclación. En algunos ejemplos, se añaden residuos de aminoácidos que contienen cadenas laterales que pueden formar estructuras cíclicas, por ejemplo, Cisteína, al extremo N, extremo C, y/o posiciones internas de cualquiera de los péptidos de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**.

Aptámeros

Los aptámeros son moléculas pequeñas que se unen específicamente a una molécula diana. Los aptámeros pueden incluir aptámeros de oligonucleótidos, por ejemplo, ADN, ARN u oligonucleótidos sintéticos. En algunos ejemplos, los aptámeros de oligonucleótidos incluyen oligonucleótidos con un esqueleto sintético, por ejemplo, morfolinos. Los aptámeros también pueden incluir aptámeros peptídicos. Además, se describe una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un aptámero (p. ej., basado en ácido nucleico o basado en péptido), en donde dicho aptámero se corresponde o mimetiza uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98.264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**). Algunos ejemplos descritos en la presente memoria se refieren a aptámeros que se unen específicamente a la secuencia/estructura de P3028.

Algunos ejemplos incluyen una biblioteca de aptámeros de oligonucleótidos. Los aptámeros de oligonucleótidos que se unen a la secuencia/estructura de P3028 pueden desarrollarse fácilmente dadas las enseñanzas descritas en la presente memoria. Como se describe en la Pat de EE. UU. No: 7.745.607, un aptámero que se une específicamente a una diana, por ejemplo, a la secuencia/estructura de P3028 puede identificarse haciendo interaccionar un oligonucleótido antisentido con un oligonucleótido de una biblioteca que tenga un dominio de unión complementario antisentido para formar un dúplex bicatenario, teniendo además dicho oligonucleótido de la biblioteca un dominio de nucleótidos aleatorio; ii) inmovilizando la estructura de dúplex en un soporte sólido; iii) incubando la estructura de dúplex en presencia de la secuencia/estructura de P3028; y iv) recogiendo los oligonucleótidos de la biblioteca que se disocien de la estructura de dúplex y se unan a la secuencia/estructura de P3028. Alternativamente, puede proporcionarse una biblioteca de oligonucleótidos en la que el oligonucleótido de la biblioteca se hibrida con un oligonucleótido antisentido biotinilado para formar una molécula dúplex. Las moléculas dúplex se inmovilizan en una superficie, por ejemplo, perlas recubiertas de avidina. Se proporciona una diana, tal como P3028, y se pone en contacto con los oligonucleótidos. Los oligonucleótidos que se han unido a la diana se recogen y amplifican. Pueden usarse enfoques de cribado similares para identificar aptámeros basados en péptidos que se unen a la secuencia/estructura de P3028. Los aptámeros basados en péptidos que se unen a la secuencia/estructura de P3028, pueden mimetizar a los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria (p. ej., una cualquiera o más de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), y variantes de los mismos. La siguiente sección analiza muchas de las modificaciones que pueden incorporarse en un inhibidor de péptidos inmunorreguladores descrito en la presente memoria.

Modificaciones

Los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores aislados ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las (**SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**), en donde dichos inhibidores inmunorreguladores comprenden al menos una modificación (p. ej., glicosilación, nitrosilación, una citotoxina, un resto detectable, o un radionúclido). La glicosilación puede incluir la adición de polietilenglicol (PEG). La adición de PEG puede incrementar la solubilidad de uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria en disolución acuosa, proteger a la molécula del ataque del sistema inmune del huésped y/o incrementar la semivida de la molécula en el huésped.

En algunos ejemplos, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se unen directamente a una citotoxina. En algunos ejemplos, un péptido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** se une de forma covalente a una citotoxina. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se une a la toxina mediante un conector. En algunos ejemplos, un péptido que consiste en, consiste esencialmente en, o comprende una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** se une a una citotoxina mediante un conector. Puede emplearse una amplia gama de tecnologías de conectores. Los conectores pueden ser escindibles o no escindibles. Se sabe que, en muchos casos, se puede observar el potencial citotóxico completo de un fármaco cuando las moléculas citotóxicas se liberan de un conjugado, por ejemplo, un inhibidor de un péptido inmunorregulador, en forma no modificada en el sitio diana. Uno de los conectores escindibles que se ha empleado para la preparación de conjugados de citotoxina es un conector lábil a ácido basado en ácido cis-aconítico que aprovecha el entorno ácido de diferentes compartimentos intracelulares, tales como los endosomas que se encuentran durante la endocitosis mediada por receptores y los lisosomas. Shen y Ryser introdujeron este método para la preparación de conjugados de daunorrubicina con vehículos macromoleculares (Biochem. Biophys. Res. Commun. 102:1048-1054 (1981)). Yang y Reisfeld usaron la misma técnica para conjugar daunorrubicina con un

anticuerpo anti-melanoma (J. Natl. Canc. Inst. 80:1154-1159 (1988)). Recientemente, Dillman et al. también usaron un conector lábil a ácido de una manera similar para preparar conjugados de daunorrubicina con un anticuerpo anti-células T (Cancer Res. 48: 6097-6102 (1988)). Un enfoque alternativo, explorado por Trouet et al., implicó unir daunorrubicina a una molécula de direccionamiento a través de un brazo espaciador peptídico (Proc. Natl. Acad. Sci. 79: 626-629 (1982)). Esto se hizo bajo la premisa de que el fármaco libre podría liberarse de dicho conjugado por la acción de peptidasas lisosomales. Un experto en la técnica apreciará que los enfoques de conectores escindibles empleados para conjugar citotoxinas a anticuerpos también pueden emplearse para conjugar un péptido, por ejemplo, uno con las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** con una citotoxina.

Las citotoxinas ejemplares que pueden incorporarse en uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**) incluyen: radiotoxinas, monometilauristatina-E, monometilauristatina-F, aplidina, azaribina, anastrozol, azacitidina, bleomicina, bortezomib, briostatina-1, busulfán, caliqueamicina, camptotecina, 10-hidroxicamptotecina, carmustina, celebrex, clorambucilo, cisplatino, irinotecán (CPT-11), SN-38, carboplatino, cladribina, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, docetaxel, dactinomicina, glucurónido de daunomicina, daunorrubicina, dexametasona, dietilestilbestrol, doxorrubicina, glucurónido de doxorrubicina, glucurónido de epirrubicina, etinil estradiol, estramustina, etopósido, glucurónido de etopósido, fosfato de etopósido, floxuridina (FUdR), 3',5'--O-dioleoil-FudR (FUdR-dO), fludarabina, flutamida, fluorouracilo, fluoximesterona, gemcitabina, caproato de hidroxiprogesterona, hidroxiurea, idarrubicina, ifosfamida, L-asparaginasa, leucovorina, lomustina, mecloretamina, acetato de medroprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mercaptopurina, 6-mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, mitramicina, mitomicina, mitotano, butirato de fenilo, prednisona, procarbazina, paclitaxel, pentostatina, PSI-341, saporina, semustina estreptozocina, tamoxifeno, taxanos, propionato de testosterona, talidomida, tioguanina, tiotepa, tenipósido, topotecán, mostaza de uracilo, velcade, vinblastina, vinorelbina, vincristina, ricina, por ejemplo, cadena A de ricina, abrina, ribonucleasa, onconasa, rapLR1, ADNasa I, enterotoxina A estafilococal, proteína antiviral de fitolaca, gelonina, toxina de la difteria, exotoxina de Pseudomonas, y endotoxina de Pseudomonas. Opcionalmente, la citotoxina se conjuga con el inhibidor de péptidos inmunorreguladores mediante un conector (p. ej., un conector escindible o no escindible) o inmovilización no covalente como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, se proporciona una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria, y la citotoxina se inmoviliza en la nanopartícula (p. ej., cada uno del inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado y la citotoxina puede inmovilizarse en la nanopartícula, pero no necesariamente conectados entre sí). Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se inmoviliza en la nanopartícula mediante un primer conector, y la citotoxina se inmoviliza en la nanopartícula mediante un segundo conector que puede ser igual o diferente que el primer conector.

Los restos detectables ejemplares (que también pueden denominarse en la presente memoria "marcadores detectables" que pueden incorporarse en uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**) o a un anticuerpo que se une específicamente a P3028 incluyen: un radiomarcador, un fluoróforo, biotina, una proteína fluorescente, oro coloidal, y/o una coenzima. Los radiomarcadores pueden incluir ^{3}H y ^{14}C. Los fluoróforos pueden incluir tintes Alexa-Fluor, Azul Pacífico, Naranja Pacífico, Azul Cascade, Amarillo Cascade y R-ficoeritrina, fluoresceína (FITC), rodamina, rojo Texas, tintes de la familia BODIPY, Cy2, Cy3, C5 y Cy7. Las proteínas fluorescentes pueden incluir proteínas fluorescentes azul, cian, verde, amarillo y rojo. En algunos ejemplos, los marcadores fluorescentes incluyen un par de FRET. Por ejemplo, un solo péptido puede unirse a un donante de FRET y un aceptor de FRET, que están configurados de modo que el aceptor de FRET esté sustancialmente dentro de un radio de FRET del donante de FRET cuando el péptido está en una primera configuración (por ejemplo, unido a la diana), pero no cuando el péptido está en una segunda configuración (por ejemplo, no unido a la diana). Por ejemplo, un primer péptido puede unirse a un aceptor de FRET, y un segundo péptido puede unirse a un donante de FRET, de modo que el aceptor de FRET está sustancialmente dentro de un radio de FRET del donante de FRET cuando el primer péptido y el segundo péptido están cada uno unidos a una diana, por ejemplo, una célula diana, pero no cuando al menos un péptido no está unido a la diana. En algunos ejemplos, el marcador fluorescente incluye un fluoróforo y un apantallador. El fluoróforo y el apantallador pueden unirse cada uno al péptido de manera que el apantallador absorba la radiación electromagnética emitida por el fluoróforo cuando el péptido está en una primera configuración (por ejemplo, unido a la diana), pero no cuando el péptido está en una segunda configuración (por ejemplo, no unido a la diana). Las coenzimas pueden incluir vitaminas tales como la biotina.

Los radionúclidos ejemplares que pueden incorporarse en uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ**

ID NO: 1-33, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y 13) o un anticuerpo que se une específicamente a P3028 incluyen: ^{111}I, ^{131}I, ^{90}Y, ^{67}Cu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{212}Bi o ^{211}At. Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores radiomarcados preferidos son capaces de administrar más de 6.000 rads a un tumor, por ejemplo, y tienen suficiente afinidad para que la médula ósea del paciente no esté expuesta a más de 300 rads. La siguiente sección describe con mayor detalle algunos de los ejemplos, que engloban complejos de proteínas que comprenden un inhibidor de péptidos inmunorreguladores descrito en la presente memoria.

En algunos ejemplos, se proporciona un kit de diagnóstico. El kit puede incluir uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** o un anticuerpo que se une específicamente a cualquiera de los péptidos de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**, por ejemplo, P3028 (**SEQ ID NO: 185**). El kit también puede incluir un resto detectable como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, el inhibidor peptídico o el anticuerpo del kit está biotinilado.

Moléculas vehiculares

Algunos ejemplos incluyen una molécula vehicular. Las moléculas vehiculares pueden, por ejemplo, incrementar la estabilidad o la semivida, incrementar la solubilidad, incrementar la absorción, dirigir el péptido a una célula, órgano o tejido apropiado, y/o minimizar una respuesta inmune frente a una molécula terapéutica.

Las moléculas vehiculares ejemplares incluyen albúmina de suero humano; un polímero que tenga una pluralidad de restos ácidos (véase la Pub. PCT No. WO 01/93911); copolímeros en bloque anfílicos que contienen grupos aniónicos que, cuando se usan como un vehículo de fármacos para una molécula terapéutica catiónica, pueden mejorar la estabilidad de esa molécula (véase la Pub. PCT No. WO 03/00778); ciclodextrina y ácidos para mejorar las propiedades de las moléculas terapéuticas básicas (Pat. Europea No. 0 681 481); lípidos como vehículos para moléculas terapéuticas hidrófobas (véase la Pub. PCT No. WO 04/064731); inmunoglobulinas; y fragmentos Fc como vehículos para mejorar la semivida y minimizar la respuesta inmune (véase la Pat. de EE. UU. No. 7.736.653). En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98.264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**) incluye o está unido a un vehículo. En algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98.264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**) incluye dos o más vehículos.

En algunos ejemplos, se proporciona un inhibidor de péptidos inmunorreguladores con una partícula degradable. Sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que una partícula degradable puede permitir que una partícula inmunorreguladora sea soluble y ejerza su actividad durante un período de tiempo controlado en la circulación sistémica. Por consiguiente, en algunos ejemplos, se proporciona una partícula degradable que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (por ejemplo, un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**). En algunos ejemplos, la partícula degradable que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra a un sujeto que lo necesite. Opcionalmente, la partícula degradable puede administrarse sistémicamente. Opcionalmente, la partícula degradable puede administrarse localmente, por ejemplo, en o cerca de un sitio de inmunosupresión (p. ej., a 10 cm, 9 cm, 8 cm, 7 cm, 6 c, 5 cm, 4 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, o 0,5 cm del sitio de inmunosupresión o a un rango definido por dos cualesquiera de estos números). En algunos ejemplos, el sujeto padece de bloqueo del receptor LFA-1 por una secuencia de péptidos inmunorreguladores de cualquiera de las **Tablas 1-4**. Opcionalmente, la partícula degradable puede coadministrarse con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por ejemplo, si un inhibidor de péptidos inmunorreguladores es útil para desbloquear un receptor LFA-1 (p. ej., desplaza a los péptidos inmunorreguladores o estructuras de P3028 unidos del receptor LFA-1), un agente terapéutico que estimula una respuesta inmune, por ejemplo, a través de un receptor LFA-1 puede ser útil para la coadministración con el inhibidor de péptidos inmunorreguladores y la partícula degradable. En algunos ejemplos, el agente terapéutico adicional se administra al mismo tiempo que el inhibidor de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, como parte de la partícula degradable. En algunos ejemplos, el agente terapéutico adicional se administra después del inhibidor de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, al menos aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas después, o aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días después o un rango definido por dos cualesquiera de los tiempos mencionados anteriormente. Se puede usar una variedad de partículas degradables adecuadas según las realizaciones de la presente memoria. En algunas realizaciones, la partícula degradable comprende una esfera, por ejemplo, una microesfera. En algunas realizaciones, la partícula degradable comprende una nanopartícula. En algunas

realizaciones, la partícula degradable comprende un almidón o azúcar. En algunas realizaciones, la partícula degradable comprende un polímero orgánico o una combinación de polímeros orgánicos, por ejemplo, poliésteres, ésteres de polifosfato, polifosfacenos, poliortoésteres, polianhídridos, policarbonatos, poliamidas, ácido poliláctico, un ácido poliglicolóyico, o una combinación de dos o más polímeros, por ejemplo, dos o más de los polímeros enumerados.

Complejos proteicos

Algunos ejemplos incluyen una composición que comprende un complejo proteico aislado que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. El complejo proteico aislado puede incluir un péptido inmunorregulador, por ejemplo, P3028 (**SEQ ID NO: 185**) o uno cualquiera o más de los péptidos inmunorreguladores descritos en las **Tablas 1-4** (**SEQ ID NO: 183-184** y **188-246**) y al menos un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**). En algunos ejemplos, el complejo proteico aislado incluye el péptido 3028 (**SEQ ID NO: 185**) y un péptido inhibidor que incluye la secuencia de **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96** o **98** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**. Los complejos proteicos ejemplares que incluyen cada uno de los péptidos de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** unido a la secuencia/estructura de P3028 se proporcionan en los **Ejemplos 10**, **11** y **12** y en la **Tabla 5.1**. El complejo proteico puede incluir al menos una interacción electrostática favorable entre un residuo de aminoácido de P3028 o una variante del mismo, y un aminoácido de un péptido inhibidor o mimético de péptido. El complejo proteico puede incluir al menos una interacción hidrófoba favorable entre un residuo de aminoácido de P3028 o una variante del mismo, y un aminoácido de un péptido inhibidor o mimético de péptido (véase el **Ejemplo 11**). En algunos ejemplos, el complejo proteico incluye una variante de P3028 que tiene al menos aproximadamente un 80 % de identidad con P3028, por ejemplo, una identidad mayor o igual a aproximadamente un 80 %, 81 %, 82 %, 83 %, 84 %, 85 %, 86 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con P3028. El complejo proteico puede incluir además al menos una proteína unida a una célula cancerosa, por ejemplo, una proteína de superficie. Por lo tanto, en algunos ejemplos, el complejo proteico aislado puede localizarse en la superficie de una célula cancerosa.

Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen un método para preparar un complejo proteico que comprende uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria. Los métodos se pueden llevar a la práctica, por ejemplo, uniendo un inhibidor de péptidos inmunorreguladores, como se describe en la presente memoria, a P3028, o una variante o fragmento del mismo. El método puede incluir opcionalmente detectar la presencia del complejo, lo que puede conseguirse mediante estudios de rampo, como se describe en la presente memoria.

Algunos ejemplos incluyen métodos para unir un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** a una molécula que comprende la secuencia/estructura de P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Algunos ejemplos incluyen métodos para unir un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** a una molécula que comprende una variante de la secuencia/estructura de P3028 (**SEQ ID NO: 185**). Algunos ejemplos incluyen métodos para unir un péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** a una proteína que comprende la secuencia/estructura de P3028 o un fragmento de P3028 (**SEQ ID NO: 185**), en donde el fragmento de P3028 tiene una longitud de al menos aproximadamente 10 aminoácidos, más preferiblemente 11 aminoácidos, más preferiblemente 12 aminoácidos, más preferiblemente 13 aminoácidos, más preferiblemente 14 aminoácidos, más preferiblemente 15 aminoácidos, más preferiblemente 16 aminoácidos, o más preferiblemente 17 aminoácidos. En algunos ejemplos, la unión incluye interacciones hidrófilas y/o electrostáticas favorables entre miembros del complejo proteico. En algunos ejemplos, la unión incluye enlaces covalentes entre miembros del complejo proteico, por ejemplo, mediante reticulación. La reticulación se puede inducir químicamente y/o mediante radiación electromagnética, por ejemplo, radiación electromagnética en el espectro ultravioleta.

En algunos ejemplos, el péptido comprende al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13.** Los soportes ejemplares incluyen un pin, perla, superficie, matriz, superficie celular artificial o superficie celular. Por ejemplo, el péptido se puede fijar mediante una etiqueta de afinidad a un soporte. En algunos ejemplos, P3028, o una variante o fragmento del mismo, se fija a un soporte. En algunos ejemplos, el péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** se fija a un soporte, y P3028 o una variante o fragmento del mismo se disuelve en un disolvente. En algunos ejemplos, el péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla**

5.1, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** se disuelve en un disolvente, y P3028, o una variante o fragmento del mismo se fija a un soporte. En algunos ejemplos, el péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** y P3028 se disuelven cada uno en un disolvente, por ejemplo, suero.

En algunos ejemplos, la unión se produce en un organismo, por ejemplo, en la matriz extracelular y/o suero o en una muestra biológica obtenida de un organismo, tal como un ser humano o un mamífero no humano. Las muestras biológicas pueden incluir al menos una célula, tejido o composición extracelular de un organismo, incluye extractos, extractos purificados y/o fracciones de los mismos. Las muestras biológicas ejemplares incluyen sangre completa, suero, médula ósea, células inmunes aisladas y biopsias de tumores. Las células inmunes aisladas pueden incluir leucocitos y células mononucleares de sangre periférica (PBMC), por ejemplo, linfocitos, monocitos o macrófagos. El método puede incluir administrar al menos un miembro del complejo, por ejemplo, un péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, al organismo. En algunos ejemplos, la unión se produce *in vitro,* por ejemplo, en una disolución tampón o en una muestra biológica. El método puede incluir añadir al menos un miembro del complejo, por ejemplo, un péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, a una disolución que contiene el resto de los miembros del complejo. Alternativamente, el método puede incluir añadir dos o más miembros del complejo a una disolución, por ejemplo, un péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** y P3028 o un fragmento o variante del mismo. En algunos ejemplos, se añade un péptido que incluye al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** a una muestra biológica.

Algunos ejemplos incluyen detectar la presencia del complejo. Algunos ejemplos incluyen detectar la presencia de la secuencia/estructura de P3028 unida a un péptido que está fijado a un soporte (véase el **Ejemplo 12**), por ejemplo, mediante ELISA. Algunos ejemplos incluyen detectar la presencia de un complejo mediante FRET. Por ejemplo, un fluoróforo donante de FRET puede unirse a un primer miembro del complejo, y un fluoróforo aceptor de FRET puede unirse a un segundo miembro del complejo, de modo que la transferencia de FRET se produce solo cuando se forma el complejo. Algunos ejemplos incluyen detectar la presencia de un complejo mediante el cese del apantallamiento. Por ejemplo, un miembro del complejo se puede unir a un fluoróforo y un apantallador de la radiación electromagnética emitida por el fluoróforo, de modo que cuando el miembro del complejo no se une, el fluoróforo está sustancialmente dentro del radio del apantallador, y el apantallador absorbe la radiación electromagnética emitida por el fluoróforo (p. ej., se puede unir un apantallador al extremo N y se puede unir un fluoróforo al extremo C, o se puede unir un apantallador al extremo C y se puede unir un fluoróforo al extremo N). Tras la formación del complejo, el fluoróforo puede estar fuera del radio del apantallador, permitiendo de esta manera la detección de la radiación electromagnética emitida por el fluoróforo.

Algunos ejemplos incluyen la detección de la presencia del complejo mediante la detección de la función del complejo. Por ejemplo, una célula inmune en la que el péptido 3028 está unido al receptor LFA-1 y/o de IL-2 puede presentar una proliferación inducida por IL-2, estimulación del receptor de células T, diseminación de leucocitos, migración de células inmunes y/o citotoxicidad de células NK reducidas (véanse los **Ejemplos 2-6**). La detección directa o indirecta de una reducción en la proliferación inducida por IL-2, estimulación del receptor de células T, diseminación de leucocitos, migración de células inmunes y/o citotoxicidad de células NK, por ejemplo, un incremento en comparación con una muestra de control no tratada en la que al menos un miembro del complejo no se añadió, puede detectar la formación de complejos. Por ejemplo, como se muestra en el **Ejemplo 13**, la formación de un complejo entre la secuencia/estructura de P3028 y un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede incrementar la estimulación de linfocitos. Por ejemplo, como se muestra en el **Ejemplo 1**, la formación de un complejo puede desbloquear el receptor LFA-1. Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen la detección de la formación de complejos indirectamente, por ejemplo, detectando un incremento de la estimulación de linfocitos, detectando el receptor LFA-1 desbloqueado y/o detectando la estimulación de las células inmunes a través de un receptor LFA-1 desbloqueado, en comparación con una muestra de control que se sabe que carece de la formación de complejos.

Algunos ejemplos incluyen la detección de la presencia del complejo detectando la localización de los miembros del complejo. En algunos ejemplos, la detección de la presencia del complejo incluye la detección de la presencia de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores incluyendo al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98.264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, o un peptidomimético que se une específicamente a la secuencia/estructura de P3028 en las células tumorales. Como se muestra en el **Ejemplo 1**, la secuencia/estructura de P3028 puede unirse a las células tumorales.

Como se muestra en el **Ejemplo 14**, un inhibidor de la secuencia/estructura de P3028 puede unirse a las células tumorales, por ejemplo, uniéndose a la secuencia/estructura de P3028. Por lo tanto, en algunos ejemplos, la presencia de un inhibidor de la secuencia/estructura de P3028, por ejemplo, al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** en una célula tumoral puede indicar la formación de complejos. Por lo tanto, la formación de complejos puede detectarse mediante la colocalización de un inhibidor con al menos un marcador de una célula tumoral. La colocalización puede detectarse, por ejemplo, mediante inmunohistoquímica o citometría de flujo. En algunos ejemplos, el inhibidor está marcado, por ejemplo, con un fluoróforo o un radiomarcador. En algunos ejemplos, el inhibidor se detecta, por ejemplo, con un anticuerpo primario que se une específicamente al inhibidor. La siguiente sección describe con mayor detalle algunos de los ejemplos de ácidos nucleicos, que codifican un inhibidor de péptidos inmunorreguladores.

Ácidos nucleicos que codifican péptidos inhibidores

Algunos ejemplos incluyen ácidos nucleicos aislados que codifican un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Un experto en la técnica apreciará que, para una secuencia de péptidos dada, se puede determinar fácilmente una secuencia de ácido nucleico que codifica esa secuencia de péptido y, debido a la degeneración del código genético, más de una secuencia de ácido nucleico puede codificar un péptido cualquiera. También puede incorporarse una secuencia de ácido nucleico que codifica un péptido en un vector de expresión usando técnicas conocidas. Los vectores de expresión pueden usarse para producir el péptido en un sistema de expresión, por ejemplo, una célula huésped, un organismo huésped, un sistema de expresión sin células, y similares. Los vectores de expresión también pueden usarse para producir un péptido en un organismo, por ejemplo, un paciente que necesita el bloqueo de la inmunosupresión, como se describe en la presente memoria. Los vectores de expresión ejemplares incluyen ADN plasmídico, tal como una construcción pVAX, ADN de bacteriófago, ADN de cósmido, cromosomas artificiales tales como BAC y YAC, sistemas retrovirales, por ejemplo, lentivirus, sistemas ADN de virus, por ejemplo, adenovirus o virus vaccinia (p, ej., MVA). Para los péptidos que no tienen un aminoácido N-terminal que corresponda a un codón de inicio de la traducción (típicamente Met correspondiente a ATG), los vectores de expresión pueden incluir un codón de inicio de la traducción en marco. Dicho aminoácido puede separarse del extremo N-terminal del péptido mediante un conector escindible, por ejemplo, una secuencia peptídica que es escindida por una proteasa. Los vectores de expresión pueden incluir secuencias reguladoras de la transcripción, por ejemplo, promotores centrales, potenciadores de la transcripción y/o secuencias aislantes. Dichas secuencias pueden facilitar el ensamblaje de la maquinaria transcripcional (por ejemplo, ARN polimerasa III) y la posterior producción de un transcrito que codifica el péptido (por ejemplo, facilitando un entorno heterocromático que es favorable para la transcripción).

En algunos ejemplos, un vector de expresión codifica dos o más copias de un péptido y/o dos o más péptidos únicos. En algunos ejemplos, un vector de expresión codifica dos o más péptidos, y cada péptido está bajo el control de una unidad de transcripción única (p. ej., promotor, potenciadores de la transcripción y/o terminador de la transcripción). En algunos ejemplos, un ácido nucleico que codifica dos o más péptidos está bajo el control de una unidad de transcripción única. En dichos ejemplos, una secuencia que codifica un péptido individual puede estar bajo el control de un sitio de inicio de la traducción individual, por ejemplo, un sitio de entrada de ribosoma interno (IRES). En dichos ejemplos, un solo ácido nucleico puede codificar una proteína o polipéptido que codifica dos o más péptidos, que están separados por al menos un sitio diana de proteasa.

Un experto en la técnica apreciará que los polinucleótidos que codifican péptidos, tales como inhibidores peptídicos, se pueden construir fácilmente tomando como base la secuencia del péptido. En la **Tabla 5.2** se proporcionan polinucleótidos ejemplares que codifican las secuencias de los péptidos inhibidores de péptidos inmunorreguladores de **(SEQ ID NO: 2-33**)**.** Un experto en la técnica apreciará que, debido a la degeneración del código genético, un polipéptido dado puede ser codificado por más de un polinucleótido que puede codificar. Por lo tanto, en la presente memoria, por ejemplo, en la **Tabla 5.2**, se encuentran polinucleótidos de consenso que explican la degeneración típica del código genético, así como polinucleótidos ejemplares. Los polinucleótidos de la **Tabla 5.2** se proporcionan a modo de ejemplo, e incluyen las **SEQ ID NO: 102-165**. Un experto en la técnica apreciará además que polinucleótidos adicionales pueden codificar inhibidores peptídicos tales como los inhibidores peptídicos descritos en la presente memoria (p. ej., son ejemplos los polinucleótidos que codifican uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**). Por ejemplo, los polinucleótidos pueden modificarse después de la transcripción, por ejemplo, mediante corte y empalme alternativo, y/o mediante enzimas tales como la adenosina desaminasa específica de ARN (ADAR) que puede modificar las bases de los polinucleótidos.

Tabla 5.2: Polinucleótidos que codifican inhibidores peptídicos de la secuencia/estructura de P3028

Seq ID NO	Descripción
102	Polinucleótido de consenso que codifica P28R (SEQ ID NO: 2)
103	NT ejemplar que codifica P28R (SEQ ID NO: 2)

Seq ID NO	Descripción
104	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 3
105	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 3
106	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 4
107	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 4
108	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 5
109	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 5
110	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 6
111	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 6
112	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 7
113	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 7
114	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 8
115	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 8
116	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 9
117	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 9
118	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 10
119	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 10
120	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 11
121	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 1 1
122	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 12
123	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 12
124	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 13
125	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 13
126	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 14
127	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 14
128	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 15
129	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 15
130	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 16
131	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 16
132	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 17
133	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 17
134	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 18
135	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 18
136	Polinucleótido de consenso que codifica SEQ ID NO: 19
137	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 19

Seq ID NO	Descripción
138	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 20
139	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 20
140	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 21
141	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 21
142	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 22
143	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 22
144	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 23
145	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 23
146	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 24
147	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 24
148	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 25
149	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 25
150	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 26
151	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 26
152	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 27
153	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 27
154	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 28
155	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 28
156	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 29
157	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 29
158	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 30
159	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 30
160	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 31
161	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 31
162	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 32
163	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 32
164	Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 33
165	NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 33

Por consiguiente, los ejemplos descritos en la presente memoria también incluyen una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un ácido nucleico o polinucleótido aislado que codifica uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores ejemplares que se unen a la secuencia/estructura de P3028 proporcionados en la presente memoria (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96** o **98** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**). Los vectores, construcciones y plásmidos que comprenden los ácidos nucleicos o polinucleótidos mencionados anteriormente también son ejemplos. La siguiente sección analiza componentes adicionales que pueden incluirse en una o más de las composiciones descritas en la presente memoria.

Composiciones farmacéuticas

En algunos ejemplos, se proporciona una composición farmacéutica que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, un inhibidor peptídico (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**). La composición farmacéutica puede incluir un inhibidor peptídico como se describe en la presente memoria y un ingrediente farmacéuticamente aceptable como se describe en la presente memoria. Los ingredientes farmacéuticamente aceptables ejemplares incluyen diluyentes, vehículos, excipientes y/o tampones. En algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor peptídico como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el péptido de Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**). En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de Fórmula (II) X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$, (**SEQ ID NO: 173**)**.** En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de Fórmula (III) $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**), o con las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96** o **98**. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{30} es una

secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido de Fórmula (VIII), X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133,

134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Además, una composición puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1.** En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estas composiciones, tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

La composición farmacéutica puede comprender uno o más de otros ingredientes farmacéuticos farmacéuticamente aceptables, tales como un diluyente, vehículo, excipiente y/o tampón farmacéuticamente aceptable. "Farmacéuticamente aceptable" significa un compuesto no tóxico que no disminuye la eficacia de la actividad biológica de los ingredientes activos. Dichos aditivos, diluyentes, tampones, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica (véanse, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, A.R Gennaro, Ed., Mack Publishing Company (1990) y handbook of Pharmaceutical Excipients, 3ª edición, A. Kibbe, Ed., Pharmaceutical Press (2000).

La composición farmacéutica puede incluir un tampón. El término "tampón" pretende referirse a una disolución acuosa que contiene una mezcla ácido-base con el propósito de estabilizar el pH. Los ejemplos de agentes tamponadores son hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones tamponadas de pH; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas. Otros ejemplos de tampones son Trizma, Bicina, Tricina, MOPS, MOPSO, MOBS, Tris, Hepes, HEPBS, MES, fosfato, carbonato, acetato, citrato, glicolato, lactato, borato, ACES, ADA, tartrato, AMP, AMPD, AMPSO, BES, CABS, cacodilato, CHES, DIPSO, EPPS, etanolamina, glicina, HEPPSO, imidazol, ácido imidazoláctico, PIPES, SSC, SSPE, POPSO, TAPS, TABS, TAPSO y TES.

La composición farmacéutica puede incluir un diluyente. El término "diluyente" pretende referirse a una disolución acuosa o no acuosa con el fin de diluir los compuestos en la preparación farmacéutica. El diluyente puede ser uno o más de disolución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol o etanol.

La composición farmacéutica puede incluir un excipiente. El excipiente puede ser uno o más de carbohidratos, tensioactivos, polímeros, lípidos y minerales. Los ejemplos de carbohidratos incluyen lactosa, sacarosa, manitol y ciclodextrinas, que se añaden a la composición, p. ej., para facilitar la liofilización. Los ejemplos de polímeros son almidón, éteres de celulosa, celulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilhidroxietilcelulosa, alginatos, carragenanos, ácido hialurónico y derivados del mismo, ácido poliacrílico, polisulfonato, polietilenglicol/óxido de polietileno, copolímeros de óxido de polietileno/óxido de polipropileno, polivinilalcohol/polivinilacetato de diferente grado de hidrólisis, y polivinilpirrolidona, todos de diferente peso molecular, que se añaden a la composición, p. ej., para el control de la viscosidad, para lograr bioadhesión, o para proteger al lípido de la degradación química y proteolítica. Los ejemplos de lípidos son ácidos grasos, fosfolípidos, mono, di y triglicéridos, ceramidas, esfingolípidos y glucolípidos, todos de diferentes longitudes de cadena de acilo y saturación, lecitina de huevo, lecitina de soja, huevo hidrogenado y lecitina de soja, que se añaden a la composición por razones similares a aquellas para los polímeros. Los ejemplos de minerales son talco, óxido de magnesio, óxido de cinc y óxido de titanio, que se añaden a la composición para obtener beneficios tales como la reducción de la acumulación de líquido o propiedades de pigmentos ventajosas.

La composición farmacéutica puede incluir un vehículo. En algunos ejemplos, el vehículo es un vehículo no acuoso. Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión puede asegurarse por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir en las composiciones agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede provocarse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

La composición farmacéutica puede formularse para una liberación prolongada. En algunos ejemplos, la composición farmacéutica se formula como un gel o una sustancia similar a un gel para una liberación prolongada. El gel o sustancia similar al gel puede permanecer estable en condiciones fisiológicas durante aproximadamente 3 días, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, o 14 días, 3-4 días, 3-5, 3-6, 3-7, 3-8, 3-9, 3-10, 3-11, 3-12, 3-13, 3-14, 4-5, 4-6, 4-7, 4-8, 4-9, 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 5-6, 5-7, 5-8, 5-9, 5-10, 5-11, 5-12, 5-13, 5-14, 6-7, 6-8, 6-9, 6-10, 6-11, 6-12, 6-13, 6-14, 7-8, 7-9, 7-10, 7-11, 7-12, 7-13, 7-14, 8-14, 9-14, o 10-14 días. En algunos ejemplos, el gel comprende un péptido inhibidor que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, cualquiera de las SEQ ID NO: 1-33, 34, 46-53, 64-66, 68, 76, 94-96, 98, 264-393, o 583-586, en los que el péptido inhibidor no es soluble en agua y se selecciona un tampón o adyuvante para formular un gel cuando se combina con el péptido inhibidor. Sin estar limitado por ninguna teoría, según algunos ejemplos de la presente memoria, los geles pueden ser adecuados para la liberación lenta del péptido inhibidor.

La composición farmacéutica puede formularse para su solubilidad en disolución acuosa. A modo de ejemplo, se ha mostrado que un péptido inhibidor que consiste en, o que consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 589 es soluble en disolución acuosa. Como tal, en algunas realizaciones, una composición farmacéutica comprende un péptido inhibidor que consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 589 solubilizado o parcialmente solubilizado en una disolución acuosa. Opcionalmente, la disolución acuosa puede proporcionarse como un adyuvante.

Composiciones que comprenden nanopartículas

Se contempla que las nanopartículas pueden ser útiles en formulaciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria. Sin estar limitado por ninguna teoría, las nanopartículas pueden ser útiles para solubilizar los inhibidores de péptidos inmunorreguladores, minimizar los agregados de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores y/o administrar los inhibidores de péptidos inmunorreguladores a tumores según algunos ejemplos de la presente memoria. Por ejemplo, se ha observado que las nanopartículas presentan efectos de permeación aumentada (EPR), y se contempla que los EPR pueden ser útiles para facilitar la permeación de tumores por los inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria.

Tal y como se usa en la presente memoria, "nanopartícula" se refiere a una partícula que tiene un diámetro de 0,1 a 9.000 nm, por ejemplo, al menos o igual a 0,1 nm, 1 nm, 5 nm, 10 nm, 20 nm, 50 nm, 90 nm, 100 nm, 200 nm, 300 nm 500 nm, 900 nm, 1.000 nm, 2.000 nm, 3.000 nm, 4.000 nm, 5.000 nm, y/o, por ejemplo, menor de o igual a 9.000 nm, 5.000 nm, 2.000 nm, 1.000 nm, 500 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 90 nm, 50 nm, 30 nm, 20 nm, 10 nm, 5 nm, 1 nm, o en un rango definido por dos cualesquiera de los diámetros mencionados anteriormente, por ejemplo, 0,1 nm a 10 nm, 0,1 nm a 20 nm, 0,1 nm a 50 nm, 0,1 nm a 90 nm, 0,1 nm a 100 nm, 0,1 nm a 200 nm, 0,1 nm a 300 nm, 0,1 nm a 500 nm, 0,1 nm a 900 nm, 0,1 nm a 1.000 nm, 0,1 nm a 1.500 nm, 0,1 nm a 2.000 nm, 0,1 nm a 3.000 nm, 0,1 nm a 5.000 nm, 0,1 nm a 9.000 nm, 1 nm a 10 nm, 1 nm a 20 nm, 1 nm a 50 nm, 1 nm a 90 nm, 1 nm a 100 nm, 1 nm a 200 nm, 1 nm a 300 nm, 1 nm a 500 nm, 1 nm a 900 nm, 1 nm a 1.000 nm, 1 nm a 1.500 nm, 1 nm a 2.000 nm, 1 nm a 3.000 nm, 1 nm a 5.000 nm, 1 nm a 9.000 nm, 5 nm a 10 nm, 5 nm a 20 nm, 5 nm a 50 nm, 5 nm a 90 nm, 5 nm a 100 nm, 5 nm a 200 nm, 5 nm a 300 nm, 5 nm a 500 nm, 5 nm a 900 nm, 5 nm a 1.000 nm, 5 nm a 1.500 nm, 5 nm a 2.000 nm, 5 nm a 3.000 nm, 5 nm a 5.000 nm, 5 nm a 9.000 nm, 10 nm a 20 nm, 10 nm a 50 nm, 10 nm a 90 nm, 10 nm a 100 nm, 10 nm a 200 nm, 10 nm a 300 nm, 10 nm a 500 nm, 10 nm a 900 nm, 10 nm a 1.000 nm, 10 nm a 1.500 nm, 10 nm a 2.000 nm, 10 nm a 3.000 nm, 10 nm a 5.000 nm, 10 nm a 9.000 nm, 20 nm a 50 nm, 20 nm a 90 nm, 20 nm a 100 nm, 20 nm a 200 nm, 20 nm a 300 nm, 20 nm a 500 nm, 20 nm a 900 nm, 20 nm a 1.000 nm, 20 nm a 1.500 nm, 20 nm a 2.000 nm, 20 nm a 3.000 nm, 20 nm a 5.000 nm, 20 nm a 9.000 nm, 50 nm a 90 nm, 50 nm a 100 nm, 50 nm a 200 nm, 50 nm a 300 nm, 50 nm a 500 nm, 50 nm a 900 nm, 50 nm a 1.000 nm, 50 nm a 1.500 nm, 50 nm a 2.000 nm, 50 nm a 3.000 nm, 50 nm a 5.000 nm, 50 nm a 9.000 nm, 100 nm a 200 nm, 100 nm a 300 nm, 100 nm a 500 nm, 100 nm a 900 nm, 100 nm a 1.000 nm, 100 nm a 1.500 nm, 100 nm a 2.000 nm, 100 nm a 3.000 nm, 100 nm a 5.000 nm, 100 nm a 9.000 nm, 500 nm a 1.000 nm, 500 nm a 2.000 nm, 500 nm a 3.000 nm, 500 nm a 5.000 nm, o 500 nm a 9.000 nm, 1.000 nm a 2.000 nm, 1.000 nm a 3.000 nm, 1.000 nm a 5.000 nm, o 1.000 nm a 9.000 nm o en un rango definido por dos cualesquiera de los diámetros mencionados anteriormente. Opcionalmente, la nanopartícula comprende una partícula degradable y/o una partícula no degradable. Opcionalmente, la nanopartícula comprende una partícula no degradable. Opcionalmente, la nanopartícula consiste en, o consiste esencialmente en, una partícula no degradable. Opcionalmente, la nanopartícula comprende una partícula degradable. Opcionalmente, la nanopartícula consiste en, o consiste esencialmente en, una partícula degradable.

Varios materiales de nanopartículas son adecuados para nanopartículas en las composiciones, usos y métodos según algunos ejemplos de la presente memoria. Las nanopartículas pueden comprender varias propiedades, por ejemplo, biocompatibilidad, capacidad para transportar carga hidrófoba y similares. Los ejemplos de materiales para nanopartículas adecuadas según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen semiconductores (p. ej., puntos cuánticos) (Gao, XH et al., (2004). "In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots". Nat. Biotechnol. 22, 969-976; Medintz,I.L., et al. (2005). "Quantum dot bioconjugates for imaging, labelling and sensing". Nat. Mater. 4, 435-446; Michalet, X., et al. (2005). "Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics". Science 307, 538-544; Park et al. (2011). "CuInSe/ZnS Core/Shell NIR quantum dots for biomedical imaging". Small 7, 3148-3152; Chen et al., (2012) "Pharmacokinetics, dosimetry and comparative efficacy of Re-188-liposome and 5-FU inaCT26-luclung-metastaticmicemodel". Nucl. Med. Biol. 39, 35-43; Petryayeva et al., (2013), "Quantum dots in bioanalysis: a review of applications across various platforms for fluorescence spectroscopy and imaging". Appl.

Spectrosc. 67, 215-252). Los ejemplos de materiales para nanopartículas adecuadas según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen sílice (Vanblaaderen et al., (1992) "Synthesis and characterization of colloidal dispersions of fluorescent, monodispersesilicaspheres". Langmuir 8, 2921-2931; Giri,S.,et al.(2007). "Mesoporous silica nanomaterial-based biotechnological and biomedical delivery systems". Nanomedicine 2; Giri et al., (2005) "Stimuli-responsive controlled-release delivery system based on mesoporous silica nanorods capped with magnetic nanoparticles". Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 44, 5038-504; Bums et al., (2006) "Fluorescent core-shell silica nanoparticles: towards "LabonaParticle"architectures for nanobiotechnology". Chem. Soc. Rev. 35, 1028-1042). Los ejemplos de materiales para nanopartículas adecuadas según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen oro (p. ej., esferas de oro, varillas de oro, cubiertas de oro) (Boisselier E., et al. (2009) "Gold nanoparticles in nanomedicine: preparations, imaging, diagnostics, therapies and toxicity". Chem. Soc. Rev. 38, 1759-1782; Arvizo et al., (2010), "Gold nanoparticles: opportunities and challenges in nanomedicine". Expert Opin. Drug Deliv. 7, 753-763). Los ejemplos de materiales para nanopartículas adecuadas según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen materiales magnéticos (p. ej., Dynabead™ magnético (Invitrogen)) (Arruebo et al., (2007) "Magnetic nanoparticles for drug delivery". Nano Today 2, 22-32; Banerjee et al., (2010) "Nanomedicine: magnetic nanoparticles and their biomedical applications". Curr. Med. Chem. 17, 3120-3141; Haun et al., (2010) "Magnetic nanoparticle biosensors". Wiley Interdiscip. Rev. Nanome. Nanobiotechnol. 2, 291-304). Los ejemplos de materiales para nanopartículas adecuadas según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen materiales a base de carbono (p. ej., un nanotubo de carbono, un carbón activado, buckminsterfullereno o grafeno) (Prato et al., (2008) "Functionalized carbon nanotubes in drug design and discovery". Acc. Chem. Res. 41, 60-68; Jain, (2012) "Advances in use of functionalized carbon nanotubes for drug design and discovery". Expert Opin. Drug Discov. 7, 1029-1037; Ye et al., (2015) "Targeted delivery of docetaxel to the metastatic lymph nodes: A comparison study between nanoliposomes and activated carbon nanoparticles". Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 10: p. 64-72).

En algunos ejemplos, una composición (o método o uso de la misma) que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende una nanopartícula que comprende al menos uno de un polímero (p. ej., PLGA, glicerol, quitosán, ADN, un hidrogel, una acrilamida y similares), un dendrímero (p. ej., PAMAM y similares), un punto cuántico (p. ej., CdSe, CuInSe, CdTe y similares), una nanopartícula de oro (p. ej., una esfera, varilla, o cubierta), una nanopartícula de sílice (p. ej. una esfera, cubierta, estructura mesoporosa y similares), una partícula magnética (p. ej. óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, una perla de Dynal, y similares), un material a base de carbono (p. ej., un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, grafeno o un carbón activado), un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido (p. ej., una albúmina o un fragmento de albúmina), o un lípido. Opcionalmente, la nanopartícula comprende dos o más de las sustancias enumeradas. Opcionalmente, la nanopartícula está PEGilada. Opcionalmente, la nanopartícula se recubre con lípido PEGilado.

Se contempla que, según las composiciones, usos y métodos según los ejemplos de la presente memoria, la forma de una nanopartícula se puede ajustar, por ejemplo, para afectar la solubilidad, administración o liberación de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Los ejemplos de nanopartículas adecuadas para su uso según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen perlas, tubos, esferas, cubiertas, varillas, estructuras mesoporosas, hidrogeles, agregados, materiales a base de carbono, polímeros, fullerenos y similares. En algunos ejemplos, la nanopartícula comprende una jaula que puede contener (y posteriormente liberar o hacer accesible) el péptido inmunorregulador, por ejemplo, una jaula de albúmina o ácido nucleico (véase, p. ej., Andersen, et al (2009). Nature. 459: 73-6), o una nanojaula de metal poroso tal como oro (véase, p. ej., Yavuz, et al. (2009), Nat Mater. 8:935-9). Se contempla que los virus preparados por ingeniería o partes de los mismos, tales como virus de plantas preparados por ingeniería (p. ej., virus del mosaico del chícharo) pueden proporcionar nanopartículas con una producción fácilmente escalable. En algunos ejemplos, la nanopartícula comprende una cápside viral, o una porción de la misma (véase, p. ej., Steinmetz (2013). Mol Pharm. 10: 1-2). En algunos ejemplos, la nanopartícula comprende una cápsula lipídica o un liposoma. Se contempla que las cápsulas lipídicas tales como los liposomas pueden permitir un nivel relativamente alto de relación péptido inhibidor a vehículo y minimizar el escape del péptido inhibidor durante la circulación. Se contempla que los polímeros, tales como la poliacrilamida o el quitosán, pueden facilitar la liberación sostenida (p. ej., la liberación lenta) de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores (véase, p. ej., Kashyap et al., Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications, (2005) Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 22(2):107-150). Se contempla que los soportes de carbón activo, por ejemplo, nanopartículas de carbón activado, pueden facilitar la administración a los ganglios linfáticos, por ejemplo, la administración del inmunorregulador a los ganglios linfáticos en el cáncer metastásico (véase, p. ej., Ye et al., (2015) "Targeted delivery of docetaxel to the metastatic lymph nodes: A comparison study between nanoliposomes and activated carbon nanoparticles". Asian Journal of Pharmaceutical Sciences 10: p. 64-72).

En algunas composiciones, métodos y usos según algunos ejemplos de la presente memoria, una nanopartícula como se describe en la presente memoria se conjuga con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Tal y como se usa en la presente memoria, "conjugado" (y variaciones de este término raíz) de inhibidores de péptidos inmunorreguladores se refiere ampliamente a asociaciones covalentes, no covalentes o una combinación de covalentes y no covalentes entre un inhibidor de péptidos inmunorreguladores y otra partícula, tal como una nanopartícula. Como tal, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede inmovilizarse en la superficie de una nanopartícula por conjugación a la nanopartícula. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se conjuga de forma covalente con una nanopartícula. Se revisan ejemplos de conectores covalentes en Trail (2013), Antibodies 2: 113-129. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se conjuga con una

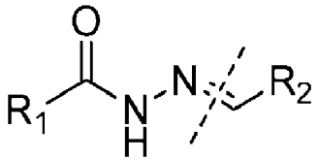
nanopartícula de forma no covalente, por ejemplo, mediante interacciones hidrófobas o electrostáticas. Sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que puede ser útil para los inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria, disociarse posteriormente de las nanopartículas. Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se conjuga de forma no covalente con la nanopartícula, o se conjuga de forma covalente con la nanopartícula mediante un conector covalente escindible o reversible, por ejemplo, un conector escindible o un conector sensible al pH.

Los ejemplos de interacciones no covalentes según algunos ejemplos de la presente memoria, incluyen interacciones de van der Waals, estéricas, de enlace de hidrógeno, hidrófobas y electrostáticas. En algunos ejemplos, las asociaciones no covalentes entre los inhibidores de péptidos inmunorreguladores y las nanopartículas incluyen interacciones hidrófobas, interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno e inmovilización estérica, o combinaciones de dos o más de las mismas. Se describen ejemplos de interacciones hidrófobas entre nanopartículas y restos terapéuticos en Cheng et al. (2008) J Am Chem Soc. 130: 10643-10647. Los ejemplos de interacciones electrostáticas entre nanopartículas y restos terapéuticos se describen en Manju et al. (2011),. Langmuir. 27: 14489-14496. Se describen ejemplos de enlaces de hidrógeno entre nanopartículas y restos terapéuticos en Kim et al. (2008), ACS Nano. 2: 386-392. Se describen ejemplos de interacciones de inmovilización estérica entre nanopartículas y restos terapéuticos en Kester et al. (2008), Nano Lett. 8: 4116-4121. Opcionalmente, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores y una nanopartícula se asocian mediante una o más interacciones no covalentes y una o más interacciones covalentes (por ejemplo, un conector escindible o un conector no escindible), como se describe en la presente memoria.

Los ejemplos de conectores escindibles adecuados para algunos ejemplos de la presente memoria incluyen péptidos que comprenden sitios diana de proteasa, tales como dianas de catepsina, metaloproteinasas de matriz, furina, pepsina, tripsina y similares. A modo de ejemplo, se ha observado que algunos tumores sólidos expresan proteasas tales como metaloproteinasas de matriz. Como tal, en algunos ejemplos, un conector comprende un sitio diana de metaloproteinasa de matriz tal como el péptido sensible a MMP (GPQGIAGQ, **SEQ ID NO: 596**).

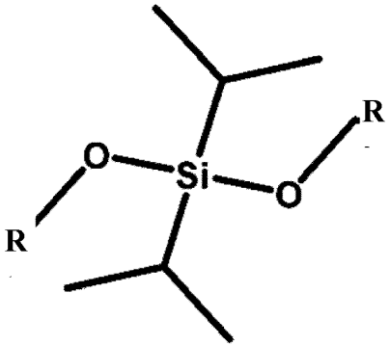
A modo de ejemplo, se ha observado que algunos tumores sólidos presentan un pH ligeramente ácido. Por consiguiente, en algunos ejemplos, el conector comprende un conector sensible al pH que permite la disociación del inhibidor de péptidos inmunorreguladores de la nanopartícula a un pH ácido. Los ejemplos de conectores sensibles al pH incluyen conectores de hidrazonas, disulfuro, tioéteres, sililo y péptidos lábiles a ácido. En la Fórmula (IX) siguiente se proporciona un ejemplo de hidrazona lábil a ácido (con el sitio de separación sensible a ácido representado como una línea discontinua).

Formula (IX):



También se ha mostrado que los conectores de sililo se escinden a pH ácidos (véase, p. ej., Finniss et al. (2014), MedChemComm DOI: 10.1039/c4md00150h). En la Fórmula (X) siguiente se proporciona un ejemplo de conector de sililo lábil a ácido:

Formula (X):



Sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que algunos receptores que no están inhibidos (p. ej., desbloqueados) por inhibidores de péptidos inmunorreguladores según diversos ejemplos de la presente memoria pueden internalizarse. Por ejemplo, se ha mostrado que el receptor LFA-1 experimenta internalización (véase, Yusuf-Makagiansar et al. (2001), Pharm Res. 18: 329-35.). Por ejemplo, se ha mostrado que el receptor de IL-2 experimenta internalización (véase, Hemar et al. (1994), J. Cell Biology 129: 55-64). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el

conector escindible se escinde después de la internalización, por ejemplo, un conector de citrulina (p. ej., dipéptido valina-citrulina) o un sitio diana de catepsina B (p. ej., Arg-Arg).

Según algunos ejemplos de la presente memoria, una nanopartícula como se describe en la presente memoria se conjuga con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido P28R aislado (**SEQ ID NO: 2**), o un péptido que comprende la **SEQ ID NO: 2**. En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido de núcleo de P28 aislado (**SEQ ID NO: 62**) o un péptido que comprende la **SEQ ID NO: 62**. Sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que una composición que comprende el péptido de núcleo de P28 (**SEQ ID NO: 62**) inmovilizado en una nanopartícula puede ser útil para facilitar la estimulación o activación de las células inmunes (por ejemplo, eliminando péptidos inmunorreguladores del bloqueo de los receptores LFA-1 y/o de IL-2), sin tener un efecto inmunoestimulador directo por sí mismo. En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido aislado que comprende la Fórmula VII, en donde la Fórmula VII es:

$X_{700}KX_{701}X_{702}X_{703}X_{704}X_{705}X_{706}KX_{707}X_{708}X_{709}X_{710}X_{711}EX_{712}$ (**SEQ ID NO: 394**)

en donde X_{700} es K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o está ausente;

en donde X_{701} es L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o está ausente;

en donde X_{702} es D, A, E, I, V, W o Y, o está ausente;

en donde X_{703} es T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o está ausente;

en donde X_{704} es F, A, I, M, N, P, T o V, o está ausente;

en donde X_{705} es F, L, M, Q, S, T o V, o está ausente;

en donde X_{706} es V, F, G, L, P o R, o está ausente;

en donde X_{707} es L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o está ausente;

en donde X_{708} es S, H, M, N, Q o T, o está ausente;

en donde X_{709} es L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o está ausente;

en donde X_{710} es F, A, C, G, H, I, L, M, NP, Q, R, S, T, V o W, o está ausente;

en donde X_{711} es T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o está ausente; y

en donde X_{712} es R, F, K, N, R, T o Y, o está ausente.

Dicha fórmula VII puede ser una de **SEQ ID NO: 1-101**, **167-172**, **174-177**, **179-393**, **396-581**, o **582**.

Algunos ejemplos incluyen composiciones que comprenden un péptido aislado que comprende la Fórmula VIII, en donde la Fórmula VIII es:

$X_{800}K\ X_{801}K\ X_{802}E\ X_{803}$ (**SEQ ID NO: 395**)

en donde X_{800} es K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o está ausente;

en donde X_{801} es LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o está ausente;

en donde X_{802} es LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o está ausente; y

en donde X_{803} es R, F, K, N, R, T, o Y, o está ausente.

Dicha fórmula VIII puede ser una de las SEQ ID NO: 1-34, 64-68, 70-72, 74-77, 80, 83, 86, 89, 92-96, 99-100, 264, 268-269, 270-386, 388-393, 396-401, 403, 404, 406, 408-411, 413-416, 419-420, 422-438, 442-444, 446-449, 451-453, 455-458, 460, 462-466, 470, 472-477, 479-480, 482-484, 486,487, 489.491-493, 495-498, 500-508, 512-517, 519-522, 528-530, 532, 533, 535-538, 540, 542-551, 553, 557-559, 567, 570, 572-581, o 582.

En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido aislado que comprende la Fórmula I, en donde la Fórmula I es:

$XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**)

en donde X es KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, Q, o está ausente.

en donde X_1 es FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL, o está ausente;

en donde X_2 es LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH, o está ausente;

en donde X_3 es LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR; y

en donde X_4 es ER, E, o está ausente.

Dicha fórmula I puede ser una de las **SEQ ID NO: 2-40**, **46-52**, **58-65**, **67-71**, **74-77**, **80-83**, **86-88**, **92-96**, **99-101**, **166**, **173**, **178**, **182**, **268-325**, **332-392-393**, **396-415**, **417-444**, **446-468**, **470-487**, **489-494**, **497-508**, **510**, **512**, **514-517**, **520-522**, **524-525**, **528-533**, **535-536**, **538-539**, **542-544**, **546**, **548**, **551**, **553**, **556-559**, **561**, **563-568**, **571-573**, **575-581** o **582**, de manera que dicha fórmula I puede ser una de las **SEQ ID NO: 2** a **33.**

En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido aislado que comprende la fórmula II, en donde la fórmula II es $XTFFVKLSX_1X_2$ (**SEQ ID NO: 173**),

en donde X es KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, D, o está ausente,

en donde X_1 es LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o está ausente; y

en donde X_2 es ER, o E, o está ausente, de manera que dicha fórmula II puede ser una de las **SEQ ID NO:** 2-5, 19-38, 46-49, 58-61, 64, 68-70, 75, 81, 87, 93, 94, 100, 101, 173, 268-303, 350-393, 396, 398, 399, 400, 402, 403, 405, 406-408, 412-414, 417, 418, 421-423, 426-428, 430, 431, 435, 436, 438, 439, 440-442, 448-455, 458, 459, 461, 465, 467, 468, 471, 475, 476, 478-481, 483, 485, 487, 489-491, 493, 494, 497-499, 503, 507, 510, 512, 514-517, 520, 521, 524, 525, 528, 529, 531, 533, 538, 539, 542-, 544, 546, 551, 556-559, 561, 563-568, 571-573, 575-577, 579, 580, o 581. Otros ejemplos incluyen un péptido aislado, en donde X es KKLD (**SEQ ID NO: 174**) o en donde X_2 es ER o en donde dicha fórmula es TFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 49**) o TFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO: 250**) o en donde dicha fórmula es KKLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 2**) o KKLDTFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO: 34**).

En algunos ejemplos, la nanopartícula se conjuga con un péptido aislado que comprende la Fórmula III, en donde la Fórmula III es:

$XX_1VKLX_2LX_3TEX_4$ (**SEQ ID NO: 178**)

en donde X es KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o está ausente;

en donde X_1 es F, M, S, V, T, o L, o está ausente;

en donde X_2 es S, Q, M, T o H, o está ausente;

en donde X_3 es F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R, o está ausente; y

en donde X_4 es R o está ausente.

Dicha fórmula III puede ser una de las **SEQ ID NO: 2-13**, **15-18**, **22-30**, **34**, **46-52**, **58**, **64**, **65**, **70**, **71**, **76**, **77**, **82**, **83**, **88**, **93-96**, **99**,**100**,**178**, **268-325.** Los ejemplos incluyen en donde X es KKLDTF (**SEQ ID NO: 178**) o en donde X_4 es R o en donde dicha fórmula es VKLSLFTER (**SEQ ID NO: 52**) o VKLSLFTE (**SEQ ID NO: 251**) o en donde dicha fórmula es KKLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 2**) o KKLDTFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO: 34**).

Otros ejemplos incluyen péptidos aislados que comprenden al menos una de las **SEQ ID NO: 1-101**, **167-172**, **174-177**, **179-393**, **396-581** y **582** o al menos una de las **SEQ ID NO: 1-32**, **34**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, y **264-393** o al menos una de las secuencias de la **Tabla 5.1**.

Los péptidos aislados mencionados anteriormente conjugados con la nanopartícula, pueden tener al menos un aminoácido que sea un aminoácido D, un aminoácido artificial o un aminoácido modificado químicamente y/o comprender un grupo acetilo N-terminal y/o comprender un grupo amida C-terminal y/o estar glicosilados o nitrosilados.

Los péptidos aislados mencionados anteriormente conjugados con la nanopartícula pueden unirse al menos a uno de polietilenglicol, un ácido graso o un modificador farmacocinético y/o comprender un péptido cíclico.

Los péptidos aislados mencionados anteriormente conjugados con la nanopartícula pueden comprender al menos una modificación, por ejemplo, al menos uno de un aminoácido D y/o un grupo acetilo N-terminal y/o un grupo amida C-terminal y/o glicosilación y/o nitrosilación y/o carbonilación y/u oxidación y/o un modificador farmacocinético unido y/o un polietilenglicol unido o cualquier combinación de los mismos.

Los péptidos aislados mencionados anteriormente conjugados con la nanopartícula pueden tener una longitud menor de o igual a 1.100 aminoácidos, tal como entre 7 aminoácidos y 20 aminoácidos de longitud.

Los péptidos aislados mencionados anteriormente conjugados con la nanopartícula pueden multimerizarse.

Los péptidos definidos anteriormente conjugados con la nanopartícula pueden tener una longitud menor de o igual a 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6 o 5 aminoácidos o cualquier longitud entre cualesquiera de estos números.

Forma de administración

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria (p. ej., inhibidores de péptidos inmunorreguladores y/o inhibidores de péptidos inmunorreguladores inmovilizados en nanopartículas como se describe en la presente memoria) pueden administrarse localmente o sistémicamente. Las rutas de administración incluyen tópica, ocular, nasal, pulmonar, bucal, parenteral (intravenosa, subcutánea e intramuscular), oral, vaginal y rectal. La usada más comúnmente es la administración oral.

En algunos ejemplos, por ejemplo, si se desea la invasión de células inmunes en un tumor, la citotoxicidad de un tumor o el desbloqueo de un receptor de células inmunes de un tumor, la formulación farmacéutica se administra en o cerca de un tumor. Por ejemplo, la formulación farmacéutica puede administrarse peritumoralmente, o a 10 cm del tumor, por ejemplo, a 10 cm, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0,5 cm del tumor o a un rango definido por dos cualesquiera de estas distancias. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce cambios regresivos de un tumor al que no se administra directamente la composición. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor y además induce cambios regresivos en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce la erradicación de un tumor al que no se administra directamente la composición. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor y además induce la erradicación de un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor y además induce la infiltración de células inmunes en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce la infiltración de células inmunes en un tumor al que no se administra directamente la composición. Los tumores de ejemplo a los que se puede administrar la composición farmacéutica

directamente o indirectamente incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma.

Las composiciones farmacéuticas se administrarán a un paciente en una cantidad o dosis terapéuticamente efectiva. Una cantidad terapéuticamente efectiva incluye una dosis de la composición farmacéutica suficiente para detener al menos parcialmente un síntoma de un trastorno que padece un paciente. La dosis exacta depende de la manera de administración, la naturaleza y la gravedad del trastorno. Dependiendo de la salud general, el sexo, la edad y el peso corporal del paciente, pueden ser necesarias diferentes dosis. La administración de la dosis puede realizarse tanto mediante administración única en la forma de una unidad de dosis individual o bien varias unidades de dosis más pequeñas y también mediante administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos específicos, por ejemplo, intervalos diarios (p. ej., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, o 30 días entre dosis, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados). La dosificación ejemplar puede comprender dosis en el rango de miligramos, microgramos o nanogramos, por ejemplo, miligramos, microgramos o nanogramos por kg de peso corporal del sujeto. Los compuestos o sustancias activos también pueden administrarse juntos o por separado dependiendo de la forma de administración. Los regímenes de dosificación ejemplares según algunos ejemplos de la presente memoria incluyen enfoques de "sensibilización y refuerzo" en los que se administra una primera dosis de compuesto o sustancia en una primera administración, y se administra una segunda dosis de compuesto o sustancia en una segunda administración. Opcionalmente, se realizan administraciones posteriores adicionales (p. ej., tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena o décima). Opcionalmente, la primera dosis es mayor que una dosis posterior (p. ej., la segunda dosis, o si se realiza, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, o décima), por ejemplo, al menos 1,1x, 1,2x, 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 20x, 30x, 40x, 50x, 100x, 200x, 500x, 1.000x, 2.000x, 5.000x, o 10.000x de la dosis posterior. Opcionalmente, la dosis posterior (p. ej., segunda, tercera, cuarta, quinta, sexta, séptima, octava, novena, o décima) es mayor que la primera dosis, por ejemplo, al menos 1,1x, 1,2x, 1,5x, 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 20x, 30x, 40x, 50x, 100x, 200x, 500x, 1.000x, 2.000x, 5.000x, o 10.000x de la primera dosis. En algunos ejemplos, se administra una dosis posterior (p. ej., segunda dosis después de la primera dosis, tercera dosis después de la segunda dosis, si se realiza, cuarta dosis después de la quinta dosis, si se realiza) al menos un día después de la dosis precedente, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 60, 90 o 100 días después, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria se administra sistémicamente al sujeto (p. ej., un sujeto que padece de un cáncer que tiene más de un tumor, tal como metástasis) con el fin de inhibir o prevenir el cáncer (p. ej., cáncer metastásico) a una dosis de al menos aproximadamente 1 ng/kg, por ejemplo, al menos aproximadamente 1 ng/kg, 2 ng/kg, 3 ng/kg, 4 ng/kg, 5 ng/kg, 6 ng/kg, 7 ng/kg, 8 ng/kg, 9 ng/kg, 10 ng/kg, 15 ng/kg, 20 ng/kg, 25 ng/kg 30 ng/kg, 35 ng/kg, 40 ng/kg, 45 ng/kg, 50 ng/kg, 60 ng/kg, 70 ng/kg, 80 ng/kg, 90 ng/kg, 100 ng/kg, 110 ng/kg, 120 ng/kg, 130 ng/kg, 140 ng/kg, 150 ng/kg, 160 ng/kg, 170 ng/kg, 180 ng/kg, 190 ng/kg, 200 ng/kg, 210 ng/kg, 220 ng/kg, 230 ng/kg, 240 ng/kg, 250 ng/kg, 260 ng/kg, 270, ng/kg, 280 ng/kg, 290 ng/kg, 300 ng/kg, 310 ng/kg, 320 ng/kg, 330 ng/kg, 340 ng/kg, 350 ng/kg, 360 ng/kg, 370, ng/kg, 380 ng/kg, 390 ng/kg, 400 ng/kg, 410 ng/kg, 420 ng/kg, 430 ng/kg, 440 ng/kg, 450 ng/kg, 460 ng/kg, 470, ng/kg, 480 ng/kg, 490 ng/kg, 200 ng/kg, 510 ng/kg, 520 ng/kg, 530 ng/kg, 540 ng/kg, 550 ng/kg, 560 ng/kg, 570, ng/kg, 580 ng/kg, 590 ng/kg, 200 ng/kg, 610 ng/kg, 620 ng/kg, 630 ng/kg, 640 ng/kg, 650 ng/kg, 660 ng/kg, 670, ng/kg, 680 ng/kg, 690 ng/kg, 700 ng/kg, 710 ng/kg, 720 ng/kg, 730 ng/kg, 740 ng/kg, 750 ng/kg, 760 ng/kg, 770, ng/kg, 780 ng/kg, 790 ng/kg, 800 ng/kg, 810 ng/kg, 820 ng/kg, 830 ng/kg, 840 ng/kg, 850 ng/kg, 860 ng/kg, 870, ng/kg, 880 ng/kg, 890 ng/kg, 900 ng/kg, 910 ng/kg, 920 ng/kg, 930 ng/kg, 940 ng/kg, 950 ng/kg, 960 ng/kg, 970, ng/kg, 980 ng/kg, 990 ng/kg, 1.000 ng/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg, 10 µg/kg, 15 µg/kg, 20 µg/kg, 25 µg/kg, 30 µg/kg, 40 µg/kg, 50 µg/kg, 60 µg/kg, 70 µg/kg, 80 µg/kg, 90 µg/kg, 100 µg/kg, 110 µg/kg, 120 µg/kg, 130 µg/kg, 140 µg/kg, 150 µg/kg, 160 µg/kg, 170 µg/kg, 180 µg/kg, 190 µg/kg, 200 µg/kg, 250 µg/kg, 300 µg/kg, 350 µg/kg, 400 µg/kg, 450 µg/kg, 500 µg/kg, 600 µg/kg, 700 µg/kg, 800 µg/kg, 900 µg/kg, 1.000 µg/kg, 2.000 µg/kg, 3.000 µg/kg, 4.000 µg/kg, o 5.000 µg/kg, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados, por ejemplo, 1 ng/kg - 100 ng/kg, 1 ng/kg - 200 ng/kg, 1 ng/kg - 300 ng/kg, 1 ng/kg - 400 ng/kg, 1 ng/kg - 500 ng/kg, 1 ng/kg - 600 ng/kg, 1 ng/kg - 700 ng/kg, 1 ng/kg - 800 ng/kg, 1 ng/kg - 900 ng/kg, 1 ng/kg - 1000 ng/kg, 1 ng/kg - 2 µg/kg, 1 ng/kg - 3 µg/kg, 1 ng/kg - 5 µg/kg, 1 ng/kg - 10 µg/kg, 1 ng/kg - 20 µg/kg, 1 ng/kg - 50 µg/kg, 1 ng/kg - 100 µg/kg, 1 ng/kg - 200 µg/kg, 1 ng/kg - 500 µg/kg, 1 ng/kg - 1000 µg/kg, 5 ng /kg - 100 ng/kg, 5 ng /kg - 200 ng/kg, 5 ng /kg - 300 ng/kg, 5 ng /kg - 400 ng/kg, 5 ng /kg - 500 ng/kg, 5 ng /kg -600 ng/kg, 5 ng /kg - 700 ng/kg, 5 ng /kg - 800 ng/kg, 5 ng /kg - 900 ng/kg, 5 ng /kg - 1.000 ng/kg, 5 ng/kg - 2 µg/kg, 5 ng/kg - 3 µg/kg, 5 ng/kg - 5 µg/kg, 5 ng/kg - 10 µg/kg, 5 ng/kg - 20 µg/kg, 5 ng/kg - 50 µg/kg, 5 ng/kg - 100 µg/kg, 5 ng/kg - 200 µg/kg, 5 ng/kg - 500 µg/kg, 5 ng/kg - 1000 µg/kg, 10 ng /kg - 100 ng/kg, 10 ng /kg - 200 ng/kg, 10 ng /kg - 300 ng/kg, 10 ng /kg - 400 ng/kg, 10 ng /kg - 500 ng/kg, 10 ng /kg - 600 ng/kg, 10 ng /kg - 700 ng/kg, 10 ng /kg - 800 ng/kg, 10 ng /kg - 900 ng/kg, 10 ng /kg - 1.000 ng/kg, 10 ng/kg - 2 µg/kg, 10 ng/kg - 3 µg/kg, 10 ng/kg - 5 µg/kg, 10 ng/kg - 10 µg/kg, 10 ng/kg - 20 µg/kg, 10 ng/kg - 50 µg/kg, 10 ng/kg - 100 µg/kg, 10 ng/kg - 200 µg/kg, 10 ng/kg -500 µg/kg, 10 ng/kg - 1000 µg/kg, 20 ng /kg - 100 ng/kg, 20 ng /kg - 200 ng/kg, 20 ng /kg - 300 ng/kg, 20 ng /kg - 400 ng/kg, 20 ng /kg - 500 ng/kg, 20 ng /kg - 600 ng/kg, 20 ng /kg - 700 ng/kg, 20 ng /kg - 800 ng/kg, 20 ng /kg - 900 ng/kg, 20 ng /kg - 1.000 ng/kg, 20 ng/kg - 2 µg/kg, 20 ng/kg - 3 µg/kg, 20 ng/kg - 5 µg/kg, 20 ng/kg - 10 µg/kg, 20 ng/kg - 20 µg/kg, 20 ng/kg - 50 µg/kg, 20 ng/kg - 100 µg/kg, 20 ng/kg - 200 µg/kg, 20 ng/kg - 500 µg/kg, 20

ng/kg -1000 µg/kg, 30 ng /kg - 100 ng/kg, 30 ng /kg - 200 ng/kg, 30 ng /kg - 300 ng/kg, 30 ng /kg - 400 ng/kg, 30 ng /kg - 500 ng/kg, 30 ng /kg - 600 ng/kg, 30 ng /kg - 700 ng/kg, 30 ng /kg - 800 ng/kg, 30 ng /kg - 900 ng/kg, 30 ng /kg - 1.000 ng/kg, 30 ng/kg - 2 µg/kg, 30 ng/kg - 3 µg/kg, 30 ng/kg - 5 µg/kg, 30 ng/kg - 10 µg/kg, 30 ng/kg - 20 µg/kg, 30 ng/kg - 50 µg/kg, 30 ng/kg - 100 µg/kg, 30 ng/kg - 200 µg/kg, 30 ng/kg - 500 µg/kg, 30 ng/kg - 1000 µg/kg, 40 ng /kg -100 ng/kg, 40 ng /kg - 200 ng/kg, 40 ng /kg - 300 ng/kg, 40 ng /kg - 400 ng/kg, 40 ng /kg - 500 ng/kg, 40 ng /kg -600 ng/kg, 40 ng /kg - 700 ng/kg, 40 ng /kg - 800 ng/kg, 40 ng /kg - 900 ng/kg, 40 ng /kg - 1000 ng/kg, 40 ng/kg - 2 µg/kg, 40 ng/kg - 3 µg/kg, 40 ng/kg - 5 µg/kg, 40 ng/kg - 10 µg/kg, 40 ng/kg - 20 µg/kg, 40 ng/kg - 50 µg/kg, 40 ng/kg - 100 µg/kg, 40 ng/kg - 200 µg/kg, 40 ng/kg - 500 µg/kg, 40 ng/kg - 1000 µg/kg, 50 ng /kg - 100 ng/kg, 50 ng /kg - 200 ng/kg, 50 ng /kg - 300 ng/kg, 50 ng /kg - 400 ng/kg, 50 ng /kg - 500 ng/kg, 50 ng /kg - 600 ng/kg, 50 ng /kg - 700 ng/kg, 50 ng /kg - 800 ng/kg, 50 ng /kg - 900 ng/kg, 50 ng /kg - 1.000 ng/kg, 50 ng/kg - 2 µg/kg, 50 ng/kg - 3 µg/kg, 50 ng/kg - 5 µg/kg, 50 ng/kg - 10 µg/kg, 50 ng/kg - 20 µg/kg, 50 ng/kg - 50 µg/kg, 50 ng/kg - 100 µg/kg, 50 ng/kg - 200 µg/kg, 50 ng/kg - 500 µg/kg, 50 ng/kg - 1.000 µg/kg, 100 ng /kg - 200 ng/kg, 100 ng /kg - 300 ng/kg, 100 ng /kg - 400 ng/kg, 100 ng /kg - 500 ng/kg, 100 ng /kg - 600 ng/kg, 100 ng /kg - 700 ng/kg, 100 ng /kg - 800 ng/kg, 100 ng /kg - 900 ng/kg, 100 ng /kg - 1.000 ng/kg, 100 ng/kg - 2 µg/kg, 100 ng/kg - 3 µg/kg, 100 ng/kg - 5 µg/kg, 100 ng/kg - 10 µg/kg, 100 ng/kg - 20 µg/kg, 100 ng/kg - 50 µg/kg, 100 ng/kg - 100 µg/kg, 100 ng/kg - 200 µg/kg, 100 ng/kg - 500 µg/kg, 100 ng/kg - 1.000 µg/kg, 200 ng /kg - 300 ng/kg, 200 ng /kg - 400 ng/kg, 200 ng /kg - 500 ng/kg, 200 ng /kg - 600 ng/kg, 200 ng /kg - 700 ng/kg, 200 ng /kg - 800 ng/kg, 200 ng /kg - 900 ng/kg, 200 ng /kg - 1.000 ng/kg, 200 ng/kg - 2 µg/kg, 200 ng/kg - 3 µg/kg, 200 ng/kg - 5 µg/kg, 200 ng/kg - 10 µg/kg, 200 ng/kg - 20 µg/kg, 200 ng/kg - 50 µg/kg, 200 ng/kg - 100 µg/kg, 200 ng/kg - 200 µg/kg, 200 ng/kg - 500 µg/kg, 200 ng/kg - 1.000 µg/kg, 500 ng /kg - 600 ng/kg, 500 ng /kg - 700 ng/kg, 500 ng /kg - 800 ng/kg, 500 ng /kg - 900 ng/kg, 500 ng /kg - 1.000 ng/kg, 500 ng/kg - 2 µg/kg, 500 ng/kg - 3 µg/kg, 500 ng/kg - 5 µg/kg, 500 ng/kg - 10 µg/kg, 500 ng/kg - 20 µg/kg, 500 ng/kg - 50 µg/kg, 500 ng/kg - 100 µg/kg, 500 ng/kg - 200 µg/kg, 500 ng/kg - 500 µg/kg, o 500 ng/kg - 1.000 µg/kg. En algunos ejemplos, la dosis se administra en un volumen adecuado de disolución. El volumen exacto depende de la dosificación, la manera de administración y la naturaleza y gravedad del trastorno. Por ejemplo, los volúmenes adecuados pueden incluir aproximadamente 10 µl, 20 µl, 30 µl, 40 µl, 50 µl, 60 µl, 70 µl, 80 µl, 90 µl, 100 µl, 110 µl, 120 µl, 130 µl, 140 µl, 150 µl, 160 µl, 170 µl, 180 µl, 190 µl, 200 µl, 250 µl, 300 µl, 250 µl, 400 µl, 450 µl, 500 µl, 550 µl, 600 µl, 650 µl, 700 µl, 750 µl, 800 µl, 850 µl, 900 µl, 950 µl, 1.000 µl, 1.100 µl, 1.200 µl, 1.300 µl, 1.400 µl, 1.500 µl, 1.600 µl, 1.700 µl, 1.800 µl, 1.900 µl, 2.000 µl, 2.500 µl, 3.000 µl, 3.500 µl, 4.000 µl, 4.500 µl, 5.000 µl, 6.000 µl, 7.000 µl, 8.000 µl, 9.000 µl, y 10.000 µl, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados, por ejemplo, aproximadamente 10 µl - 1.000 µl, 10 µl - 5.000 µl, 10 µl - 10.000 µl, 50 µl - 1.000 µl, 50 µl - 5.000 µl, 50 µl - 10.000 µl, 100 µl -1.000 µl, 100 µl - 5.000 µl, 100 µl - 10.000 µl, 500 µl - 1.000 µl, 500 µl - 5.000 µl, o 500 µl - 10.000 µl. Se contemplan varias maneras adecuadas de administración sistémica. Por ejemplo, la administración sistémica puede realizarse subcutáneamente, intravenosamente, oralmente, intraperitonealmente o peritumoralmente o intratumoralmente (contemplando que la administración intratumoral también puede mejorar y/o eliminar tumores distintos de los que se encuentran en o cerca del sitio de administración).

Las formas de preparación adecuadas son, por ejemplo, granulados, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro) cápsulas, microgranulados, polvos o gránulos efervescentes, supositorios, disolución inyectable en forma de ampolla y también preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se usan habitualmente excipientes, diluyentes o vehículos como se ha descrito anteriormente. Otras preparaciones pueden ser aquellas que dan lugar a diferentes perfiles de liberación de los ingredientes activos que son bien conocidas por un experto en la técnica. Los ejemplos incluyen liberación sostenida, acción sostenida, liberación prolongada, liberación en el tiempo o liberación programada, liberación controlada, liberación modificada o liberación continua. Las ventajas de los comprimidos o cápsulas de liberación sostenida son que a menudo pueden tomarse menos frecuentemente que las formulaciones de liberación inmediata del mismo fármaco, y que mantienen niveles más estables del fármaco en la corriente sanguínea. Actualmente, se formulan muchos fármacos de liberación en el tiempo de manera que el ingrediente activo se incluye en una matriz de una o más sustancias insolubles (por ejemplo, algunos acrílicos, o quitina) de tal forma que el fármaco en disolución debe encontrar su salida a través de los orificios de la matriz. Algunos fármacos están contenidos en comprimidos a base de polímeros con un orificio perforado por láser en un lado y una membrana porosa en el otro lado. Los ácidos estomacales empujan a través de la membrana porosa, empujando de esta manera al fármaco a través del orificio perforado por láser. Con el tiempo, toda la dosis de fármaco se libera en el sistema mientras que el contenedor polimérico permanece intacto, para ser excretado más tarde a través de la digestión normal. En algunas formulaciones, el fármaco se disuelve en la matriz, y la matriz se hincha físicamente para formar un gel, permitiendo que el fármaco salga a través de la superficie externa del gel. La microencapsulación también se considera una tecnología más completa para producir perfiles de disolución complejos. Mediante el recubrimiento de un ingrediente farmacéutico activo alrededor de un núcleo inerte y la aplicación de capas de sustancias insolubles para formar una microesfera, es posible obtener velocidades de disolución más consistentes y replicables. En algunos ejemplos, la composición comprende al menos aproximadamente al menos un 0,1 % del inhibidor de péptidos inmunorreguladores en peso, por ejemplo, al menos un 0,1 %, 0,2 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 20 %, o 30 % del inhibidor de péptidos inmunorreguladores en peso, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Todos ellos son muy conocidos por un experto en la técnica.

Método de tratamiento, prevención o inhibición de múltiples tumores, tales como en el cáncer metastásico

Muchas afecciones y enfermedades están asociadas con la inmunosupresión, por ejemplo, muchos tipos de cáncer, infecciones y enfermedades inflamatorias están asociadas con la inmunosupresión. Por lo tanto, las afecciones ejemplares asociadas con la inmunosupresión que pueden tratarse, prevenirse o inhibirse usando uno o más de los

inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria incluyen muchos tipos de cáncer, tales como cáncer colorrectal, cáncer de colon, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón o cáncer de células hematopoyéticas. Los ejemplos adicionales incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma. En particular, se contempla que los cánceres que comprenden dos o más tumores, por ejemplo, cáncer metastásico, o dos o más tumores (en los que los tumores pueden ser del mismo o diferente tipo de cáncer, por ejemplo, cualquiera de los cánceres enumerados en la presente memoria, o dos cualesquiera cánceres diferentes enumerados en la presente memoria) se pueden tratar, prevenir, inhibir o mejorar mediante los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores o las composiciones que comprenden los inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria pueden administrarse a un subconjunto de uno o más tumores en un sujeto (pero no a todos los tumores), con el fin de tratar, prevenir, inhibir o mejorar al menos un tumor que no estaba en o cerca del sitio de administración. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se administran a un tumor primario (pero no a un tumor remoto) de la metástasis con el fin de tratar tumores primarios y metastásicos. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se administran a un tumor metastásico (pero no a un tumor primario) de la metástasis con el fin de tratar tumores primarios y metastásicos. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se administran a algunos, pero no a todos los tumores primarios y metastásicos de la metástasis con el fin de tratar tumores primarios y metastásicos. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores se administran a tumores primarios y metastásicos de la metástasis con el fin de tratar estos tumores primarios y metastásicos. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores o las composiciones que comprenden los inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria pueden administrarse sistémicamente a un sujeto que tiene dos o más tumores, con el fin de tratar, prevenir, inhibir o mejorar dos o más tumores en el sujeto, incluso si al menos un tumor no estaba en o cerca del sitio de administración. Opcionalmente, los inhibidores de péptidos inmunorreguladores o las composiciones que comprenden los inhibidores de péptidos inmunorreguladores pueden inducir cambios regresivos en, la infiltración de células inmunes en, y/o erradicación del tumor, incluso si el tumor en sí mismo no estaba en o cerca del sitio de administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Las afecciones ejemplares asociadas con la inmunosupresión que pueden tratarse, prevenirse o inhibirse usando uno o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria incluyen además desequilibrios hormonales, tales como actividad de cortisol incrementada y/o ectópica.

Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen métodos para tratar, prevenir o reducir la inmunosupresión o una o más de las infecciones o enfermedades mencionadas anteriormente en un ser humano, en las que las enfermedades comprenden dos o más tumores, por ejemplo, cáncer metastásico, o dos o más tumores en dos o más sitios diferentes en el ser humano (en los que dos cualesquiera de los tumores pueden ser del mismo tipo de cáncer o de un tipo diferente de cáncer). En algunos ejemplos, el método incluye identificar a un paciente que tiene una afección asociada con inmunosupresión y que comprende dos o más tumores, por ejemplo, cáncer metastásico, y/o un primer tumor en un primer sitio y un tumor metastásico en un segundo sitio (en el que el primer y segundo tumores pueden ser del mismo tipo de cáncer o de diferentes tipos de cáncer). A modo de ejemplo, el cáncer metastásico puede comprender uno o más tumores primarios y uno o más tumores remotos. Esta etapa de identificación puede conseguirse mediante evaluación clínica (p. ej., exploración por CT, MRI o PET) o ensayo de diagnóstico. El método incluye además administrar al paciente identificado o seleccionado una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, una secuencia de inhibidor de péptidos inmunorreguladores (por ejemplo, una composición que comprende un inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria), o un nucleico ácido que codifica dicha molécula como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, la composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede incluir una cualquiera de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunas realizaciones, la composición es para administración peritumoral, o cerca de un tumor, por ejemplo, a 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, o 0,5 cm de un primer tumor en el sujeto, pero no se administra peritumoralmente o cerca de un segundo tumor en el sujeto (de manera que la composición no se administra directamente en el segundo tumor). Tanto el primer como el segundo tumor pueden experimentar cambios regresivos, con el fin de tratar y mejorar tanto el primer como el segundo tumor. Opcionalmente, el primer tumor es un tumor primario y el segundo tumor es un tumor metastásico. Opcionalmente, el primer tumor es un tumor metastásico y el segundo tumor es un tumor primario. Opcionalmente, el primer tumor y los tumores secundarios son ambos tumores primarios. Opcionalmente, el primer tumor y los tumores secundarios son ambos tumores metastásicos. Opcionalmente, el primer y segundo tumor son del mismo tipo de cáncer. Opcionalmente, el segundo tumor es de un tipo de cáncer diferente al del primer tumor. Opcionalmente, el primer tumor y el segundo tumor forman parte de un cáncer metastásico. Opcionalmente, el primer tumor y el segundo tumor están en diferentes tejidos del sujeto. Opcionalmente, el primer tumor y el segundo tumor están en el mismo tejido, pero los tumores están separados al menos 1 mm entre sí, por ejemplo, separados al menos 1 mm, 2 mm, 3 mm, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 7 mm, 8 mm, 9 mm, 10 mm, 11 mm, 12 mm, 13 mm, 14 mm, 15 mm, 16 mm, 17 mm, 18 mm, 19 mm, 20 mm, 25 mm, 30 mm, 40 mm, 45 mm, 50 mm 55 mm, 60 mm, 65 mm, 70 mm, 80 mm, 90

mm, 100 mm, 200 mm, 300 mm, 400 mm, o 500 mm. Algunas realizaciones incluyen métodos para tratar, prevenir o reducir la inmunosupresión o una o más de las infecciones o enfermedades mencionadas anteriormente en un mamífero no humano, en las que las enfermedades comprenden dos o más tumores, por ejemplo, cáncer metastásico, o dos o más tumores en dos o más sitios diferentes en el mamífero no humano (en los que dos cualesquiera de los tumores pueden ser del mismo tipo de cáncer o de un tipo diferente de cáncer).

En algunas realizaciones, la composición es para administración sistémica. En algunas realizaciones, la composición es para administrarse junto con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un agente terapéutico seleccionado para estimular una célula inmune después de que se haya desbloqueado un receptor LFA-1 de la célula inmune (p. ej., los péptidos inmunorreguladores o estructuras de 3028 unidos han sido desplazados del receptor LFA-1). En algunas realizaciones, estos péptidos aislados para su uso según las reivindicaciones tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor. Opcionalmente, la composición es para la administración a un sujeto e induce cambios regresivos de un tumor al que la composición no se administra directamente. Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor y además induce cambios regresivos en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor. Opcionalmente, la composición es para la administración a un sujeto e induce la erradicación de un tumor al que la composición no se administra directamente. Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor y además induce la erradicación de un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor. Opcionalmente, la composición es para la administración directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor y además induce la infiltración de células inmunes en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la composición es para la administración a un sujeto e induce la infiltración de células inmunes en un tumor al que la composición no se administra directamente. Los ejemplos de tumores a los que se puede administrar directamente o indirectamente la composición farmacéutica incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma. Como se muestra en las **Figuras 55-92** y en la **Tabla 16**, la administración de composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria indujo cambios regresivos, infiltración de células inmunes en y/o erradicación de tumores.

Además, la composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un péptido como se describe en la presente memoria, o un ácido nucleico que codifica dicha molécula. Por ejemplo, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28,

29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**)**.** En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO:** 179), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86,

87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (IX). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende un péptido de Fórmula (IX): $X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$, en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente; X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_{903} es cualquier aminoácido; X_{904} es cualquier aminoácido; X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y o W; X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{908} es un aminoácido de cadena carbonada no aromática, hidrófoba, que no es M ni F; X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q o Y; X_{910} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{912} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{913} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{914} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{916} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; y X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcionalmente, X_{917} es RR. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (IX) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, estos péptidos aislados usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4,

5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el péptido aislado usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, se puede proporcionar un ácido nucleico que codifica dicho inhibidor peptídico, por ejemplo, un ácido nucleico de **SEQ ID NO: 102-165.** Preferiblemente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores usado en los métodos mencionados anteriormente es P28R, un derivado del mismo, o un ácido nucleico que codifica dicha molécula (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en, un péptido como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (SEQ **ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**). En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP,

VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34}$ (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, F o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), $X_{700}K$ $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}K$ X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} $X_{711}E$ X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, TV o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T, + o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), $X_{800}K$ $X_{801}K$ $X_{802}E$ X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV,

LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (IX). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende un péptido de Fórmula (IX): $X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$, en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente; X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_{903} es cualquier aminoácido; X_{904} es cualquier aminoácido; X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y o W; X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{908} es un aminoácido de cadena carbonada no aromática, hidrófoba, que no es M ni F; X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q o Y; X_{910} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{912} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{913} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{914} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{916} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; y X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcionalmente, X_{917} es RR. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (IX) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, los péptidos aislados tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, o **5.6** o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, o **5.6** o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104,

105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Por ejemplo, se puede proporcionar un ácido nucleico que codifica dicho inhibidor peptídico, por las **SEQ ID NO: 102-165**.

Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores usados en los métodos mencionados anteriormente pueden comprender al menos un aminoácido D, al menos un aminoácido no natural, un grupo acetilo N-terminal o un grupo amida C terminal y dichos inhibidores de péptidos inmunorreguladores pueden estar glicosilados o unidos a PEG, una citotoxina o un radionúclido. El péptido puede administrarse al menos a una célula del paciente. La administración puede realizarse *in vivo,* por ejemplo, terapéuticamente. La administración puede realizarse *ex vivo,* por ejemplo, como una herramienta de diagnóstico, o como una terapia *ex vivo* para estimular las células inmunes del paciente antes de que las células inmunes se administren al paciente. La administración de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor peptídico como se describe en la presente memoria, o un ácido nucleico que codifica dicha molécula a células inmunes humanas, y la detección de la estimulación de las células inmunes se describe en el **Ejemplo 13**). Por ejemplo, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173).** En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W, Y o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W, Y o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38,

39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, estos péptidos aislados usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Se puede proporcionar un ácido nucleico que codifique dicho inhibidor peptídico, por ejemplo, un ácido nucleico de las **SEQ ID NO: 102-165**. Después de la administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores, se puede detectar la estimulación de las células inmunes humanas del ser humano (p. ej., un incremento en la proliferación de las células inmunes, migración de la citotoxicidad de las células NK). Una vez que se ha administrado el inhibidor de péptidos inmunorreguladores, estos métodos pueden, opcionalmente, incluir medir u observar una reducción en la inmunosupresión en el paciente (p. ej., se puede evaluar un incremento en la proliferación, migración o diseminación de las células inmunes o la citotoxicidad de las células NK o detectar la activación o estimulación de una célula inmune, como se pone de manifiesto por un incremento en la expresión de CD69 o CD71, inducción de la secreción de una sustancia señal, como se pone de manifiesto por la producción de interferón gamma o IL-12, o estimulación de la liberación de una sustancia citolítica, como se pone de manifiesto por la liberación de granzima B o perforina, citotoxicidad aumentada, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular).

Como se ha mencionado anteriormente, algunos ejemplos incluyen una etapa de identificación de un paciente que padece de inmunosupresión. Este análisis puede incluir la determinación general de la actividad de las células inmunes del paciente, por ejemplo, la determinación de la cantidad de al menos un tipo de célula inmune, por ejemplo, leucocitos, PBMC, linfocitos, monocitos, macrófagos en una muestra biológica del paciente. La presencia de la secuencia/estructura de P3028 en el suero de un paciente y/o en una célula cancerosa de un paciente (una evaluación que se puede lograr usando un inhibidor de péptidos inmunorreguladores marcado) también es indicativa de supresión del sistema inmune del paciente. Por consiguiente, algunos ejemplos incluyen detectar la presencia de la secuencia/estructura de P3028 en una muestra biológica de un paciente, por ejemplo, una muestra que incluye sangre, plasma, suero o una biopsia de células cancerosas. Se pueden encontrar ejemplos, métodos y composiciones para detectar la presencia del péptido 3028 en una muestra biológica de un paciente en las Pat de EE. UU. No. 7960126, 8133688, 8110347, y en las Publicaciones de EE. UU. No. 2010/0323370 y 2011/0262470. La secuencia/estructura de P3028 puede detectarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos, una técnica de transferencia, ELISA, ELISpot, citometría de flujo, ensayo de perlas citométricas, proteómica y/o inmunohistoquímica de una muestra biológica, usando al menos un anticuerpo que se une a la secuencia/estructura de P3028. La secuencia/estructura de P3028 también puede detectarse, por ejemplo, mediante espectrometría de masas de una muestra biológica de un paciente o una fracción de la misma. La secuencia/estructura de P3028 puede detectarse adicionalmente mediante la detección directa de un inhibidor peptídico marcado de la secuencia/estructura de P3028 como se describe en la presente memoria, por ejemplo, mediante tinción histológica, microscopía fluorescente, inmunohistoquímica o ensayos enzimáticos colorimétricos (véase el **Ejemplo 14**). La secuencia/estructura de P3028 también puede detectarse, por ejemplo, funcionalmente, comparando una célula inmune que se pone en contacto con el suero de un paciente con una célula inmune que se pone en contacto con el suero de una muestra de control que se sabe que no contiene la

secuencia/estructura de P3028. En algunos ejemplos, el suero está desnaturalizado. Las células inmunes ejemplares incluyen PBMC. En algunos ejemplos, el suero no está desnaturalizado. Las células inmunes pueden estimularse opcionalmente, por ejemplo, mediante IL-2 o lipopolisacárido (LPS). En algunos ejemplos, las células inmunes se analizan para determinar la producción de IL-6.

En algunos ejemplos, un paciente que padece de inmunosupresión puede identificarse diagnosticando al paciente con cáncer, por ejemplo, cáncer metastásico, y/o dos o más tumores en diferentes localizaciones. En algunos ejemplos, se pueden identificar las células cancerosas y, por lo tanto, se puede identificar al paciente, detectando la unión de las células del paciente a la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 7**) o un inhibidor de la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 14**). Por ejemplo, la unión de P3028 a células o tejidos de múltiples ubicaciones en el paciente puede indicar la presencia de múltiples tumores, tales como tumores primarios y remotos en metástasis. Los cánceres ejemplares que pueden identificarse, y que están asociados con la inmunosupresión, incluyen cáncer de mama, carcinoma de células renales y melanoma maligno. Los ejemplos adicionales incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto, tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma

La administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) al paciente se puede conseguir mediante una variedad de enfoques. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra directamente al paciente. El inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede administrarse intravenosamente, intraperitonealmente, subcutáneamente, intramuscularmente, tópicamente, transdérmicamente, oralmente y/o peritumoralmente. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra en el sitio de un tumor, por ejemplo, mediante inyección directa. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra cerca de un tumor, por ejemplo, a 10 cm, 9 cm, 8 cm, 7 cm, 6 cm, 5 cm, 4 cm, 3 cm, 2 cm, 1 cm, o 0,5 cm del tumor o un rango definido por dos cualesquiera de las distancias mencionadas anteriormente. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores se administra *ex vivo.* Las células inmunes del paciente pueden aislarse del paciente, ponerse en contacto con el inhibidor y devolverse al paciente, por ejemplo. Los **ejemplos 13** y **14** describen el contacto de las células inmunes de un paciente con un inhibidor de la secuencia/estructura de P3028. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce cambios regresivos de un tumor al que no se administra directamente la composición. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor y además induce cambios regresivos en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce la erradicación de un tumor al que no se administra directamente la composición. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor y además induce la erradicación de un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor. Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor y además induce la infiltración de células inmunes en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, la formulación farmacéutica se administra a un sujeto e induce la infiltración de células inmunes en un tumor al que no se administra directamente la composición. Los tumores de ejemplo a los que se puede administrar la composición farmacéutica directamente o indirectamente incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma. Como se muestra en las **Figuras 55-82**, la administración de composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria indujo cambios regresivos, infiltración de células inmunes y/o erradicación de tumores.

Puede emplearse uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria con uno o más de los métodos mencionados anteriormente. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende al menos una de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores incluye al menos un inhibidor peptidomimético de la secuencia/estructura de P3028 correspondiente a una cualquiera o más de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores es un inhibidor, que es una

molécula pequeña, del péptido 3028 correspondiente a una cualquiera o más de las SEQ **ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores incluye un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a la secuencia/estructura de P3028. Los anticuerpos que inhiben la secuencia/estructura de P3028 se describen en el **Ejemplo 9**.

En algunos de los métodos mencionados anteriormente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores de la secuencia/estructura de P3028 comprende un ácido nucleico que codifica un inhibidor de péptidos inmunorreguladores, tal como un péptido descrito en la presente memoria. Por ejemplo, el inhibidor peptídico codificado por el ácido nucleico puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) codificados por los ácidos nucleicos usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por los ácidos nucleicos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**)**.** En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) codificados por los ácidos nucleicos usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por los ácidos nucleicos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o

estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) codificados por los ácidos nucleicos usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por los ácidos nucleicos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunas realizaciones, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por los ácidos nucleicos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113,

114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por el ácido nucleico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (IX). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende un péptido de Fórmula (IX): $X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$, en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente; X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_{903} es cualquier aminoácido; X_{904} es cualquier aminoácido; X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y o W; X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{908} es un aminoácido de cadena carbonada no aromática, hidrófoba, que no es M ni F; X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q o Y; X_{910} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{912} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{913} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{914} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{916} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; y X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcionalmente, X_{917} es RR. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (IX) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por el ácido nucleico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, estos péptidos aislados codificados por los ácidos nucleicos usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico codificado por el ácido nucleico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13.** En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5**,**1 5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, que está codificado por el ácido nucleico usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Por ejemplo, se puede proporcionar un ácido nucleico que codifica dicho inhibidor peptídico, por ejemplo, un ácido nucleico de las **SEQ ID NO: 102-165.** El ácido nucleico puede proporcionarse en un vector de expresión como se describe en la presente memoria. El ácido nucleico puede proporcionarse al ser humano administrando directamente al ser humano un vector de expresión que comprende el ácido nucleico que codifica el inhibidor de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, mediante un vector retroviral o adenoviral o un plásmido de expresión usado en la inmunización genética (p. ej., pVAX). El vector de expresión puede proporcionarse a células del ser humano *ex vivo,* y las células se pueden devolver al ser humano o *in vivo* usando tecnología de electroporación. Los métodos para administrar ácidos nucleicos a una célula huésped mediante vectores virales se describen en la Pat de EE. UU. No. 7.572.906. Los métodos de transducción de las células inmunes con un adenovirus *ex vivo* y el retorno a un paciente

se describen en la Pat de EE. UU. No. 8.012.468. En algunos ejemplos, una célula huésped se pone en contacto con un vector que codifica el inhibidor de péptidos inmunorreguladores de P3028. El vector puede replicarse en la célula huésped. En algunos ejemplos, la célula huésped también se pone en contacto con un "vector auxiliar de expresión", es decir, un genoma viral que promueve la replicación del vector en un huésped no infectado. En algunos ejemplos, el inhibidor se administra como en el **Ejemplo 16**. En algunos ejemplos, la célula se pone en contacto *ex vivo.* En algunas realizaciones, la célula es una célula inmune. En algunos ejemplos, la célula es una de un linfocito, una PBMC o un leucocito. En algunos ejemplos, el inhibidor se administra como en el **Ejemplo 13**. En algunos ejemplos, el ácido nucleico que codifica el inhibidor peptídico se administra a un mamífero no humano, para el tratamiento de la inmunosupresión o cáncer (por ejemplo, cáncer metastásico) en el mamífero no humano.

Preferiblemente, se proporciona una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Para un paciente que ya padece de inmunosupresión dependiente de P3028, una cantidad terapéuticamente efectiva de inhibidor puede incluir una dosis de inhibidor de péptidos inmunorreguladores suficiente como para detener al menos parcialmente un síntoma de la inmunosupresión (p. ej., una cantidad suficiente como para mejorar la proliferación o migración de las células inmunes). En algunas realizaciones, puede proporcionarse una cantidad terapéuticamente efectiva que incluye al menos aproximadamente 1 nanogramo de inhibidor de péptidos inmunorreguladores sustancialmente puro, por ejemplo, al menos o igual a aproximadamente 1 nanogramo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000 nanogramos, 1 microgramo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000 microgramos, aproximadamente 1 miligramo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 140, 160, 180, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000 miligramos, o 1,1 gramos, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9, 2, 2,, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 100, 105, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 gramos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados, a un paciente que lo necesite.

En algunas realizaciones, puede proporcionarse una cantidad terapéuticamente efectiva según un programa que incluye una o más de una administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de inhibidor, por ejemplo, al menos o igual a aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 99, 100, 105, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 administraciones. Se puede proporcionar una administración cada hora o menos, por ejemplo, no más de una vez cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 horas, o no más de una vez cada 1 día, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 o 31 días.

Mediante algunos métodos, después de la administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores, se mide, detecta u observa una reducción de la inmunosupresión. En algunos ejemplos, se detecta, mide u observa una reducción en la inmunosupresión obteniendo una muestra biológica del paciente que recibió el inhibidor de péptidos inmunorreguladores y detectando una reducción en la unión del receptor de células inmunes a P3028 y/o detectando la proliferación de las células inmunes después de la inducción por IL-2 de las células inmunes presentes en la muestra biológica. En algunos ejemplos, el análisis de la muestra biológica obtenida del paciente anterior se compara con el mismo análisis (p. ej., determinando la cantidad de unión del receptor de células inmunes a la secuencia/estructura de P3028 o la proliferación de las células inmunes inducida por IL-2) realizado en un muestra biológica de control, por ejemplo, una muestra biológica del mismo paciente tomada antes de la administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores o una muestra biológica tomada de un ser humano sano. Los **Ejemplos 9** y **13** describen la detección de una reducción de la inmunosupresión en las células que se ponen en contacto con el suero en comparación con una muestra de control. En algunos ejemplos, la reducción de la inmunosupresión se observa como infiltración de células inmunes en un tumor, cambios regresivos en un tumor y/o erradicación de un tumor. Como se muestra en las **Figuras 55-82**, la administración de composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria indujo cambios regresivos, infiltración de células inmunes en y/o erradicación de tumores.

Como se ha mencionado anteriormente, una reducción en la inmunosupresión puede detectarse como un incremento en la estimulación de las células inmunes, por ejemplo, la proliferación de células inmunes o la citotoxicidad de las células inmunes. Una reducción en la inmunosupresión inducida por P3028, que puede medirse en los métodos descritos *supra,* puede incluir: estimulación incrementada del receptor de células T (véase el **Ejemplo 3**); citotoxicidad incrementada de las células NK (véase el **Ejemplo 4**); diseminación incrementada de leucocitos (véase el **Ejemplo 5**); migración incrementada de las células inmunes (véase el **Ejemplo 5**); y/o proliferación inducida por IL-2 (véase el **Ejemplo 6**). La producción disminuida de IL-6 también puede ser un pronóstico para los pacientes con cáncer, por ejemplo, pacientes con cáncer que padecen de inmunosupresión (véase la Pat de EE. UU. No. 8.110.347). Deseablemente, una reducción en la inmunosupresión se detecta mediante una respuesta proliferativa incrementada de las PBMC a IL-2, como se muestra en el **Ejemplo 9**, o detectando la activación o estimulación de una célula inmune, como se pone de manifiesto por una expresión incrementada de CD69 o CD71, la inducción de la secreción de una sustancia señal, como se pone de manifiesto por la producción de interferón gamma o IL-12, o la estimulación de la

liberación de una sustancia citolítica, como se pone de manifiesto por la liberación de granzima B o perforina, citotoxicidad, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular aumentadas.

En algunos ejemplos, la reducción de la inmunosupresión se detecta detectando la presencia o cantidad de marcadores de células inmunes y/o suero y/o albúmina recogidos de un paciente. En algunos ejemplos, la detección incluye recoger suero, sangre y/o albúmina del paciente y poner en contacto el suero, plasma, sangre o albúmina del paciente con una célula inmune *ex vivo*. En algunos ejemplos, la célula inmune también se pone en contacto con IL-2. La respuesta proliferativa de la célula inmune a IL-2 puede usarse para detectar una disminución de la inmunosupresión. La célula inmune puede ser una célula de un paciente, una célula de otro ser humano o una célula de un cultivo celular. En algunos ejemplos, la reducción de la inmunosupresión puede detectarse detectando los efectos de la actividad incrementada del sistema inmune, por ejemplo, la reducción del número de células cancerosas, una reducción del tamaño del tumor o una reducción o inhibición de la proliferación de células cancerosas. En algunos ejemplos, se pueden identificar las células cancerosas y, por lo tanto, se pueden cuantificar las células cancerosas, detectando las células que se unen a la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 7**) o un inhibidor de la secuencia/estructura de P3028 (véase el **Ejemplo 14**).

Métodos para la unión de células cancerosas con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores

Los ejemplos también incluyen métodos para unir células cancerosas en dos o más tumores diferentes con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (p. ej., un inhibidor de péptidos inmunorreguladores que tiene una citotoxina, radionúclido o marcador detectable) de dos o más tumores, en los que un inhibidor de péptidos inmunorreguladores no se administra intratumoralmente ni peritumoralmente al menos a uno de los tumores. Por ejemplo, para un paciente con cáncer metastásico, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede unirse tanto a células de tumores primarios como a células de tumores remotos. Estos métodos se llevan a la práctica poniendo en contacto las células cancerosas (p. ej., *in vitro* o *in vivo*) con una composición que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores descritos en la presente memoria. Por ejemplo, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. El algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunas realizaciones, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**). En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos

ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34}$ (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), $X_{700}K\ X_{701}X_{702}X_{703}\ X_{704}X_{705}X_{706}K\ X_{707}\ X_{708}\ X_{709}\ X_{710}\ X_{711}E\ X_{712}$ (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), $X_{800}K\ X_{801}K\ X_{802}E\ X_{803}$ (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802}

es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, estos péptidos aislados usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. Además, puede proporcionarse un ácido nucleico que codifica dicho inhibidor peptídico, por ejemplo, un ácido nucleico de las **SEQ ID NO: 102-165**.

Preferiblemente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores usado en los métodos mencionados anteriormente es P28R, núcleo de P28, un derivado del mismo, o un ácido nucleico que codifica dicha molécula (p. ej., uno cualquiera o más de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores proporcionados por las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**, o un ácido nucleico que codifica dicha molécula (p. ej., las **SEQ ID NO: 102-165**)). Los inhibidores de péptidos inmunorreguladores usados en los métodos mencionados anteriormente pueden comprender al menos un aminoácido D, al menos un aminoácido no natural, un grupo acetilo N-terminal o un grupo amida C terminal y dichos inhibidores de péptidos inmunorreguladores pueden estar glicosilados o unidos a PEG, una citotoxina o radionúclido.

Una vez que el inhibidor de péptidos inmunorreguladores o el anticuerpo que se une específicamente a cualquier péptido inmunorregulador de las **Tablas 1-4** se une a la célula cancerosa, puede detectarse. Es decir, opcionalmente, el método anterior incluye una etapa de detección mediante la cual se determina la unión del inhibidor de péptidos inmunorreguladores directamente o indirectamente. En algunos ejemplos, la unión del inhibidor de péptidos inmunorreguladores se detecta directamente como en el **Ejemplo 14**. En algunos ejemplos, la unión del inhibidor de péptidos inmunorreguladores se detecta indirectamente. Como se describe en la presente memoria, la presencia de P3028 en las células cancerosas puede suprimir localmente una respuesta inmune. Por lo tanto, en algunos ejemplos, la detección de la unión de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores a una célula cancerosa también puede incluir una etapa de detección de una reversión de la inmunosupresión, como se describe en el **Ejemplo 13**. La reversión de la inmunosupresión puede determinarse, por ejemplo, como una reversión de la proliferación alterada de las PBMC

(véanse los **Ejemplos 2** y **13**), reversión de la estimulación del receptor de las células T (véase el **Ejemplo 3**), reversión de la citotoxicidad disminuida de las células NK (véase el **Ejemplo 4**), reversión de la diseminación disminuida de los leucocitos (véase el **Ejemplo 5**) o migración disminuida de las células inmunes (véase el **Ejemplo 6**), o proliferación incrementada inducida por IL-2 (véanse los **Ejemplos 6** y **9**). En algunos ejemplos, las células cancerosas se unen a un inhibidor de péptidos inmunorreguladores *in vivo.* El **Ejemplo 16** describe la administración de un inhibidor de P3028 a células cancerosas *in vivo.* El **Ejemplo 42** describe la detección de un inhibidor de P3028 en células cancerosas.

En algunos ejemplos, la detección de un inhibidor de péptidos inmunorreguladores puede ocurrir en biopsias de tejido obtenidas de un ser humano. En algunos ejemplos, las biopsias de tejido pueden incluir células cancerosas putativas, o las biopsias pueden cribarse para detectar células cancerosas. Mediante estos métodos, las biopsias de tejido se ponen en contacto con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores, como se describe en la presente memoria. Preferiblemente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende un marcador detectable, como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, las células vivas se ponen en contacto con el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (véase el **Ejemplo 14**). En algunos ejemplos, las secciones histológicas se unen al inhibidor de péptidos inmunorreguladores. A continuación, se detecta el marcador detectable, lo que permite la identificación de las células cancerosas que no pueden ser atacadas por el sistema inmune. El marcador detectable puede detectarse mediante métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante inmunoensayos, una técnica de transferencia, ELISA, ELISpot, citometría de flujo, ensayo de perlas citométrico, proteómica y/o inmunohistoquímica.

Métodos para inhibir la proliferación de las células cancerosas

Se describen métodos para inhibir la proliferación de las células cancerosas de dos o más tumores, en los que un inhibidor de péptidos inmunorreguladores no se administra intratumoralmente ni peritumoralmente al menos a uno de los tumores. Por ejemplo, los dos o más tumores pueden comprender tumores de una metástasis, tal como un tumor primario y un tumor remoto, y/o dos o más tumores primarios, y/o dos o más tumores remotos. El método puede incluir identificar a un paciente humano con cáncer. El paciente puede padecer de uno o más cánceres, por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, melanoma maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma), carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer bronquial, cáncer de células hematopoyéticas y/o puede tener un tumor, por ejemplo, un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma. El método puede incluir poner en contacto las células inmunes del ser humano con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, el contacto de las células inmunes comprende la administración intratumoral, o la administración cerca de un tumor, por ejemplo, a 10, 9, 8, 7, 6, 5,4, 3, 2, 1, o 0,5 cm del tumor. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra a un sujeto e induce cambios regresivos de un tumor al que la composición no se administra directamente. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce cambios regresivos en el tumor, y además induce cambios regresivos en un segundo tumor al que la formulación no se administró directamente (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra a un sujeto e induce la erradicación de un tumor al que no se administra directamente la composición. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce la erradicación del tumor y además induce la erradicación de un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor. Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra directamente a un tumor e induce la infiltración de células inmunes en el tumor y además induce la infiltración de células inmunes en un segundo tumor al que no se administró directamente la formulación (p. ej., un tumor metastásico o contralateral). Opcionalmente, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores (o una composición que comprende el inhibidor de péptidos inmunorreguladores inmovilizado en una nanopartícula como se describe en la presente memoria) se administra a un sujeto e induce la infiltración de células inmunes en un tumor al

que no se administra directamente la composición. Los tumores de ejemplo a los que se puede administrar la composición farmacéutica directamente o indirectamente incluyen un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias), o un histicitoma. Como se muestra en las **Figuras 55-82**, la administración de composiciones que comprenden inhibidores de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria indujo cambios regresivos, infiltración de células inmunes en y/o erradicación de tumores. En algunos ejemplos, el método para inhibir la proliferación de las células cancerosas de dos o más tumores se aplica a un mamífero no humano.

En algunos ejemplos, el inhibidor de péptidos inmunorreguladores comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un péptido como se describe en la presente memoria. Por ejemplo, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (I), $XX_1VKX_2X_3X_4$ (**SEQ ID NO: 166**) como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X_2 es una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X_3 es una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y

puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) usados en estos métodos tienen una longitud que s menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (VIII), X_{800}K X_{801}K X_{802}E X_{803} (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100,

101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, la Fórmula (IX). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende un péptido de fórmula (IX): $X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$, en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente; X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_{903} es cualquier aminoácido; X_{904} es cualquier aminoácido; X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y o W; X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{908} es un aminoácido de cadena carbonada no aromática, hidrófoba, que no es M ni F; X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q o Y; X_{910} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{912} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{913} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{914} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{916} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; y X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcionalmente, X_{917} es RR. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (IX) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, y/o las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13** como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, estos péptidos aislados tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050 o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

Además, el inhibidor peptídico usado en estos métodos puede comprender, consistir en, o consistir esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, el método incluye proporcionar al ser humano un polinucleótido que codifica dicho inhibidor peptídico (p. ej., uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**). Por ejemplo, puede proporcionarse un polinucleótido que codifica dicho inhibidor peptídico, por ejemplo, un ácido nucleico de la **SEQ ID NO: 102-165.**

La reducción de la inmunosupresión asociada al cáncer puede inducir y/o aumentar una respuesta inmune frente a las células cancerosas. Una respuesta inmune frente a las células cancerosas puede reducir la proliferación de las células cancerosas y/o hacer que las células cancerosas experimenten muerte celular o apoptosis. Por lo tanto, el método puede incluir detectar una inhibición en la proliferación de las células cancerosas del paciente. El método puede incluir detectar una inducción de la muerte celular o apoptosis de las células cancerosas del paciente. El método puede incluir detectar una inhibición de la proliferación de las células cancerosas del paciente y una inducción de la muerte celular

o apoptosis de las células cancerosas del paciente. La apoptosis puede identificarse como se conoce en la técnica, por ejemplo, por ensayo de rojo neutro, por exclusión de azul tripán por las células muertas, por tinción con naranja de acridina, por tinción TUNEL y/o por detección de PARP escindida y/o caspasas escindidas.

Métodos para identificar a un paciente necesitado

En la presente memoria, se contempla que diferentes poblaciones de pacientes pueden tener diferentes péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina, y que un péptido inmunorregulador derivado de la albúmina dado puede tener diferentes efectos en diferentes pacientes individuales. Como se muestra en el **Ejemplo 30**, algunos pacientes con cáncer tienen células inmunes con una alta respuesta proliferativa a IL-2, mientras que otros pacientes con cáncer tienen células inmunes con una baja respuesta proliferativa a IL-2. Como se muestra en los **Ejemplos 31** y **32**, diferentes poblaciones de pacientes pueden responder de manera diferente al mismo inhibidor de péptidos inmunorreguladores. Además, un inhibidor dado puede modular el sistema inmune en algunos pacientes, pero no en otros pacientes. Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen métodos para identificar a un paciente necesitado. Un paciente necesitado puede incluir un paciente que tiene péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina unidos al menos a algunas de sus células inmunes. Un paciente necesitado puede incluir un paciente que probablemente responda a un inhibidor de un péptido inmunorregulador. En algunos ejemplos, se pueden aislar las células inmunes de un paciente. Puede detectarse la presencia de estructuras inmunorreguladoras en las células inmunes. Puede detectarse el efecto de un inhibidor de un péptido inmunorregulador sobre las células inmunes. Si está presente una estructura inmunorreguladora y/o si el inhibidor modula la función de las células inmunes, el paciente puede clasificarse como un paciente necesitado. Opcionalmente, puede determinarse una dosis efectiva del inhibidor. Se puede administrar una dosis terapéuticamente efectiva del inhibidor al paciente necesitado.

Algunos ejemplos incluyen métodos para detectar la presencia de péptidos inmunorreguladores en un ensayo *in vitro.* Los métodos *in vitro* para detectar la presencia de péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina unidos a las células inmunes, secuencias y estructuras inmunorreguladoras, y los métodos *in vitro* para detectar los efectos de los péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina sobre la actividad de las células inmunes se proporcionan en la Pat. de EE. UU. No. 8.182.983; Pat. de EE. UU. No. 7.960.126; Pat. de EE. UU. No. 8.133.688; Pat. de EE. UU. No. 8.110.347; y Pub. de EE. UU. No. 2011/0262470.

Algunos ejemplos incluyen la detección de la respuesta de las células inmunes inhibidas a un inhibidor de péptidos inmunorreguladores. En algunos ejemplos, las células inmunes se aíslan de un paciente. En algunos ejemplos, las células inmunes incluyen las PBMC. En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, al menos un péptido de las **SEQ ID NO: 1-33**, **34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98**, **264-393**, **583-586**, o **589** o uno cualquiera o más de los péptidos proporcionados en la **Tabla 5.1**, **5.4**, **5.5**, **5.6**, **6.1**, **6.2**, **o 12** o cualquier variación o combinación de variaciones de P28R o núcleo de P28 como se proporciona en las **Tablas 5.3** y **13**.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (I), XX1VKX2X3X4 (**SEQ ID NO: 166**). En algunos ejemplos, X es una secuencia opcional, y puede ser KKLDT (**SEQ ID NO: 167**), RKLDT (**SEQ ID NO: 168**), KKGDT (**SEQ ID NO: 169**), KKEDT (**SEQ ID NO: 170**), KKLDQ (**SEQ ID NO: 171**), KKGDQ (**SEQ ID NO: 252**), KKEDQ (**SEQ ID NO: 253**), RKLDQ (**SEQ ID NO: 254**), RKGDQ (**SEQ ID NO: 255**), RKEDQ (**SEQ ID NO: 256**), RKGTD (**SEQ ID NO: 257**), RKEDT (**SEQ ID NO: 258**), KLDT (**SEQ ID NO: 172**), KGDT (**SEQ ID NO: 259**), KEDT (**SEQ ID NO: 260**), KLDQ (**SEQ ID NO: 261**), KGDQ (**SEQ ID NO: 262**), KEDQ (**SEQ ID NO: 263**), LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, o Q, o estar ausente. En algunos ejemplos, X1 es una de FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL. En algunos ejemplos, X2 puede ser una de LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH. En algunos ejemplos, X3 puede ser una de LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR. En algunos ejemplos, X_4 es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, si X está ausente, X_1 es FF y X_2 es LS. En algunos ejemplos, el péptido comprende una de las **SEQ ID NO: 2-33**. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (I) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160,

170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (II), X_{20}TFFVKLS$X_{21}X_{22}$ (**SEQ ID NO: 173**). En algunos ejemplos, X_{20} es una secuencia opcional, y puede ser KKLD (**SEQ ID NO: 174**), RKLD (**SEQ ID NO: 175**), KKGD (**SEQ ID NO: 176**), KKED (**SEQ ID NO: 177**), KLD, LD, o D, o estar ausente. X_{21} es una secuencia opcional, y puede ser LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST, MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN, MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP, MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR, VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{22} es una secuencia opcional, y puede ser ER, E, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (II) tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (III), $X_{30}X_{31}$VKLX_{32}LX_{33}TEX_{34} (**SEQ ID NO: 178**). En algunos ejemplos, X_{30} es una secuencia opcional, y puede ser KKLDTF (**SEQ ID NO: 179**), KLDTF (**SEQ ID NO: 180**), LDTF (**SEQ ID NO: 181**), DTF, TF, o F, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es una secuencia opcional, y puede ser F, S, M, V, T o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{31} es F. En algunos ejemplos, X_{32} puede ser S, Q, M, T o H. En algunos ejemplos, X_{32} es S. X_{33} puede ser F, M, Q, H, N, P, S, G, A o R. En algunos ejemplos, X_{34} es F. X_{34} es una secuencia opcional, y puede ser R, o estar ausente. En algunos ejemplos, los péptidos aislados que comprenden la Fórmula (III) usados en estos métodos tienen una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (VII), X_{700}K $X_{701}X_{702}X_{703}$ $X_{704}X_{705}X_{706}$K X_{707} X_{708} X_{709} X_{710} X_{711}E X_{712} (**SEQ ID NO: 394**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{700} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{701} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{702} es una secuencia opcional, y puede ser D, A, E, I, V, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{703} es una secuencia opcional, y puede ser T, C, M, N, P, Q, R, S, W o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{704} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, I, M, N, P, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{705} es una secuencia opcional, y puede ser F, L, M, Q, S, T o V, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{706} es una secuencia opcional, y puede ser V, F, G, L, P o R, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{707} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, F, G, I, M, N, P, Q, R, S, T, V o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{708} es una secuencia opcional, y puede ser S, H, M, N, Q o T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{709} es una secuencia opcional, y puede ser L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{710} es una secuencia opcional, y puede ser F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{711} es una secuencia opcional, y puede ser T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V o W, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{712} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210,

220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (VIII), $X_{800}K\ X_{801}K\ X_{802}E\ X_{803}$ (**SEQ ID NO: 395**), como se describe en la presente memoria. En algunos ejemplos, X_{800} es una secuencia opcional, y puede ser K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V o K, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{801} es una secuencia opcional, y puede ser LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFVV, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV, QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV, LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV, LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV, LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD, LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, o L, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{802} es una secuencia opcional, y puede ser LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT, NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL, LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT, LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, T, o estar ausente. En algunos ejemplos, X_{803} es una secuencia opcional, y puede ser R, F, K, N, R, T o Y, o estar ausente. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (VIII) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende un péptido que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, la Fórmula (IX). Por consiguiente, en algunos ejemplos, el inhibidor peptídico comprende un péptido de fórmula (IX): $X_{901}X_{902}X_{903}X_{904}X_{905}X_{906}X_{907}X_{908}X_{909}X_{910}X_{911}X_{912}X_{913}X_{914}X_{915}X_{916}X_{917}$, en donde X_{901} es cualquier aminoácido o está ausente; X_{902} es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_{903} es cualquier aminoácido; X_{904} es cualquier aminoácido; X_{905} es un aminoácido polar no cargado, R, Y o W; X_{906} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{907} es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_{908} es un aminoácido de cadena carbonada no aromática, hidrófoba, que no es M ni F; X_{909} es un aminoácido cargado positivamente, T, Q o Y; X_{910} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{911} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{912} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{913} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{914} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{915} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{916} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; y X_{917} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente. Opcionalmente, X_{901} comprende un aminoácido cargado positivamente. Opcionalmente, X_{901} es una R o K. Opcionalmente, X_{917} es RR. En algunos ejemplos, el péptido aislado que comprende la Fórmula (IX) tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados.

En algunos ejemplos, las células inmunes se ponen en contacto con un inhibidor que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, un inhibidor peptídico que comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, uno cualquiera o más de los péptidos mostrados en la **Tabla 5.1**. En algunos ejemplos, el péptido aislado de la **Tabla 5.1** usado en estos métodos tiene una longitud que es menor de o igual a 1.100 aminoácidos, por ejemplo, menor de o igual a 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96,

97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1.000, 1.050, o 1.100 aminoácidos, incluyendo los rangos entre dos cualesquiera de los valores enumerados. En algunos ejemplos, se detecta la respuesta de las células inmunes. En algunos ejemplos, se detecta la respuesta a la estimulación de IL-2 (véase el **Ejemplo 2**). En algunos ejemplos, se detecta la estimulación de las células T (véase el **Ejemplo 3**). En algunos ejemplos, se ensaya la citotoxicidad de las células NK (véase el **Ejemplo 4**). En algunos ejemplos, se detecta la diseminación de los leucocitos (véase el **Ejemplo 5**). En algunos ejemplos, se detecta el desbloqueo del receptor LFA-1 (véase el **Ejemplo 6**). En algunos ejemplos, puede demostrarse la unión de P28R al tumor. En algunos ejemplos, se detecta la unión de P3028 (**SEQ ID NO: 185**) al receptor de IL-2 (véase el **Ejemplo 8**). En algunos ejemplos, se detecta la conversión de MTS por parte de las células inmunes, por ejemplo, en respuesta a la estimulación de las células inmunes (véanse los **Ejemplos 31-32**). En algunos ejemplos, se detecta la incorporación de BrdU por las células inmunes, por ejemplo, en respuesta a la estimulación de las células inmunes (véanse los **Ejemplos 31-32**). En la presente memoria, se contempla que algunos pacientes presentarán algunas respuestas de células inmunes en respuesta al inhibidor, pero no presentarán otras respuestas de células inmunes en respuesta a ese mismo inhibidor (véase el **Ejemplo 31-32** y las **Figuras 34**, **37** y **38**, que muestran, entre otros resultados, que P28R aumentó la estimulación inducida por IL-2 de la captación de BrdU y la conversión de MTS en un paciente, pero aumentó la captación de BrdU y no la conversión de MTS en otro paciente). Por lo tanto, algunos ejemplos incluyen la detección de dos o más respuestas de células inmunes descritas en la presente memoria. La detección de dos o más respuestas de células inmunes puede permitir la identificación de un paciente que es probable que incite una primera respuesta, pero no una segunda respuesta, y puede ser útil para orientar las decisiones clínicas, tales como qué inhibidores o combinaciones de inhibidores aplicar, y si aplicar terapias adicionales al paciente que lo necesita. En algunos ejemplos, se realiza la detección de la activación o estimulación de una célula inmune, como se pone de manifiesto por un incremento de la expresión de CD69 o CD71, la inducción de la secreción de una sustancia señal, como se pone de manifiesto por la producción de interferón gamma o IL-12, o la estimulación de la liberación de una sustancia citolítica, como se pone de manifiesto por la liberación de granzima B o perforina. En algunos ejemplos, la detección de la activación o estimulación de una célula inmune incluye detectar uno o más de citotoxicidad, producción de citoquinas, migración celular y/o proliferación celular aumentadas.

En algunos ejemplos, opcionalmente, se determina una dosis efectiva del inhibidor para el paciente que lo necesita. En algunos ejemplos, las células del paciente se ponen en contacto *in vitro* con dos o más dosis del inhibidor, y una respuesta inmune. Como se muestra en las **Figuras 33A**, **33B** y **34**, P28R puede tener efectos inmunomoduladores dependientes de la dosis, por ejemplo, sobre el metabolismo mitocondrial (véase el **Ejemplo 28** y **29**).

Como se muestra en la **Figura 34**, se proporcionaron dosis crecientes de P28R (**SEQ ID NO: 2**) a las células inmunes de pacientes con cáncer *in vitro.* Una dosis de 20 µg/ml de P28R dio como resultado una conversión de MTS significativamente mayor que una dosis de 40 µg/ml de P28R. Por lo tanto, un experto en la técnica apreciará que algunos ejemplos incluyen determinar una dosis efectiva de un inhibidor para las células de un paciente *in vitro,* y proporcionar entonces una dosis apropiada del inhibidor al paciente.

Ejemplos alternativos adicionales

La Alternativa 1001 incluye una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62), en la que el péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos; y una nanopartícula, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1002 incluye la composición de la Alternativa 1, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido, o un lípido. La Alternativa 1003 incluye la composición de la Alternativa 1001 o la Alternativa 1002, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN, o un hidrogel. La Alternativa 1004 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1003, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla o cubierta. La Alternativa 1005 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1004, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1006 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1005, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o estructura mesoporosa. La Alternativa 1007 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1006, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1008 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1007, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla de Dynal. La Alternativa 1009 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1008, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1010 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1009, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1011 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1010, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1012 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1011, en la que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1013 incluye la composición de una

cualquiera de las Alternativas 1001-1012, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1014 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1012, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1015 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1014, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1016 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1015, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1017 incluye la composición de la Alternativa 1016, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula mediante al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1018 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1017, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1019 incluye la composición de la Alternativa 1018, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1020 incluye la composición de la Alternativa 1019, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1021 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1020, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1022 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1021, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1023 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1022, en la que el péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1024 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1022, en la que el péptido aislado comprende no más de 8 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1025 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1022, en la que el péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62).

La Alternativa 1026 incluye una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2); y una nanopartícula, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1027 incluye la composición de la Alternativa 1026, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido, o un lípido. La Alternativa 1028 incluye la composición de la Alternativa 1026 o la Alternativa 1027, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN o un hidrogel. La Alternativa 1029 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1028, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla, o cubierta. La Alternativa 1030 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1029, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1031 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1030, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o estructura mesoporosa. La Alternativa 1032 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1031, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1030 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1032, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal. La Alternativa 1002 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1033, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1035 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1034, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1036 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1035, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1037 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1036, en la que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1038 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1037, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1039 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1037, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1040 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1039, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1041 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1040, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1042 incluye la composición de la Alternativa 1041, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula por al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1043 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1042, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1044 incluye la composición de la Alternativa 1043, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1045 incluye la composición de la Alternativa 1044, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1046 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1045, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1047 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1046, en la que la nanopartícula

tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1048 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1047, en la que el péptido aislado comprende no más de 100 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1049 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1047, en la que el péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1050 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1026-1047, en la que el péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2.

La Alternativa 1051 incluye una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586); y una nanopartícula, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1052 incluye la composición de la Alternativa 1051, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido, o un lípido. La Alternativa 1053 incluye la composición de la Alternativa 1051 o la Alternativa 1052, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN, o un hidrogel. La Alternativa 1054 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1053, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla, o cubierta. La Alternativa 1055 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1054, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1056 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1055, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o estructura mesoporosa. La Alternativa 1057 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1056, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1058 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1057, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal. La Alternativa 1059 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1058, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1060 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1059, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1061 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1060, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1062 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1061, en la que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1063 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1062, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1064 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1062, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1065 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1054, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1066 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1055, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1067 incluye la composición de la Alternativa 1066, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula por al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1068 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1067, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1069 incluye la composición de la Alternativa 1058, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1070 incluye la composición de la Alternativa 1059, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1071 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1070, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1072 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1071, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1073 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1072, en la que el péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1074 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1073, en la que el péptido aislado comprende no más de 100 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1075 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1074, en la que el péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1076 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1051-1075, en la que el péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586.

La Alternativa 1077 incluye una composición que comprende: un péptido aislado que comprende la fórmula $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$, en el que X_1 es cualquier aminoácido o está ausente; X_2 es un aminoácido cargado positivamente, F o N; X_3 es cualquier aminoácido; X_4 es cualquier aminoácido; X_5 es un aminoácido polar no cargado, R, Y, o W; X_6 es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_7 es un aminoácido hidrófobo o polar no cargado; X_8 es un aminoácido con cadena carbonada no aromática hidrófoba que no es M o F; X_9 es un aminoácido cargado positivamente, T, Q, o Y; X_{10} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{11} es un aminoácido polar no cargado o H; X_{12} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{13} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{14} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{15} es un aminoácido cargado negativamente, Y o Q; X_{16} es cualquier aminoácido que no esté cargado negativamente; X_{17} es uno o más aminoácidos cargados positivamente o está ausente; y una

nanopartícula, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1078 incluye la composición de la Alternativa 1077, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido o un lípido. La Alternativa 1079 incluye la composición de la Alternativa 1077 o la Alternativa 1078, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN, o un hidrogel. La Alternativa 1080 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1079, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla, o cubierta. La Alternativa 1081 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1080, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1082 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1081, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o estructura mesoporosa. La Alternativa 1083 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1082, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1084 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1083, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal. La Alternativa 1085 incluye la composición de una cualquiera de las alternativas 1077-1084, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1086 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1085, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1087 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1086, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1088 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1087, en la que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1089 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1088, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1090 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1088, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1091 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1090, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1092 incluye la composición de cualquiera de las Alternativas 1077-1091, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1093 incluye la composición de la Alternativa 1092, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula por al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1094 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1093, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1095 incluye la composición de la Alternativa 1094, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1096 incluye la composición de la Alternativa 1095, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1097 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1096, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1098 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-0197, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1099 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1098, en la que X_1 comprende al menos un aminoácido cargado positivamente. La Alternativa 1100 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1099, en la que X_1 comprende R y X_{17} comprende RR. La Alternativa 1101 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1100, en la que el péptido es soluble en una disolución acuosa. La Alternativa 1102 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1101, en la que al menos uno de: X_1 es K; X_2 es K; X_3 es L; X_4 es D; X_5 es T; X_6 es F; X_7 es F; X_8 es V; X_9 es K; X_{10} es L; X_{11} es S; X_{12} es L; X_{13} es F; X_{14} es T; X_{15} es E; o X_{16} es R. La Alternativa 1103 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1102, en la que el péptido aislado tiene una longitud de 30 residuos de aminoácidos o menos. La Alternativa 1104 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1102, en la que el péptido aislado consiste en la fórmula $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}X_{16}X_{17}$. La Alternativa 1105 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1104, en la que el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2). La Alternativa 1106 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1077-1104, en la que el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586). La Alternativa 1107 incluye una composición que comprende: un péptido sintético aislado que consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62); y una nanopartícula, en la que el péptido sintético aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1108 incluye la composición de la Alternativa 1107, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido, o un lípido. La Alternativa 1109 incluye la composición de la Alternativa 1107 o la Alternativa 1108, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN, o un hidrogel. La Alternativa 1110 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1109, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla, o cubierta. La Alternativa 1111 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1110, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1112 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1111, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o

estructura mesoporosa. La Alternativa 1113 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1112, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1114 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1113, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal. La Alternativa 1115 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1114, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1116 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1115, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1117 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1116, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1118 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1117, en las que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1119 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1118, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1120 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1118, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1121 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1120, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1122 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1121, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1123 incluye la composición de la Alternativa 1122, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula por al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1124 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1123, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1125 incluye la composición de la Alternativa 1124, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1126 incluye la composición de la Alternativa 1125, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1127 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1126, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1128 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1107-1127, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1129 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1128, en la que el péptido aislado comprende una modificación que comprende al menos uno de un aminoácido D, un grupo acetilo N-terminal, un grupo amida C-terminal, glicosilación, nitrosilación, carbonilación, oxidación, un modificador farmacocinético unido y un polietilenglicol unido o cualquier combinación de los mismos. La Alternativa 1130 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1129, en la que el péptido aislado activa una célula inmune. La Alternativa 1131 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1130, en la que el péptido aislado activa una célula inmune, si una disolución que comprende la célula inmune comprende un segundo péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, la secuencia VFDEFKPLVEEPQNLIK (SEQ ID NO: 185), o si un receptor LFA-1 de la célula inmune está unido al segundo péptido. La Alternativa 1132 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1131, en la que, si el péptido aislado se pone en contacto con un segundo péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, la secuencia de aminoácidos VFDEFKPLVEEPQNLIK (SEQ ID NO: 185), el péptido aislado se une específicamente al segundo péptido. La Alternativa 1133 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1132, en la que, si el péptido aislado se pone en contacto con una célula inmune que comprende un receptor LFA-1 y un segundo péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, la secuencia de aminoácidos VFDEFKPLVEEPQNLIK (SEQ ID NO: 185), el péptido aislado inhibe la unión del segundo péptido al receptor LFA-1. La Alternativa 1134 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1133, que comprende además un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La Alternativa 1135 incluye la composición de la Alternativa 1134, en la que el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable comprende una partícula degradable. La Alternativa 1136 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1135, en la que la composición comprende al menos aproximadamente 10 µg del péptido aislado. La Alternativa 1137 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1134-1136, que comprende un tampón seleccionado del grupo que consiste en: Trizma, Bicina, Tricina, MOPS, MOPSO, MOBS, Tris, Hepes, HEPBS, MES, fosfato, carbonato, acetato, citrato, glicolato, lactato, borato, ACES, ADA, tartrato, AMP, AMPD, AMPSO, BES, CABS, cacodilato, CHES, DIPSO, EPPS, etanolamina, glicina, HEPPSO, imidazol, ácido imidazol láctico, PIPES, SSC, SSPE, POPSO, TAPS, TABS, TAPSO y TES. La Alternativa 1138 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1137, en la que, si se pone en contacto con una célula cancerosa, la composición induce la citotoxicidad de la célula cancerosa. La Alternativa 1139 incluye la composición de la Alternativa 1038, en la que la célula cancerosa comprende una célula de cáncer de próstata. La Alternativa 1140 incluye la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1139, en la que la composición comprende un gel. La Alternativa 1141 incluye la composición de la Alternativa 1140, en la que la composición permanecerá en formato de gel durante al menos 72 horas en condiciones fisiológicas.

La Alternativa 1142 incluye un método que comprende administrar a un individuo que tiene un cáncer, y que necesita tratamiento para el mismo, una cantidad efectiva de la composición de cualquiera de las Alternativas 1001-1141, induciendo de esta manera al menos una de lo siguiente: (a) activación de una célula inmune; (b) inhibición de la unión de una albúmina dañada, un agregado de albúminas, un fragmento de albúmina, o un segundo péptido a un receptor

LFA-1 o receptor de IL-2, en el que el segundo péptido o fragmento de albúmina, si está presente, comprende, consiste en, o consiste esencialmente en, al menos una de las SEQ ID NO: 183-246; o (c) citotoxicidad para la célula tumoral. La Alternativa 1143 incluye el método de la Alternativa 1142, en el que se inducen (a) y (b). La Alternativa 1144 incluye el método de la Alternativa 1142, en el que se inducen (a), (b) y (c). La Alternativa 1145 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1144, en la que el individuo que tiene un cáncer tiene un tumor. La Alternativa 1146 incluye el método de la Alternativa 1145, en el que el tumor comprende al menos uno de un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma. La Alternativa 1147 incluye el método de la Alternativa 1146, en el que el tumor mamario comprende un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno). La Alternativa 1148 incluye el método de la Alternativa 1146, en la que el carcinoma mucinoso comprende un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias. La Alternativa 1149 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1148, en la que la administración induce además cambios regresivos en el cáncer. La Alternativa 1150 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1149, en la que la administración induce además la infiltración de células inmunes en el tumor. La Alternativa 1151 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1150, en la que la administración induce además la erradicación de las células del tumor. La Alternativa 1152 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1151, en la que la administración induce además la erradicación del tumor. La Alternativa 1153 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1152, en la que la composición se administra directamente al tumor en el sujeto. La Alternativa 1154 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1152, en la que la composición induce cambios regresivos en un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1155 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1145-1153, en la que la composición induce la erradicación de un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1156 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1154-1155, en la que el tumor al que no se administró la composición comprende un tumor contralateral o metastásico diferente de un tumor al que se administra directamente la composición. La Alternativa 1157 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1156, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende no más de 100 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1158 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1157, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1159 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1156, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1160 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1159, en la que el receptor LFA-1 está disponible para estimulación después de la inhibición de la unión de la albúmina, el fragmento de albúmina, o el segundo péptido. La Alternativa 1161 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1160, en la que la célula inmune se estimula después de la inhibición de la unión de la albúmina, fragmento de albúmina, o el segundo péptido. La Alternativa 1162 incluye el método de la Alternativa 1161, en la que la célula inmune es estimulada por un segundo agente terapéutico. La Alternativa 1163 incluye el método de la Alternativa 1162, en la que el segundo agente terapéutico se administra concurrentemente con la composición. La Alternativa 1164 incluye el método de la Alternativa 1162, en la que la composición comprende el segundo agente terapéutico. La Alternativa 1165 incluye el método de la Alternativa 1162, en la que el segundo agente terapéutico se administra antes de administrar la composición. La Alternativa 1166 incluye el método de la Alternativa 1162, en la que el segundo agente terapéutico se administra después de administrar la composición. La Alternativa 1167 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1166, en la que el péptido de la composición se administra al individuo a una dosis de al menos aproximadamente 0,1 mg/kg. La Alternativa 1168 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1167, en la que el péptido de la composición se administra en al menos una primera administración y una segunda administración al menos cinco días después de la primera administración. La Alternativa 1169 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1168, en la que el péptido se administra a un tejido en aproximadamente 10 cm de un tumor del cáncer. La Alternativa 1170 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1169, en la que el péptido se administra peritumoralmente a un tumor del cáncer. La Alternativa 1171 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1170, en la que el cáncer comprende al menos uno de cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, melanoma maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma), carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer bronquial, o cáncer de células hematopoyéticas. La Alternativa 1172 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1142-1171, en la que el individuo comprende suero que comprende una albúmina dañada, un agregado de albúminas, un fragmento de albúmina, o un segundo péptido, en el que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende al menos una de las SEQ ID NO: 183-246. La Alternativa 1173 incluye el método de la Alternativa 1172, en la que el segundo péptido o fragmento de albúmina comprende la secuencia de aminoácidos VFDEFKPLVEEPQNLIK (SEQ ID NO: 185). La Alternativa 1174 incluye el método de la Alternativa 1172, en la que el segundo péptido o fragmento de albúmina comprende no más de 100 residuos de aminoácidos.

La Alternativa 1175 incluye un método para activar una célula inmune en un paciente con cáncer, comprendiendo el método poner en contacto la célula inmune con una composición que comprende: un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62), en la que el péptido consiste en aproximadamente seis a treinta aminoácidos; y una nanopartícula, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula. La Alternativa 1176 incluye el método de la Alternativa 1175, en la que el paciente con cáncer tiene un tumor. La Alternativa 1177 incluye el método de la Alternativa 1176, en la que el tumor comprende al menos uno de un tumor de próstata, un

melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma. La Alternativa 1178 incluye el método de la Alternativa 1177, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno). La Alternativa 1179 incluye el método de la Alternativa 1177, en la que el carcinoma mucinoso comprende un carcinoma mucinoso de glándulas mamarias. La Alternativa 1180 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-0179, en la que el contacto induce además cambios regresivos en el cáncer. La Alternativa 1181 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1180, en la que el contacto induce además la infiltración de células inmunes en el tumor. La Alternativa 1182 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1181, en la que el contacto induce además la erradicación de las células del tumor. La Alternativa 1183 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1182, en la que el contacto induce además la erradicación del tumor. La Alternativa 1184 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1183, en la que la composición se administra directamente al tumor en el paciente con cáncer. La Alternativa 1185 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1184, en la que la composición induce cambios regresivos en un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1186 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1185, en la que la composición induce la erradicación de un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1187 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1186, en la que el tumor al que no se administra directamente la composición comprende un tumor contralateral o metastásico diferente de un tumor al que se administra directamente la composición. La Alternativa 1188 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1187, en la que la nanopartícula comprende al menos uno de: un polímero, un dendrímero, un punto cuántico, una nanopartícula de oro, una nanopartícula de sílice, una partícula magnética, un material a base de carbono, un carbohidrato, un ácido nucleico, un polipéptido, o un lípido. La Alternativa 1189 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1188, en la que la nanopartícula comprende un polímero que comprende al menos uno de PLGA, glicerol, quitosán, ADN, o un hidrogel. La Alternativa 1190 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1189, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de oro que comprende al menos una de una esfera, varilla, o cubierta. La Alternativa 1191 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1190, en la que la nanopartícula comprende un dendrímero que comprende PAMAM. La Alternativa 1192 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1191, en la que la nanopartícula comprende una nanopartícula de sílice que comprende al menos una de una esfera, cubierta, o estructura mesoporosa. La Alternativa 1193 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1192, en la que la nanopartícula comprende un punto cuántico que comprende al menos uno de CdSe, CuInSe, o CdTe. La Alternativa 1194 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1193, en la que la nanopartícula comprende una partícula magnética que comprende al menos uno de óxido de hierro, material a base de cobalto, una esfera magnética, un agregado en dextrano o sílice, o una perla Dynal. La Alternativa 1195 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1194, en la que la nanopartícula comprende un material magnético que comprende un material a base de carbono que comprende al menos uno de un nanotubo de carbono, buckminsterfullereno, o grafeno. La Alternativa 1196 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1195, en la que la nanopartícula comprende un polipéptido que comprende una albúmina o un fragmento de albúmina. La Alternativa 1197 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1196, en la que la nanopartícula comprende un lípido que comprende una cápsula lipídica o liposoma. La Alternativa 1198 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1197, en la que la nanopartícula está PEGilada. La Alternativa 1199 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1198, en la que la nanopartícula comprende una partícula no degradable. La Alternativa 1200 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1199, en la que la nanopartícula comprende una partícula degradable. La Alternativa 1201 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1200, en la que la nanopartícula comprende una estructura seleccionada del grupo que consiste en: una esfera, una varilla, una cubierta, una estructura mesoporosa, una perla, un hidrogel, un agregado, un fullereno, una jaula, una nanojaula porosa, una cápside viral, un fragmento de cápside viral, o una cápsula lipídica. La Alternativa 1202 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1201, en la que el péptido aislado se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula. La Alternativa 1203 incluye el método de la Alternativa 1202, en la que la nanopartícula se inmoviliza de forma no covalente en la nanopartícula por al menos una de una interacción de van der Waals, interacción estérica, interacción de enlace de hidrógeno, interacción hidrófoba o interacción electrostática. La Alternativa 1204 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1203, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula de forma covalente. La Alternativa 1205 incluye el método de la Alternativa 1204, en la que el péptido aislado se inmoviliza en la nanopartícula mediante un conector escindible o un conector no escindible. La Alternativa 1206 incluye el método de la Alternativa 1205, en la que el conector escindible comprende uno de un conector lábil a ácido, un sitio diana de metaloproteinasa de matriz, o un sitio diana de catepsina. La Alternativa 1207 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1206, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de al menos 10 nm. La Alternativa 1208 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1207, en la que la nanopartícula tiene un diámetro de no más de 5.000 nm. La Alternativa 1209 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1208, en la que el péptido aislado comprende no más de 16 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1210 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1209, en la que el péptido aislado comprende no más de 8 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1211 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1210, en la que el péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62). La Alternativa 1212 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1175-1211, en la que el contacto de la célula inmune con la composición inhibe la unión de una albúmina dañada, un agregado de albúminas, un fragmento de albúmina, o un segundo péptido a un receptor LFA-1, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido

comprende al menos una de las SEQ ID NO: 183-246. La Alternativa 1213 incluye el método de la Alternativa 1212, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende no más de 100 aminoácidos. La Alternativa 1214 incluye el método de la Alternativa 1212 o 1213, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1215 incluye el método de la Alternativa 1214, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1216 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1212-1215, en la que el receptor LFA-1 está disponible para la estimulación después de la inhibición de la unión de la albúmina, el fragmento de albúmina o el segundo péptido. La Alternativa 1217 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1215-1216, en la que el receptor LFA-1 se estimula después de la inhibición de la unión de la albúmina, el fragmento de albúmina, o el segundo péptido. La Alternativa 1218 incluye el método de la Alternativa 1217, en la que las células inmunes son estimuladas por un segundo agente terapéutico. La Alternativa 1219 incluye el método de la Alternativa 1218, en la que el segundo agente terapéutico se administra concurrentemente con la composición. La Alternativa 1220 incluye el método de la Alternativa 1218, en la que la composición comprende el segundo agente terapéutico. La Alternativa 1221 incluye el método de la Alternativa 1218, en la que el segundo agente terapéutico se administra antes de administrar la composición. La Alternativa 1222 incluye el método de la Alternativa 1218, en la que el segundo agente terapéutico se administra después de administrar la composición.

La Alternativa 1223 incluye un método para unir células cancerosas con un péptido, comprendiendo el método: poner en contacto una célula cancerosa con la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1141; y detectar la unión de dicho péptido a dicha célula cancerosa. La Alternativa 1224 incluye el método de la Alternativa 1223, en la que el péptido comprende un resto detectable. La Alternativa 1225 incluye el método de la Alternativa 1224, en la que el resto detectable comprende un marcador biotinilado, un marcador radiactivo, un marcador fluorescente, una enzima, o un marcador de oro coloidal. La Alternativa 1226 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1 1123-1225, en la que la célula cancerosa es una célula de cáncer colorrectal, una célula de cáncer renal, una célula de cáncer de mama, una célula de cáncer de piel, una célula de cáncer de ovario, una célula de cáncer de próstata, una célula de cáncer de páncreas, una célula de cáncer de pulmón, una célula de melanoma maligno, una célula de cáncer de pulmón de células pequeñas, una célula de cáncer de pulmón no pequeño (adenocarcinoma), una célula de carcinoma de células escamosas, una célula de cáncer de vejiga, una célula de osteosarcoma, una célula de cáncer bronquial, o una célula de cáncer de células hematopoyéticas. La Alternativa 1227 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1223-1226, en la que la célula cancerosa comprende una célula de tumor de próstata, una célula de melanoma, una célula de cáncer de colon, una célula de carcinoma de pulmón, una célula de carcinoma de glándulas apocrinas, una célula de tumor de testículo, una célula de tumor de mastocitos, una célula de tumor mamario, una célula de carcinoma mucinoso, o una célula de histicitoma. La Alternativa 1228 incluye el método de la Alternativa 1227, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno). La Alternativa 1229 incluye el método de la Alternativa 1227, en la que el carcinoma mucinoso comprende un carcinoma mucinoso de glándula mamaria. La Alternativa 1230 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1223-1229, en la que dicho péptido comprende un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

La Alternativa 1231 incluye un método para mejorar la inmunosupresión en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad efectiva de la composición de cualquiera de las Alternativas 1001-10141, induciendo de esta manera al menos uno de los siguientes: (a) activación de una célula inmune; o (b) inhibición de la unión de una albúmina dañada, un agregado de albúminas, un fragmento de albúmina, o un segundo péptido a un receptor LFA-1, en la que el segundo péptido o fragmento de albúmina, si está presente, comprende al menos una de las SEQ ID NO: 183-246. La Alternativa 1232 incluye el método de la Alternativa 1231, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende no más de 100 residuos de aminoácidos. La Alternativa 1233 incluye el método de la Alternativa 1231 o 1232, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido comprende la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1234 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1231-1233, en la que el fragmento de albúmina o el segundo péptido consiste en, o consiste esencialmente en, la SEQ ID NO: 185. La Alternativa 1235 incluye el método de una cualquiera de las Alternativas 1231-1234, en la que el receptor LFA-1 está disponible para la estimulación después de la inhibición de la unión de la albúmina, el fragmento de albúmina, o el segundo péptido. La Alternativa 1236 incluye un kit que comprende: la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1141; y un resto detectable. La Alternativa 1237 incluye un kit de la Alternativa 1236, en la que el resto detectable comprende un marcador biotinilado, un marcador radiactivo, un marcador fluorescente, una enzima, o un marcador de oro coloidal. La Alternativa 1238 incluye el uso de la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1141 para el tratamiento del cáncer.

La Alternativa 1238 incluye el uso de la composición de una cualquiera de las Alternativas 1001-1141 para estimular una célula inmune en un paciente con cáncer. La Alternativa 1240 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1239, en la que el cáncer comprende al menos uno de cáncer colorrectal, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de pulmón, melanoma, melanoma maligno, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón no pequeño (adenocarcinoma), carcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer bronquial, cáncer de células hematopoyéticas, tumor mamario, carcinoma mucinoso, o histicitoma. La Alternativa 1241 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1240, en la que el cáncer comprende un tumor que comprende al menos uno de un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor

de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma. La Alternativa 1242 incluye el uso de la Alternativa 1241, en la que el tumor mamario comprende un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, o el tumor mamario comprende un tumor mamario mixto (por ejemplo, un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno). La Alternativa 1243 incluye el uso de la Alternativa 1241, en la que el carcinoma mucinoso comprende un carcinoma mucinoso de glándula mamaria. La Alternativa 1244 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1243, en la que la composición es además para su uso en la inducción de cambios regresivos en el cáncer. La Alternativa 1245 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1244, en la que la composición es además para su uso en la inducción de la infiltración de células inmunes en un tumor del cáncer. La Alternativa 1246 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1245, en la que la composición es además para su uso en la erradicación de células de un tumor del cáncer. La Alternativa 1247 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1246, en la que la composición es además para su uso en la erradicación de un tumor del cáncer. La Alternativa 1248 incluye el uso de cualquiera de las Alternativas 1238-1247, en la que la composición es para administración directamente a un tumor en un paciente con cáncer. La Alternativa 1249 incluye el uso de una cualquiera de las Alternativas 1238-1248, en la que la composición es para su uso en la inducción de cambios regresivos en un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1250 incluye el uso de una cualquiera de las Alternativas 1238-1249, en la que la composición es para su uso en la erradicación de un tumor al que la composición no se administra directamente. La Alternativa 1251 incluye el uso de una cualquiera de las Alternativas 1238-1250, en la que la composición es para su uso en la administración directa a un primer tumor, y además para su uso en la inducción de cambios regresivos en un segundo tumor al que no se administró la composición. La Alternativa 1252 incluye el uso de la Alternativa 1251, en la que el segundo tumor comprende un tumor contralateral o metastásico diferente del primer tumor.

Información de soporte adicional

Hemos observado anteriormente que las neoestructuras inmunorreguladoras de la albúmina se pueden generar mediante fragmentación proteolítica (véase WO03099312A1) o desnaturalización (véase WO06043891A1). Además de esta observación, sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que las células tumorales bajo estrés pueden tener la capacidad de captar albúmina a través de los endosomas con el fin de incrementar su aporte energético y también aportarles aminoácidos.

Se contempla que las composiciones que comprenden inhibidores inmunorreguladores según algunas realizaciones de la presente memoria pueden administrarse a sujetos con cánceres, especialmente tumores, y pueden facilitar una respuesta inmune (por ejemplo, permitiendo o aumentando) frente al cáncer y/o el tumor. Sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que algunos inmunomoduladores, por ejemplo, inhibidores inmunorreguladores, según algunas realizaciones de la presente memoria pueden facilitar una respuesta inmune frente al cáncer y/o tumores mediante dos modos de acción: (1) contrarrestar las estructuras de P3028, por ejemplo, uniendo y/o desplazando P3028 con el fin de eliminar la inhibición mediada por P3028 de receptores de células inmunes tales como el receptor LFA-1 y/o el receptor de IL-2; y (2) actividad inmunoestimuladora del propio inhibidor inmunorregulador. Por ejemplo, se ha observado que P28R presenta ambos modos de acción.

Como tal, en algunos ejemplos, se proporciona una composición que comprende un péptido de la **SEQ ID NO: 2**, **SEQ ID NO: 62**, **SEQ ID NO: 584**, un péptido enumerado en la **Tabla 5.4**, o un péptido P28R o núcleo de P28 modificado que comprende una o más modificaciones enumeradas en la **Tabla 5.3** o **Tabla 13**. Opcionalmente, el péptido se inmoviliza en una nanopartícula como se describe en la presente memoria. Opcionalmente, la composición tiene efectos para contrarrestar las estructuras de P3028 y la actividad inmunoestimuladora. Opcionalmente, la composición tiene efectos para contrarrestar las estructuras de P3028, pero no tiene actividad inmunoestimuladora directa. Opcionalmente, la composición se administra a, o se usa para administrar a, un sujeto que padece de un cáncer y/o un tumor, por ejemplo, un tumor de próstata, un melanoma, un cáncer de colon, un carcinoma de pulmón, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario (p. ej., un tumor mamario benigno o un tumor mamario maligno, por ejemplo, un tumor mamario mixto tal como un tumor mamario mixto benigno o un tumor mamario mixto maligno), un carcinoma mucinoso (p. ej., un carcinoma mucinoso de glándula mamaria), o un histicitoma y/o células cancerosas asociadas al mismo. Opcionalmente, la composición se administra directamente a las células cancerosas/tumor, por ejemplo, mediante inyección intratumoral, implante de una cápsula o infusor que comprende la composición, o tópicamente. Opcionalmente, la administración de la composición indujo la infiltración de células inmunes en el tumor, por ejemplo, la infiltración de células inflamatorias CD45+ y/o células NK CD56+ NCR1+. Opcionalmente, si la composición se administra directamente a las células cancerosas y/o al tumor, la composición además induce la infiltración de células inmunes en al menos un tumor adicional del sujeto, por ejemplo, un tumor contralateral y/o células cancerosas en localizaciones que son diferentes o remotas del sitio de administración.

Como se describe en la **Tabla 14**, sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que la integrina Beta2, LFA-1, puede estar implicada en múltiples funciones inmunes.

Tabla 14: Implicación de la integrina Beta2, LFA-1, en múltiples funciones inmunes

Función	Comentarios	Ref, p. ej.,
Equilibrio Th1-Th2	La inmunoestimulación sin función LFA-1 produce polarización hacia Th2 y razonablemente también polarización hacia macrófagos M2	Smits et al. J Immunol. 2002 feb 15; 168(4): 1710-6; Salomon et al., J Immunol. 1998 nov 15;161(10):5138-42; Varga et al., J Invest Dermatol. 2010; 130(4): 1005-12.
Inicio de una respuesta inmune	LFA-1 desempeña un papel fundamental en la sinapsis inmune entre las células presentadoras de antígeno y las células T	Jo et al., J Cell Biochem. 2010;111(5):1125-37; Zheng et al., J Biol Chem. 2009;284(32):21280-7; Graf et al., J Immunol. 2007; 179(3): 1616-24.; Marwali et al., J Immunol. 2004; 173(5):2960-7.
Reclutamiento de células inflamatorias en tumores	La unión de LFA-1 a ICAM-1 en el endotelio vascular es un requisito previo para la transmigración de las células inflamatorias en tejidos/tumores.	Shulman et al., Immunity. 2009; 30(3):384-96; Borthwick et al., Clin Exp Immunol. 2003; 134(2):246-52; Ding et al., J Leukoc Biol. 2001; 69(3):458-66.
Migración celular	La migración de las células inflamatorias depende de la función de las moléculas de adhesión, LFA-1 desempeña un papel importante en este contexto.	Verma et al., J Cell Physiol. 2011; 226(6): 1489-98; Smith et al., Immunol Rev. 2007; 218:135-46.
Actividad citotóxica de células T y células NK	Se requiere LFA-1 para la unión de las células efectoras a las células diana con el fin de conseguir la lisis de las células tumorales	Perez et al., Blood. 2004; 104(4): 1083-93; Suttman et al., Urol Res. 2002;30(4):233-9.; Luo et al., J Hepatol. 1999; 31(1):110-6.

La **Tabla 15**, a continuación, resume las características de los péptidos modificados según algunos ejemplos de la presente memoria, por ejemplo, modificaciones de P28R. Las "posiciones cambiadas" indicadas son con referencia a P28R (**SEQ ID NO: 2**).

Tabla 15: Características de los péptidos modificados

Designación del péptido (véase, p. ej., la Figura 41A)	Posición cambiada	Designación del péptido (véase, p. ej., la Figura 41B)	Posición cambiada
30677	F13 --- M13	30684	K2 --- S2
30678	S11 --- Q11	30685	E15 --- F15
30680	F6 --- V6	31135	K9 --- Y9
	F7 --- M7	31136	K9 --- N9
	S11 --- Q11	31138	K9 --- D9
	F13M13		

Resumen de la información de apoyo adicional

Se han tratado cinco tumores espontáneos intratumoralmente con P28R según algunas realizaciones de la presente memoria. En todos ellos, se observó un fuerte infiltrado inflamatorio, caracterizado principalmente por células CD45+ y células NK teñidas por anticuerpos dirigidos frente a CD56 y NCR1. Se encontraron cambios regresivos tumorales extensos en tres de estos y en uno, el carcinoma de glándulas apocrinas, con nódulos tumorales gruesos, se observaron cambios regresivos al menos en lesiones delgadas y en la periferia de los nódulos tumorales. Sin embargo, los nódulos tumorales gruesos estaban fuertemente infiltrados por células NK. De forma interesante, en un tumor de mama con metástasis regionales, estas lesiones también estaban fuertemente infiltradas por células inflamatorias y mostraban cambios regresivos tumorales extensos. Se inyectó a dos tumores el vehículo, en uno de estos, un tumor de mama, se encontró un infiltrado inflamatorio espontáneo. El otro, un tumor de testículo, no mostró ninguna reacción inflamatoria.

Hasta ahora, nueve perros han sido tratados con P28R según algunas realizaciones de la presente memoria, 4 en el estudio toxicológico (CiToxLab, Dinamarca) con 200 nM administrado en 1 mL subcutáneamente y 5 perros en el

estudio de tratamiento reportado aquí con 40 nM en 200 microlitros intratumoralmente. Ninguno de estos perros mostró ningún efecto secundario sistémico.

Se proporciona una clase de sustancias inmunorreguladoras según algunos ejemplos de la presente memoria.

Se ha identificado un mecanismo general, mediante el cual se produce esta clase de fragmentos inmunorreguladores, según algunos ejemplos de la presente memoria.

La actividad proteolítica aumentada o la capacidad aumentada para desnaturalizar proteínas en tumores malignos genera neoestructuras de proteínas séricas que ocurren normalmente, tales como albúmina e inmunoglobulina, según algunos ejemplos de la presente memoria.

Se han encontrado neoestructuras con actividad inmunorreguladora tanto estimuladora como inhibidora según algunos ejemplos de la presente memoria.

Esta clase de sustancias inmunomoduladoras según algunos ejemplos de la presente memoria pueden comprender dianas para la inmunomodulación en el cáncer y enfermedades inflamatorias.

Se desarrolló un potente péptido inhibidor, P3028, que bloquea la respuesta proliferativa a IL-2, citotoxicidad de células NK, estimulación del receptor de células T, diseminación de leucocitos y migración de linfocitos, según algunos ejemplos de la presente memoria.

La estructura de P3028 se ha caracterizado según algunos ejemplos de la presente memoria.

P3028 se une a LFA-1 y CD25 según algunos ejemplos de la presente memoria.

Los anticuerpos purificados por afinidad para P3028 según algunos ejemplos de la presente memoria revierten la respuesta proliferativa suprimida a IL-2 en un modelo de cultivo donde se ha mostrado que la respuesta a IL-2 se correlaciona con la supervivencia global.

Se ha desarrollado un péptido inhibidor inmunorregulador de bajo peso molecular de P3028, P28R, según algunos ejemplos de la presente memoria.

Se demostró la capacidad del péptido inhibidor inmunorregulador P28R de P3028 para revertir la proliferación suprimida de las PBMC inducida por IL-2 de pacientes con cáncer según algunos ejemplos de la presente memoria.

La distribución de P3028 y la unión de P28R en tejido tumoral se han estudiado según algunos ejemplos de la presente memoria.

La capacidad de P28R para desbloquear LFA-1 se demostró según algunos ejemplos de la presente memoria.

El P28R tiene una fuerte actividad inmunoestimuladora según algunos ejemplos de la presente memoria como se muestra, por ejemplo, en un modelo humano ex vivo.

La administración *in vivo* de P28R intratumoralmente en modelos de ratones inmunocompetentes incita una reacción inflamatoria extensa que da como resultado la erradicación de las células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria.

La administración *in vivo* de P28R subcutáneamente en modelos de ratones inmunocompetentes incita una reacción inflamatoria extensa que da como resultado la erradicación de las células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria.

La administración *in vivo* de P28R intratumoralmente en tumores espontáneos en perros incita una reacción inflamatoria extensa que da como resultado la erradicación de las células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria.

La administración sistémica, SC, de P28R, según algunos ejemplos de la presente memoria, es tan eficiente como la administración intratumoral.

Materiales y métodos

Excepto cuando se afirme otra cosa, los siguientes materiales y/o métodos se usaron según fuera apropiado en los Ejemplos proporcionados a continuación.

Suero humano

Se recogió suero humano en tubos de recogida de suero sin aditivos (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) al mismo tiempo que las muestras de sangre para el aislamiento de las PBMC. Los sueros se inactivaron por calor a 56 ºC durante 30 minutos.

Aislamiento de las PBMC

Para aislar las PBMC, se extrajo sangre venosa de voluntarios sanos o de pacientes con cáncer en tubos de vidrio al vacío con una disolución de citrato de dextrosa ácida A como anticoagulante (Vacutainer, Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). Los eritrocitos se eliminaron por sedimentación en disolución al 2 % de dextrano T500 (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) en NaCl al 0,9 % (esta etapa se omitió para los cultivos con estimulación con PHA - véase más adelante). Las PBMC se aislaron entonces mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Uppsala, Suecia), después de lo cual las células se lavaron dos veces en RPMI 1640 con modificación de Dutch (Gibco, InVitrogen AB, Estocolmo, Suecia) con albúmina sérica humana (HSA) al 2 % (Pharmacia & Upjohn, Estocolmo, Suecia) (RPMI/HSA al 2 %). Para los cultivos celulares con estimulación con PHA, las PBMC se lavaron en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS) con plasma autólogo al 10 % en lugar de RPMI/HSA al 2%. La viabilidad celular se evaluó por exclusión de Azul de Tripán al 0,05 % y fue siempre superior al 95 %. La suspensión celular se tiñó con disolución de Türk y se contó el número de linfocitos y monocitos en la preparación de las PBMC en un hemocitómetro. Las PBMC se suspendieron en RPMI/HSA al 2 % y la concentración de células se ajustó a 5 x 105 linfocitos/ml.

Proliferación inducida por IL-2 de PBMC en placas de cultivo recubiertas y no recubiertas

Recubrimiento previo de placas de cultivo con HSA y HSA/IgG. Se recubrieron previamente placas de cultivo de tejido de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, Corning Inc. NY, EE. UU.) con HSA solamente o HSA e IgG humana combinada para inyección intravenosa (Gammagard, Baxter AS, DK). Se diluyó HSA en RPMI1640 sin suplementos hasta una concentración de 10 mg/ml. En algunos experimentos, se mezcló 1 mg/ml de IgG en una disolución de 9 mg/ml de HSA en RPMI (HSA/IgG). A continuación, se añadieron 200 µl de HSA o HSA/IgG a cada pocillo de la placa. Las placas se incubaron a 4 ºC durante 30 minutos, tras lo cual los pocillos se lavaron dos veces con 200 µl de RPMI1640. Las placas recubiertas se usaron inmediatamente.

Se añadieron 100 µl de RPMI1640 suplementado con 200 UI/ml de penicilina, 200 µl/ml de estreptomicina, L-glutamina 4 mM (todos de Sigma Chemical Co. MO, EE. UU.) y suero humano inactivado por calor al 20 % (autólogo o de pacientes con cáncer) a placas de microtitulación de cultivo de tejidos no recubiertas, recubiertas con HSA o HSA/IgG. Las PBMC, aisladas de individuos sanos o pacientes con carcinoma metastásico de células renales, se diluyeron en RPMI/HSA al 2 % a una concentración de 5 x 10^5/ml y se añadieron 100 µl a los pocillos de microtitulación. Se añadió interleuquina-2 (IL-2, Proleukin, Chiron, NL), a una concentración final de 120 UI/pocillo, a algunos pocillos. Las células se cultivaron durante 7 días en una atmósfera humidificada de CO2 al 5 % a 37 °C. La proliferación se ensayó por la incorporación de 1,6 µCi/pocillo de [^{3}H]-timidina (Amersham Int., Reino Unido) durante las últimas 18 hrs. Para los cálculos se usaron valores medios de dpm (desintegraciones por minuto) de triplicados.

La interleuquina-2 (IL-2) indujo la proliferación de las PBMC en presencia de péptidos de albúmina

Se prepararon cultivos para la proliferación inducida por IL-2 con PBMC de donantes sanos y suero autólogo como se ha descrito anteriormente, con la excepción de que las PBMC se preincubaron primero durante 30 min a temperatura ambiente con los péptidos de albúmina indicados, a una concentración de 10 µg/ml.

La interleuquina-2 (IL-2) indujo la proliferación de las PBMC en presencia de péptidos de albúmina en placas de cultivo de tejidos recubiertas y no recubiertas

Se recubrieron previamente placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, Corning Inc. NY, EE. UU.) con HSA solamente o HSA e IgG combinadas humanas para inyección intravenosa (Gammagard, Baxter AS, DK) como sigue; se diluyó HSA en RPMI1640 sin suplementos hasta una concentración de 10 mg/ml. También se preparó una mezcla de 1 mg/ml de IgG en una disolución de 9 mg/ml de HSA en RPMI (HSA/IgG). A continuación, se añadieron 200 µl de HSA o HSA/IgG a cada pocillo de la placa. Las placas se incubaron a 4 ºC durante 30 minutos, después de lo cual los pocillos se lavaron dos veces con 200 µl de RPMI1640. Las placas recubiertas se usaron inmediatamente. Se añadieron 100 µl de RPMI1640 suplementado con 200 UI/ml de penicilina, 200 µl/ml de estreptomicina, L-glutamina 4 mM (todos de Sigma Chemical Co. MO, EE. UU.) y suero humano inactivado por calor al 20 % (autólogo) a los pocillos de microtitulación de cultivo de tejidos recubiertos con HSA o HSA/IgG. Las PBMC, aisladas de individuos sanos, se diluyeron en RPMI/HSA al 2 % y se añadieron péptidos directamente a la suspensión celular a una concentración de 10 µg/ml. A continuación, se añadieron cien µl de esta suspensión celular (5 x 10^4 linfocitos) por pocillo, proporcionando una concentración final de 5 (µg/ml de péptido por pocillo. Se añadió a los pocillos IL-2 (Proleukin, Chiron, NL), a una concentración final de 120 UI/pocillo. Las células se cultivaron durante 7 días en una atmósfera humidificada de CO2 al 5 % a 37 °C. La proliferación se ensayó por la incorporación de 1,6 µCi/pocillo de [^{3}H]-timidina (Amersham Int., Reino Unido) durante las últimas 18 hrs. Para los cálculos se usaron valores medios de dpm (desintegraciones por minuto) de triplicados.

Péptidos de albúmina

Los péptidos de albúmina sintéticos se prepararon a medida por CSBio Co, Menlo Park, CA. Los péptidos tenían una pureza > 95 % según se confirmó por HPLC. Los péptidos se mantuvieron liofilizados a menos 20 ºC. Los péptidos se reconstituyeron en H2O estéril (Sigma) para su uso en ELISA o en RPMI1640 (GIBCO) para su uso en experimentos

de cultivo celular. Los péptidos se esterilizaron por filtración a través de un filtro de jeringa de 0,22 µm (Millipore Co) antes de su uso en los experimentos de cultivo celular.

ELISA para la detección de anticuerpos murinos que se unen a la albúmina humana

Se recubrieron pocillos duplicados en placas de microtitulación de alta unión (Costar 2592, Corning Inc, NY, EE. UU.) con 100 µl de dHSA diluida en PBS a diversas concentraciones o, alternativamente, muestra de albúmina de control a las mismas concentraciones. Las placas se incubaron a temperatura ambiente toda la noche. Los pocillos se lavaron entonces con tampón de lavado que consistía en Tween-20 al 0,05 % en PBS (Sigma) seguido de bloqueo durante 1 h a 25 °C con 200 µl de gelatina al 0,1 % preparada a partir de piel de bovino (Sigma) en PBS seguido de lavado en tampón de lavado. Cualquiera de los dos anticuerpos monoclonales murinos (IgG1) con especificidad para albúmina humana desnaturalizada (anti-dAbclh040801 o anti-dAlbclh040809) se añadió a 1 µg/ml en diluyente de reactivo de ELISA (gelatina al 0,01 % (Sigma) y Tween-20 al 0,05 % (Sigma) en disolución salina tamponada con Tris 20 mM (TBS, Sigma)). Los anticuerpos se incubaron durante 1,5 h a 25 °C seguido de lavado. Se añadió Envision-HRP (DakoCytomation Norden A/S, Glostrup, Dinamarca) diluido 1/5 a 1/10 en diluyente de reactivo de ELISA y se incubó durante 30 min a 25 ºC seguido de lavado. Finalmente, se añadió una disolución de sustrato que consistía en H2O2 y tetrametilbencidina (R&D Systems Europe, Ltd, Abingdon, Reino Unido). La reacción se detuvo con H2SO4 1M y se midió la densidad óptica como absorbancia (Abs) a longitudes de onda dobles, 450 nm y 570 nm, con un lector de microplacas Multiscan EX (Labsystems).

ELISA con antisuero de conejo anti-3028

Se recubrieron los pocillos duplicados en placas de microtitulación de alta unión (Costar 2592, Corning Inc, NY, EE. UU.) con 100 µl de P3028 (10 ug/ml), HSA desnaturalizada (denHSA, 4,5 ug/ml) o muestra de HSA de control (4,5 ug/ml). Todo el reactivo de recubrimiento se diluyó en PBS y se incubó a temperatura ambiente toda la noche. Los pocillos se lavaron entonces con tampón de lavado que consistía en Tween-20 al 0,05 % en PBS (Sigma) seguido del bloqueo durante 1 hr a 25 °C con 200 µl de gelatina al 0,5 % preparada a partir de piel de bovino (Sigma) en PBS seguido de lavado en tampón de lavado. Se añadieron sueros preinmunes o sueros anti-3028 de conejo, diluidos 1/1.000.000 en diluyente de reactivo de ELISA (gelatina al 0,01 % y Tween-20 al 0,05 % en PBS), y se incubó durante 1 h a 25 °C seguido de lavado. Se añadió entonces IgG biotinilada de caballo anti-conejo/ratón (Vectastain ELITE, Vetor Laboratories Inc, CA, EE. UU.) diluida 1/5 en diluyente de reactivo de ELISA y las placas se incubaron durante 1 ha 25 ºC seguido de lavado. A continuación, se añadió estreptavidina conjugada con HRP (R&Dsystems Europe, Ltd, Reino Unido). Finalmente, después de lavar en tampón de lavado, se añadió una disolución de sustrato que consistía en H_2O_2 y tetrametilbencidina (R&D Systems). La reacción se detuvo con H_2SO_4 1M y la densidad óptica se midió como absorbancia (A) a longitudes de onda dobles, 450 nm y 570 nm, con un lector de microplacas Multiscan EX (Labsystems).

Consideraciones estadísticas

Las comparaciones de las medias de diferentes grupos de pacientes o diferentes ocasiones de ensayo se realizaron utilizando un ensayo t no apareado. El tiempo hasta la progresión y supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan-Meier y el ensayo de rango logarítmico.

Las comparaciones entre la respuesta proliferativa a PHA en diferentes grupos o en diferentes ocasiones de ensayo se realizaron en valores medios logaritmados de dpm de triplicados usando el ensayo t no apareado. Para la determinación del efecto de la adición de CHL sobre la respuesta proliferativa de las PBMC estimuladas con PHA, se calculó un índice de modulación (MI) según la siguiente fórmula: MI = log (dpm PHA + fármaco/dpm PHA).

Ejemplo 1: péptidos séricos con actividades inmunoinhibidoras

Identificación de péptidos inmunorreguladores

Se preparó una superficie celular artificial (ACS) biotinilando selectivamente las estructuras de la superficie celular de las PBMC y, después de lisar las células, uniendo las proteínas biotiniladas a las columnas de estreptavidina (véase el **Ejemplo 17** para una descripción más detallada de la ACS). La mezcla de péptidos obtenida después de la tripsinación fue adsorbida por ACS y los péptidos de unión se identificaron comparando las disoluciones de péptidos adsorbidos y no absorbidos usando la técnica de ms MALDI TOF. Tomando como base su grado de unión y su relación espacial con las estructuras inmunorreguladoras previamente identificadas, se seleccionaron cuatro nuevos péptidos para ser sintetizados e investigados para determinar su actividad inmunorreguladora, principalmente el efecto sobre la respuesta proliferativa a IL-2. Se encontró que uno de estos péptidos, P3028 (**SEQ ID NO: 185**) tenía múltiples actividades inmunoinhibidoras.

Expresión del epítopo de P3028 en tumores malignos

Se generaron anticuerpos policlonales de conejo frente a P3028 y se purificaron por afinidad (véase el **Ejemplo 9**). Para determinar la localización de P3028 en las células tumorales, se inmunotiñeron secciones de metástasis malignas usando los anticuerpos policlonales de conejo anti-P3028. Se prepararon secciones de tejido a partir de biopsias fijadas con formalina de pacientes con cáncer. Las secciones se desparafinaron y se bloquearon con suero humano

AB normal al 10 % en disolución salina equilibrada de Hank suplementada con Hepes 0,01 M (BSS, GIBCO BRL) durante una hora antes de la tinción. Las secciones se tiñeron entonces con 10 ug/ml de anti-P3028 de conejo purificado por afinidad diluido en BSS con suero AB al 2 % y 0,1 g/ml de saponina durante 30 min. Después de lavar en BSS con 0,1 g/ml de saponina, se añadió polímero de fosfatasa alcalina Ultravison One específico para Ig de ratón y conejo (Lab Vision Co., CA, EE. UU.). El polímero en exceso se lavó entonces de las secciones con BSS con 0,1 g/ml de saponina. El complejo polimérico unido se detectó mediante sustrato de fosfato de naftol y cromógeno Fast Red líquido (Lab Vision Corp.). Las secciones se contratiñeron con hematoxilina de Mayer y se montaron en Glycergel. Como se muestra en la **Figura 1**, las estructuras 1 a las que se unen los anticuerpos anti-P3028 se expresan ampliamente en tumores malignos humanos, p. ej., melanoma maligno, carcinoma de células renales y cáncer colorrectal.

Se realizó transferencia Western en extractos de metástasis de melanoma maligno para detectar la presencia de estructuras de P3028. La transferencia Western se realizó usando técnicas estándar, y las estructuras de P3028 se detectaron usando anticuerpos policlonales de conejo purificados por afinidad frente a P3028 (véase el **Ejemplo 9**). Se identificaron estructuras de P3028 en extractos tumorales de metástasis de melanoma maligno en los extractos de 7 de 7 metástasis de 4 pacientes que se cribaron (véase la Figura **2**). El péptido P3028 estaba presente en todos los pacientes. Además, la estructura de P3028 estaba presente en la albúmina de longitud completa. Además, esta estructura se encontró en moléculas más grandes. Estos resultados son compatibles con que la estructura de P3028 se genere no solo por la fragmentación proteolítica sino también por desnaturalización.

Existencia de estructuras de P3028 en suero

Las sustancias que exponen la estructura de P3028 se determinaron en suero humano usando anticuerpos purificados por afinidad en un ELISA en sándwich. Es decir, se confirmó la capacidad para detectar estructuras de P3028 en suero humano.

Se realizó un ELISA en sándwich para detectar la albúmina que expone el epítopo de P3028 en suero de la siguiente manera: un antisuero de conejo policlonal purificado por afinidad, específico para P3028 de la albúmina humana, se usa para recubrir micropocillos ELISA de alta unión a proteínas (anticuerpo de captura; véase el **Ejemplo 9**). A continuación, se añadió a los pocillos una disolución al 1 % de suero inactivado por calor (de un conjunto de suero de 5 muestras de control sanas, 1 muestra de suero de control sano y 2 sueros obtenidos de pacientes con cáncer), enriquecida con concentraciones crecientes de P3028. Después del lavado, se añadió un anticuerpo monoclonal de ratón anti-albúmina humana biotinilado y se detectó la cantidad de anticuerpo unido con estreptavidina conjugada con HRP y sustrato cromógeno TMB. (Un experimento representativo de dos se muestra en la **Figura 3**).

La cantidad de estructuras de P3028 se determinó como la cantidad de P3028, que inhibe el 50 % de la unión de las estructuras de P3028 en el suero al anticuerpo de captura (véase la **Figura 3**). Se determinó que la concentración en suero estaba en el rango de 1,2-1,6 µg/ml de equivalentes de P3028 en un combinado de suero de 5 muestras de control sanas, 1 muestra de suero de control sana y 2 sueros obtenidos de pacientes con cáncer. La cantidad de estas sustancias P3028 en suero puede ser considerablemente mayor ya que el peso molecular de la albúmina es aproximadamente 35 veces mayor que el de P3028. La reactividad específica de epítopo de las sustancias P3028 se determinó con precisión usando los métodos de este Ejemplo.

Ejemplo 2: Efecto de péptidos identificados con ACS sobre la proliferación inducida por IL-2

Modelo humano *ex vivo* para la inmunosupresión en pacientes con cáncer

La interleuquina-2 (IL-2) desempeña un papel importante en el inicio y activación de una respuesta inmune y su capacidad para inducir células asesinas activadas por linfoquinas (células LAK), proliferación de células T y citotoxicidad. Por consiguiente, se desarrolló un modelo humano *ex vivo* de estimulación de células inmunes con IL-2. Este modelo fue útil para estudiar los efectos de los moduladores del sistema inmune, tales como P3028, y los inhibidores del mismo.

El modelo incluía PBMC aisladas de muestras de sangre venosa de donantes de sangre sanos (muestras de control) o pacientes con cáncer. Cien pl de medio de cultivo (RPMI 1640 con modificación de Dutch (Gibco, InVitrogenAB, Estocolmo, Suecia) suplementado con 200 IV/ml de penicilina, 200 ug/ml de estreptomicina, L-glutamina 4 mM (todos de Sigma Chemical Co. MO, EE. UU.) y suero humano inactivado por calor al 20 %) se añadieron a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, Corning Inc. NY, EE. UU.). A continuación, se añadieron por pocillo cien ul de PBMC en RPMI/HSA al 2 % (5 x 104 linfocitos) seguido de IL-2 (Proleukin, Chiron, NL) a una concentración final de 120 UI/pocillo. En paralelo, se prepararon pocillos de muestra de control sin IL-2. Las células se cultivaron durante 7 días en una atmósfera humidificada con CO2 al 5 % a 37 °C. La proliferación celular se ensayó por la incorporación de 1,6 pCi/pocillo de [^{3}H]-timidina (Amersham Int., Reino Unido) durante las últimas 18-24 hrs. Para los cálculos se usaron valores medios de dpm (desintegraciones por minuto) de pocillos en triplicado.

Usando este modelo, se estudió la proliferación inducida por IL-2 por PBMC de muestras de control sanas y PBMC de pacientes con carcinoma de células renales (RCC) cultivadas en sueros autólogos al 10 %. Los resultados del estudio se muestran en la **Figura 4**. La proliferación inducida por IL-2 se redujo significativamente ($p < 0,0002$) para las PBMC cultivadas en suero de un paciente con carcinoma renal en comparación con una muestra de control sana.

Correlación entre la respuesta a IL-2 en el modelo *ex vivo* y la supervivencia global de los pacientes con carcinoma de células renales

Se demostró que la respuesta a IL-2 en este modelo se correlaciona con la supervivencia global de los pacientes con carcinoma de células renales. Los pacientes, incluidos en los análisis de supervivencia global según la respuesta proliferativa de las PBMC a la interleuquina-2, fueron diagnosticados de carcinoma de células renales metastásico sistémico. No habían sido tratados previamente ni se programaron para tratamiento con interleuquina-2 (Proleukin, Chiron, NL). Se tomaron muestras de sangre antes de iniciar el tratamiento. Las curvas de supervivencia se representaron gráficamente usando el método de Kaplan y Meier y se realizaron las comparaciones del tiempo hasta la progresión y supervivencia entre subgrupos usando el ensayo de rango logarítmico. Además, también se calculó la significancia en el pronóstico del nivel de producción de IL-6 estimulada por LPS usando la regresión de Cox.

La **Figura 5** ilustra un análisis de Kaplan Meyer de pacientes con carcinoma de células renales según la respuesta proliferativa a IL-2. Los pacientes se clasificaron como que tenían respuesta proliferativa de > 30.000 dpm 52, 15.000-30.000 dpm 54, o <15.000 dpm 56. Realizamos un análisis de rango logarítmico, y la supervivencia global de los pacientes se correlacionó con la respuesta proliferativa (p= 0,0042). Como se ilustra en la **Figura 5**, los pacientes con la menor proliferación de PBMC inducida por IL-2 en suero autólogo en el modelo 56 *ex vivo* también tuvieron el tiempo de supervivencia global más bajo. Por lo tanto, una tasa de proliferación baja indica una menor supervivencia.

Efecto de diferentes péptidos sobre la proliferación inducida por IL-2

El efecto de diferentes péptidos sobre la proliferación inducida por IL-2 se analizó en el modelo humano *ex vivo*, usando PBMC de muestras de control sanas. Las PBMC se cultivaron durante 7 días en presencia de IL-2 (20 U/ml) y los péptidos. También se realizó una muestra de control a la que no se añadió péptido ("Ninguno"). La proliferación se midió como incorporación de ^{3}H-timidina durante las 18 horas finales. Los péptidos incluyeron P3026 (**SEQ ID NO: 183**), P3027 (**SEQ ID NO: 184**), P3028 (**SEQ ID NO: 185**), y P3029 (**SEQ ID NO: 186**)**.** Uno de los péptidos, P3028, inhibió regularmente la proliferación inducida por IL-2 ($p < 0,0006$, en comparación con la muestra de control; $n = 17$), pero ninguno de los otros péptidos identificados por su unión a la superficie celular artificial tuvo actividad inhibidora (Para P3026, P3027, P3029 n= 4 o 5). La **Figura 6** ilustra el análisis del efecto de los cuatro péptidos diferentes.

También se observó la inhibición de la respuesta proliferativa a IL-2 por P3028 para las PBMC de pacientes con cáncer estudiadas en el modelo humano *ex vivo.* El modelo *ex vivo* de estimulación por IL-2 se constituyó usando las PBMC de un paciente con cáncer, y la estimulación por IL-2 se comparó en presencia y ausencia de P3028. Como se ilustra en la **Figura 7**, la actividad inhibidora de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 puede demostrarse también en cultivos con PBMC de pacientes con cáncer, incluso si la respuesta a IL-2 ya estaba suprimida (véase la **Figura 7**).

Ejemplo 3: Efecto de P3028 sobre la estimulación del receptor de las células T

Para examinar los efectos de P3028 sobre la estimulación del receptor de las células T, se proporcionó sangre para el aislamiento de PBMC a partir de muestras de control sanas en bolsas de transfusión de 50 ml con disolución A de citrato de dextrosa ácida. La sangre completa se diluyó 1:1 en PBS que contenía EDTA 2 mM. A continuación, las PBMC se aislaron mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-paque Plus (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Suecia), después de lo cual las células se lavaron primero en PBS con EDTA 2 mM y, en segundo lugar, en medio de cultivo de linfocitos. La viabilidad celular se evaluó por exclusión de Azul de Tripán al 0,02 % y fue siempre superior al 95 %. La suspensión celular se contó en un hemocitómetro. Las PBMC se suspendieron en el medio de cultivo sin suero y la concentración celular se ajustó a $1x10^{6}$ linfocitos/ml para los ensayos de proliferación y $6,4x10^{5}$ para los ensayos de migración, respectivamente. El medio de cultivo de linfocitos RPMI 1640 (Invitrogen, Suecia) se complementó con penicilina/estreptomicina al 1 % (Invitrogen, Suecia) y Gluta-Max 4 mM (Invitrogen, Suecia). Para la proliferación inducida por CD3, las placas se recubrieron con anticuerpos anti-CD3 humano purificados (BD Pharmingen, Suecia). Por lo tanto, se pipetearon 50 µl de disolución en PBS de 2,5 ug/ml de anticuerpo en cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Las células se cultivaron durante 4, 5 o 7 días en una atmósfera humidificada de CO2 al 5 % a 37 ºC. La proliferación celular se ensayó mediante el ensayo de actividad mitocondrial, ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® AQueous (MTS, Promega, Suecia) durante las últimas 4 horas. A cada pocillo, se añadieron 10 µl de la disolución de MTS y se midió después de 4 horas de incubación a 37 ºC. Los valores medidos del colorante de referencia se restaron de cada pocillo. Las disoluciones de péptidos se prepararon disolviendo los péptidos 3028, SCF28R, 28209 y SCF27 (Schafer-N, Copenhague, Dinamarca) en medio de linfocitos hasta una concentración de 25 µg/ml. La concentración final en los cultivos fue de 5 o 10 µg/ml.

Se estimularon células T en cultivos en placas recubiertas previamente con un anticuerpo monoclonal dirigido frente a CD3 y se determinó el número de células metabólicamente activas (es decir, proliferación celular) usando tinción MTS después de 3 a 7 días de cultivo. Se usó la detección de anticuerpo monoclonal de CD3 en fase sólida como una medición de la proliferación de las células T. La **Figura 8** ilustra el efecto de P3028 sobre la proliferación de linfocitos estimulada por TCR de las PBMC de cuatro personas sanas. Para cada persona, se midió la proliferación de los linfocitos en ausencia de estimulación 82, estimulación con IL-2 84, tratamiento con P3028 solo 86, y estimulación con IL-2 más P3028 88. Las barras del gráfico de barras de la **Figura 8** están en el mismo orden para cada persona.

Como puede observarse en la **Figura 8**, P3028 tuvo un efecto inhibidor en al menos tres de los cuatro experimentos ($p<0,001$). Es poco probable que la reducción de la tinción de MTS causada por P3028 se deba a un metabolismo celular reducido. Tomados en conjunto, los resultados de ambos modelos de proliferación de linfocitos, un metabolismo reducido debería reducir razonablemente los combinados de timidina endógena y, por lo tanto, dar como resultado una captación incrementada de timidina exógena/actividad específica de los combinados de timidina, que se registrarían entonces erróneamente como una proliferación aumentada. En realidad, la ^{3}H-TdR se redujo en estos experimentos, lo que indica inhibición de la proliferación.

Ejemplo 4: Efecto de P3028 sobre la citotoxicidad de las células NK

Se ensayó la actividad citotóxica de las células NK de células mononucleares sanguíneas de cuatro donantes sanos. Las células mononucleares se separaron mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-paque Plus (Pharmacia AB, Suecia) estándar de sangre heparinizada obtenida de donantes sanos. A continuación, se ensayó la actividad citotóxica de las células NK de las células mononucleares usando un kit comercial (NKTEST, Orpegen Pharma GmbH, Heidelberg, Alemania) siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, el kit contiene células diana sensibles a NK crioconservadas (K562) marcadas con un colorante de membrana fluorescente verde lipófilo, que permite la discriminación de células efectoras y diana. Después de la incubación con células efectoras, las células diana muertas se identifican mediante una tinción de ADN, que penetra y tiñe específicamente los núcleos de las células diana muertas. De esta forma, el porcentaje de dianas muertas se puede determinar mediante citometría de flujo. Las células mononucleares se preincubaron durante 30 min a 37 °C con los péptidos indicados (los péptidos se han descrito previamente) a 10 ug/ml. Después, se añadieron las células diana, proporcionando una relación efector:diana de 40:1, y la mezcla de células se incubó a 37 ºC durante 3-4 horas. Las muestras se analizaron en un FACSCalibur (BD Biosciences, San Jose, Calif.).

Las **Figuras 9A-B** ilustran el efecto de los péptidos de albúmina sobre la citotoxicidad de las células NK ($p = 0,015$, ensayo t pareado, valores logarítmicos de transformación normal). Como se muestra en la **Figura 9A-B**, la presencia de P3028 y, en menor grado, el péptido 3026, redujo el porcentaje de lisis específica de las células diana K562 por los cuatro donantes. No se observó inhibición en presencia de la muestra de control de péptido 3027 sin relación estructural con P3028. La inhibición de la citotoxicidad de las células NK, en este modelo, no se debió a un efecto de P3028 sobre la actividad de IL-2, ya que no se añadió IL-2 a los cultivos a corto plazo.

Ejemplo 5: Efecto de P3028 sobre la diseminación de leucocitos y la migración de células inmunes

En los sistemas inmunes que funcionan apropiadamente, las células inmunes se reclutan en los tejidos y migran dentro de los tejidos. Se investigó el efecto de P3028 en dos ensayos funcionales, la diseminación de leucocitos y la migración de células inmunes.

Diseminación de leucocitos

Para analizar el efecto de P3028 sobre la diseminación de leucocitos, se prepararon células de la capa leucoplaquetaria a partir de sangre heparinizada mediante sedimentación asistida por dextrano. A continuación, estas células se lavaron dos veces en PBS y se transfirieron a portaobjetos lavados en etanol al 70 % y al 96 %. La suspensión celular se dejó caer sobre los portaobjetos y se incubó durante 15 min en una cámara húmeda con o sin P3028, 10 µg/ml, la disolución se drenó cuidadosamente, los portaobjetos se secaron al aire y se tiñeron en May Grünewals Giemsa durante 1 minuto. Como se muestra en la **Figura 10A**, las células se adhirieron fuertemente a la superficie del vidrio y se diseminaron. El pretratamiento de estas células con P3028 inhibió eficientemente la diseminación (véase la **Figura 10B**).

Migración de células inmunes

Se proporcionó sangre para el aislamiento de PBMC a partir de muestras de control sanas en bolsas de transfusión de 50 ml con disolución A de citrato de dextrosa ácida. La sangre completa se diluyó 1:1 en PBS que contenía EDTA 2 mM. A continuación, las PBMC se aislaron mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-paque Plus (GE Healthcare Bio-Sciences AB, Suecia), después de lo cual las células se lavaron primero en PBS con EDTA 2 mM y, en segundo lugar, en medio de cultivo de linfocitos. La viabilidad celular se evaluó por exclusión de Azul de Tripán al 0,02 % y fue siempre superior al 95 %. La suspensión celular se contó en un hemocitómetro. Las PBMC se suspendieron en el medio de cultivo sin suero y la concentración celular se ajustó a $1x10^{6}$ linfocitos/ml para los ensayos de proliferación y $6,4x10^{5}$ para los ensayos de migración, respectivamente. El medio de cultivo de linfocitos RPMI 1640 (Invitrogen, Suecia) se complementó con penicilina/estreptomicina al 1 % (Invitrogen, Suecia) y Gluta-Max 4 mM (Invitrogen, Suecia). Para la proliferación inducida por CD3, las placas se recubrieron con anticuerpos anti-CD3 humano purificados (BD Pharmingen, Suecia). Por lo tanto, se pipetearon 50 µl de disolución en PBS de 2,5 ug/ml de anticuerpo en cada pocillo y se incubó durante 1 hora. Las células se cultivaron durante 4, 5 o 7 días en una atmósfera humidificada de CO2 al 5 % a 37 ºC. La proliferación celular se ensayó mediante el ensayo de actividad mitocondrial, ensayo de proliferación celular no radiactivo CellTiter 96® AQueous (Promega, Suecia), durante las últimas 4 horas. A cada pocillo, se añadieron 10 µl de la disolución de MTS y se midió después de 4 horas de incubación a 37 ºC. Los valores medidos del colorante de referencia se restaron de cada pocillo. Las disoluciones de péptidos se prepararon

disolviendo los péptidos 3028, SCF28R, 28209 y SCF27 (Schafer-N, Copenhague, Dinamarca) en medio de linfocitos hasta una concentración de 25 µg/ml. La concentración final en los cultivos fue de 5 o 10 µg/ml.

Se pipetearon 50 µl de la dilución preparada de $6,4x10^5$ PBMC en tubos Eppendorf y se centrifugaron durante 5 minutos a 400 g, luego se añadieron las diluciones preparadas de blanco, P3028 y los inhibidores. Las PBMC se incubaron a 37 °C con las sustancias de ensayo durante una hora. Mientras tanto, se preparó la Cámara de Boyden pipeteando 25 µl de medio sin fMLP o medio que contenía 1x10-8 M de fMLP en los pocillos inferiores. A continuación, se transfirieron 50 µl de la concentración final de PBMC, 3,2x104, a los pocillos superiores de la cámara. Se permitió que las PBMC migraran durante una hora a 37 ºC. Los filtros se retiraron y se almacenaron en etanol al 70 % toda la noche. Posteriormente, los filtros se deshidrataron con una concentración de alcohol creciente y finalmente se pusieron en xileno. Posteriormente, se pusieron en portaobjetos, se montaron y se contaron con un microscopio, que contenía una escala de µm. Cada ensayo se realizó por duplicado y la migración se calculó como porcentaje de la media de los duplicados de blanco, sin fMLP. Como se muestra en la **Figura 11**, P3028 es un potente inhibidor de la migración de las células inmunes a través de la membrana de la cámara de Boyden ($p<0,002$). La migración de las muestras de control sanas (N= 6) se ilustra en la **Figura 11** usando barras oscuras (izquierda), mientras que los pacientes con cáncer (N= 3) se muestran como barras claras (derecha). En la **Figura 11**, Barras de error: IC del 95 %. P3028 redujo la migración de las PBMC tanto de células sanas como de pacientes con cáncer.

Ejemplo 6: caracterización adicional del efecto de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2

Las partes C y N-terminales de P3028 se sintetizaron y analizaron por separado y en combinación. La actividad inhibidora de estas dos partes de P3028 solas o en combinación es mucho más débil (véase la **Figura 12**) y no inhiben el efecto de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 (véase la **Figura 13**) en el modelo humano *ex vivo.* La **Figura 12** ilustra los efectos de las partes C (P3218) (**SEQ ID NO: 187**) y N-terminal (P3325) (**SEQ ID NO: 186**) de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 en comparación con el efecto de P3028 de longitud completa. Se muestra un experimento representativo. La **Figura 13** ilustra que el efecto inhibidor de P3028 sobre la proliferación inducida por IL-2 no es neutralizado por las partes C (P3218) y N-terminal (P3325) de P3028 solas o en combinación.

Ejemplo 7: unión de P3028 a LFA-1

La presencia de integrinas β2 en las PBMC se demostró mediante tinción inmunocitoquímica. La aparición de factores que interfieren con la unión de anticuerpos monoclonales dirigidos frente a integrinas β2 en sueros de pacientes con cáncer se analizó mediante tinción de integrinas β2 en las PBMC. Un procedimiento de tinción inmunohistoquímica estándar que usa fijación con acetona, suero AB humano al 10 % para bloqueo, incubación con anticuerpo anti-LFA-1. Las PBMC se separaron como se ha descrito anteriormente y se centrifugaron inmediatamente sobre portaobjetos de microscopio previamente limpiados en un Shandon Cytospin (Shandon Scientific Ltd, Reino Unido) a 1.000 RPM durante 7 min a 5 x 104 células por portaobjetos. Los portaobjetos se dejaron secar a temperatura ambiente toda la noche, después de lo cual se envolvieron en parafilm y se almacenaron a 70 °C. Inmediatamente antes de su uso, se descongelaron los centrifugados celulares y se fijaron con acetona durante 5 min a temperatura ambiente. Los centrifugados celulares se bloquearon primero con suero AB humano normal al 10 % con y sin péptidos de albúmina (40 µg/ml) o suero de pacientes con cáncer durante 1 h antes de la tinción. Se añadió anticuerpo primario, que consistía en un monoclonal de ratón anti-CD11a humano (BD Biosciences) diluido en disolución salina tamponada con Tris (TBS, pH 7,6) a 1 µg/ml (PBMC). Los portaobjetos se incubaron durante 30 min y después se lavaron en TBS seguido de fosfatasa alcalina Envision (Dako Norden A/S, Dinamarca) o, alternativamente, fosfatasa alcalina Ultravision (Lab Vision Co) durante 30 min. Después de un lavado adicional en TBS, los portaobjetos se incubaron en un sustrato de fosfatasa alcalina que consistía en la sal Fast Red TR (Sigma), naftol AS-MX (Sigma) y levamisol 5 mM (Sigma) para bloquear la actividad de la fosfatasa alcalina endógena, durante 20 min seguido de lavado en TBS. Después, se contratiñeron en hematoxilina de Mayer durante 1 minuto y se montaron en Glycergel (Dako Norden A/S). Se usó IgG1 de ratón monoclonal frente a un antígeno irrelevante (glucosa oxidasa de Aspergillus niger, Dako Norden A/S) como muestra de control negativo. Todas las incubaciones se realizaron a temperatura ambiente en una cámara húmeda.

La preincubación con péptidos añadidos al suero AB fue bien sin péptido añadido (véase la **Figura 15A**) o P3028 añadido (véase la **Figura 15B**). Notablemente, el anticuerpo anti-LFA-1 usado en estos experimentos fue un potente inhibidor de la proliferación inducida por IL-2.

Como se muestra en la **Figura 14**, la presencia de factores de bloqueo de la integrina β2 se demostró entonces como una capacidad de tinción reducida 5 de estas células después de la incubación con sueros de pacientes con cáncer (véase la Figura **14B**), en comparación con preparaciones preincubadas con una muestra de suero de control (véase la **Figura 14A**) que mostró una fuerte tinción 3 para LFA-1.

Como se muestra en la **Figura 15**, de manera similar a los resultados descritos para sueros de pacientes con cáncer, el tratamiento con P3028 puede modular la unión del anticuerpo de LFA-1 a LFA-1 de células sanguíneas mononucleares, la **Figura 15** ilustra la inhibición de la unión de un mAb anti-LFA-1 a células sanguíneas mononucleares por P3028. Se observó una fuerte tinción 3 para LFA-1 en células a las que no se añadió péptido (véase la **Figura 15A**), mientras que se observó una tinción débil 5 para LFA-1 en las células a las que se añadió P3028 (véase la **Figura 15B**).

Con el fin de demostrar adicionalmente el bloqueo de LFA-1 por la estructura de P3028, se comparó la tinción de esta integrina en las PBMC de muestras de control sanas y pacientes con cáncer. La **Figura 16** ilustra la tinción de LFA-1 en las PBMC de una muestra de control sana (véase la **Figura 16A**) y un paciente con cáncer antes (véase la **Figura 16B**) y después (véase la **Figura 16C**) del tratamiento con un anticuerpo dirigido frente a P3028. Como se muestra en la **Figura 16A**, se encuentra una tinción clara de membrana 3 en las PBMC de muestras de control sanas en contraste con las PBMC de un paciente con cáncer avanzado, que presentó una tinción débil 5. Sin embargo, cuando las PBMC de este paciente se incubaron con un anticuerpo dirigido hacia la estructura de P3028 durante 24 horas, la tinción de la membrana apareció 3, lo que indica que el anticuerpo se unió a la estructura de P3028 y desbloqueó de esta manera LFA-1 (véase la **Figura 16C**).

De manera similar, como se muestra en la **Figura 17**, la incubación de las PBMC de una muestra de control sana con P3028 o suero de un paciente con cáncer bloqueó la tinción de la membrana de LFA-1. La **Figura 17** ilustra que la tinción 3 de células sanguíneas mononucleares por un anticuerpo anti-LFA-1 (A) se bloquea 5 por P3028 (B) o suero de paciente con cáncer (C).

Ejemplo 8: unión de P3028 a la cadena α (CD25) del receptor de IL-2

Debido a que P3028 inhibe significativamente la respuesta proliferativa a IL-2, se estudió el efecto de P3028 sobre la unión de IL-2 a su receptor, CD25. La proteína de fusión de CD25 y la parte Fc de IgG se unió a microplacas/placas de ELISA recubiertas con proteína G y las placas se incubaron con IL-2 biotinilada con o sin P3028 presente. Las **Figuras 18-B** ilustran los resultados de este análisis de ELISA para la dilución de IL-2 biotinilada que fueron las siguientes: (diamante ◆) 1:300, (cuadrado ■) 1:600, (triángulo ▲; véase la **Figura 18B**) sin IL-2 biotinilada. La unión de IL-2 biotinilada a rhuIL-2R alfa se incrementó al aumentar las cantidades de P3028. Sorprendentemente, la unión de IL-2 a CD25 se aumentó por P3028, lo que indica una interacción de tres partes entre IL-2, CD25 y P3028 (véase la **Figura 18-B**). Incluso si se aumenta la unión de IL-2 a CD25, se bloquea el ensamblaje apropiado del receptor de alta afinidad y/o la transducción de señales, ya que P3028 es un potente inhibidor de la proliferación inducida por IL-2.

Se demostró, usando modelización molecular asistida por ordenador, que P3028 se une a CD25 en el sitio de unión de IL-2 (véase la **Figura 19**). La estructura de cristal del receptor de IL-2 unido a IL-2 es conocida en la técnica (véase Wang et al., Science 2005, 310(5751): 1159-1163, y Stauber et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006, 103(8): 2788-2793), y la unión de P3028 se modelizó según esta. En la **Figura 19**, se representa la cadena α 190 del receptor de IL-2 (CD25) unida a P3028 192 (A) en el sitio de unión de IL-2 194 (B). También se muestra IL-2 196.

Ejemplo 9: anticuerpos que se unen a P3028

Se generaron antisueros de conejo dirigidos frente a P3028 de albúmina. P3028 se sintetizó con una cisteína añadida al extremo N-terminal y luego se conjugó con hemocianina de lapa californiana (KLH) como proteína vehicular. Se generaron antisueros policlonales mediante inmunizaciones repetidas de conejos con P3028 conjugado con KLH y adyuvantes de Freund. Para algunos experimentos, los antisueros se purificaron por afinidad mediante cromatografía en geles de yodoacetilo Ultralink conjugados con P3028 (Pierce Biotechnology Inc.). Para los experimentos de cultivo celular, el intercambio de tampón a RPMI 1640 con modificación de Dutch (Gibco, InVitrogen AB, Estocolmo, Suecia) se realizó pasándolo a través de columnas de sefadex PD-10 (Amersham Biosciences, Uppsala, Suecia) seguido de esterilización por filtración en filtros de jeringa de 0,22 µm Millex (Millipore Co., MA, EE. UU.). Las inmunizaciones de conejos y la purificación de antisueros fueron realizadas por Agrisera AB, Suecia.

Se ensayaron dos antisueros, R y L, de dos conejos diferentes para determinar su capacidad para unirse a la albúmina de suero humano y a la albúmina de suero humano desnaturalizada (dHSA). Se ensayó la albúmina de suero humano disponible comercialmente para fines terapéuticos, calentada 10 veces para estar libre de virus. Los pocillos se recubrieron con P3028, dHSA, o con la muestra de control tratada (no desnaturalizada, pero calentada 10 veces) de HSA, que se ha preparado como la HSA desnaturalizada excepto por el procedimiento de desnaturalización. Como se muestra en la **Figura 20**, los antisueros, pero no los sueros preinmunes, de dos conejos inmunizados con P3028 de albúmina se unen a las placas recubiertas con P3028 204, dHSA 206 y, en menor medida, a la muestra de control tratada de HSA 208. No se detectó unión sustancial para los pocillos sin recubrimiento 202. Por lo tanto, el antisuero de conejo dirigido frente P3028 de albúmina se une a la dHSA y, en menor medida, a la muestra de control de HSA.

La unión del suero anti-P3028 de conejo a los fragmentos de P3028 se ensayó usando un ensayo ELISA de competición. Se preincubó antisuero de conejo, diluido 1/1.000.000 en diluyente de reactivo de ELISA, durante 1 hr a temperatura ambiente con las concentraciones indicadas de los péptidos. A continuación, se añadieron 100 µl del anticuerpo monoclonal solo o, alternativamente, el anticuerpo monoclonal mezclado con péptidos, a los pocillos recubiertos con P3028 y se llevó a cabo el ELISA. Se determinó la inhibición de la unión del suero de conejo anti-P3028 L a los pocillos recubiertos con el P3028 para los péptidos de albúmina 2607 (**SEQ ID NO: 192**), 3218 (C terminal de P3028) (**SEQ ID NO: 187**), 3325 (N terminal de P3028) (**SEQ ID NO: 186**), y P3028 de longitud completa (**SEQ ID NO: 185**). El péptido 2607, que contiene la estructura E5K, se usó como muestra de control negativo. Como se muestra en la **Figura 21**, estos anticuerpos séricos se unieron preferentemente al fragmento 3325 pero no al fragmento 3218 de P3028. También se obtienen resultados similares con los anticuerpos purificados por afinidad.

Los efectos de los anticuerpos purificados por afinidad dirigidos frente a P3028 sobre la respuesta proliferativa a IL-2 se estudiaron en el modelo *ex vivo*, usando las PBMC de pacientes con cáncer inmunosuprimidos y muestras de control normales. Se realizaron cultivos para ensayar el efecto inmunomodulador de anticuerpos de conejo purificados por afinidad específicos para 3028 como se ha descrito anteriormente para la proliferación inducida por IL-2 con las siguientes excepciones; se omitió la HSA al 2 % del medio de lavado y del medio de suspensión de las PBMC. Se preincubó suero que contenía medio de cultivo (100 µl/pocillo) con 20 µg/ml de anticuerpos de conejo durante 30 min a temperatura ambiente antes de la adición de 100 µl de suspensión de PBMC a los pocillos de cultivo.

P21 tenía carcinoma de células renales y p26, p28 y p29 tenían melanoma maligno. Como se muestra en la **Figura 22**, los anticuerpos de conejo purificados por afinidad frente a P3028 superaron la inhibición de la respuesta proliferativa a IL-2 en los pacientes con cáncer inmunosuprimidos (**Figura 22A**). En muestras de control normales con respuesta proliferativa normal a IL-2, no se observó ningún efecto de la adición de estos anticuerpos (véase la **Figura 22B**) (anticuerpo: R., pacientes con cáncer, p = 0,0002, ensayo t pareado, valores logarítmicos de transformación normal). En las muestras de control normales con regulación a la baja de la inmunorreactividad que tienen una tasa proliferativa de menos de 100.000 dpm, la tasa proliferativa se estimuló de manera similar a la situación en los cultivos de los pacientes con cáncer.

Se añadió IgG policlonal de conejo a cultivos de muestra de control con el fin de asegurar que el efecto de los anticuerpos purificados por afinidad no se debía a una actividad inespecífica de la IgG de conejo en este modelo. La IgG de conejo solo tuvo una actividad mínima. La especificidad de los anticuerpos anti-P3028 se demostró adicionalmente, ya que el efecto estimulador de estos anticuerpos se neutralizó mediante una pequeña cantidad de P3028 que no tenía actividad inhibidora *per se.* De forma similar a los resultados en el modelo autólogo *ex vivo*, la actividad inmunosupresora de sueros de personas con una respuesta proliferativa baja a IL-2 se superó mediante la adición de los anticuerpos anti-P3028 a los cultivos.

Ejemplo 10: péptidos que se unen a P3028

La información obtenida al estudiar el efecto de los sueros de pacientes con cáncer y el péptido sintético P3028, sobre la tinción de la cadena α, CD11a, de LFA-1 en las PBMC, se usó con el fin de diseñar la estructura. de un potencial ligante/inhibidor del péptido inmunomodulador P3028. El epítopo del anticuerpo de ratón monoclonal particular usado, HI 111, se mapeó en los residuos 249-300 de CD11a (Ma Q, et al., J Biol Chem. 2002;277:10638-41). Tomando como base la complementariedad de las secuencias de aminoácidos cargados e hidrófobos, se diseñó el primer candidato de unión al péptido P3028. Después, esta secuencia se optimizó sintetizando y ensayando la eficacia de unión de los péptidos candidatos en los que cada aminoácido se sustituyó para los 19 aminoácidos L.

Se identificaron tres inhibidores peptídicos candidatos de secuencias/estructuras de P3028 y se ensayó su capacidad de bloqueo en disolución. Los inhibidores peptídicos potenciales de P3028 se sintetizaron en un chip. Los péptidos lineales y/o CLIPS se sintetizaron sobre la base de la secuencia de aminoácidos de la proteína diana usando química Fmoc estándar y se desprotegieron usando ácido trifluórico con secuestradores. Los péptidos restringidos se sintetizaron en armazones químicos con el fin de reconstruir los epítopos conformacionales, usando la tecnología de péptidos ligados químicamente en soportes (CLIPS) (Timmerman et al. (2007)). Por ejemplo, se sintetizaron los péptidos de bucle único que contenían una dicisteína, que se cicló mediante tratamiento con alfa, alfa'-dibromoxileno y el tamaño del bucle se varió introduciendo residuos de cisteína a espaciamiento variable. Si están presentes otras cisteínas además de las cisteínas recién introducidas, fueron reemplazadas por alanina. Las cadenas laterales de las múltiples cisteínas en los péptidos se acoplaron a moldes de CLIPS haciéndolas reaccionar en tarjetas PEPSCAN de polipropileno en formato de tarjeta de crédito (455 formatos de péptido/tarjeta) con una disolución 0,5 mM de molde de CLIPS tal como 1,3-bis(bromometil)benceno en bicarbonato de amonio (20 mM, pH 7,9)/acetonitrilo (1:1(v/v)). Las tarjetas se agitaron suavemente en la disolución durante 30 a 60 minutos mientras estaban completamente cubiertas de disolución. Finalmente, las tarjetas se lavaron concienzudamente con exceso de H_2O y se sonicaron en tampón disruptor que contenía 1 por ciento de SDS/0,1 por ciento de beta-mercaptoetanol en PBS (pH 7,2) a 70 °C durante 30 minutos, seguido de sonicación en H_2O durante otros 45 minutos. La unión de P3028 etiquetado con His a cada péptido se ensayó en un ELISA basado en PEPSCAN. Las tarjetas de polipropileno con formato de tarjeta de crédito de 455 pocillos que contienen los péptidos unidos de forma covalente se incuban con una disolución de péptidos que consiste, por ejemplo, en 1 microgramo/mL diluido en una disolución de bloqueo, por ejemplo, suero de caballo al 4 %, ovoalbúmina al 5 % (p/v) en PBS/Tween al 1 %. Después del lavado, los péptidos se incubaron con un anticuerpo monoclonal anti-etiqueta his de ratón (1/1.000, Novagen, 70796-3) y posteriormente, después del lavado con un conjugado de peroxidasa de anticuerpo anti-ratón de conejo (1/1.000, Southern Biotech, 6175 -05), durante una hora a 25 °C. Después del lavado, se añadieron el sustrato de peroxidasa sulfonato de 2,2'-azino-di-3-etilbenzotiazolina (ABTS) y 2 microlitros de H_2O_2 al 3 por ciento. Después de una hora, se midió el desarrollo de color. El desarrollo de color se cuantificó con un dispositivo de carga acoplada (CCD) - cámara y un sistema de procesamiento de imágenes.

Los datos brutos (datos brutos: densidad óptica, unidades DO arbitrarias) son valores ópticos obtenidos por una cámara CCD. La mayoría de los valores oscilan entre 0 y 3.000, una escala logarítmica similar a 1 a 3 de un lector de ELISA de placa de 96 pocillos estándar. Primero, la cámara CCD toma una imagen de la tarjeta antes de la coloración con peroxidasa y luego nuevamente una imagen después de la coloración con peroxidasa. Estas dos imágenes se restan entre sí, lo que da como resultado los datos que se denominan datos brutos. Esto se copia en la base de datos de Peplab™. Los valores se copian entonces en excel y este archivo se etiqueta como archivo de datos brutos. Se

permite una manipulación de seguimiento. A veces, un pocillo contiene una burbuja de aire que da como resultado un valor falso positivo, las tarjetas se inspeccionan manualmente y cualquier valor causado por una burbuja de aire se puntúa como 0.

Como se muestra en la Posición 17, 22 y 26 contenían buenos ligantes de P3028 (PGE73 = etiqueta His-P3028). Como se muestra en el diagrama, los péptidos SCF28 y SCF29 bloquean eficientemente la unión de P3028 (PGE73) pero SCF27 no lo hace. El péptido SCF28 (**SEQ ID NO: 1**), tenía una solubilidad lo suficientemente buena como para permitir el ensayo en modelos biológicos humanos *ex vivo.* Tomando como base esta estructura, se desarrolló el péptido P28R (**SEQ ID NO: 2**). Para cada posición, se muestran los datos del ensayo sin péptido añadido en tampón PBS 230, ensayo SCF027 en tampón PBS 232, ensayo SCF029 en tampón PBS + DMSO al 10 % 234, sin péptido añadido en tampón PBS + DMSO al 10 % 236 y ensayo SCF028 en tampón PBS + 10 DMSO 238. En el gráfico de barras de la **Figura 23**, las barras que representan cada ensayo estaban en el mismo orden de izquierda a derecha para cada posición. Cada péptido, cuando está presente en un ensayo, estaba a una concentración de 0,5 mg/mL.

Ejemplo 11: interacciones de péptidos con P3028

La información obtenida al estudiar el efecto de los sueros de pacientes con cáncer y el péptido sintético P3028, sobre la tinción de la cadena alfa, CD11a (SEQ ID NO: 248), de LFA-1 en las PBMC se usó con el fin de diseñar la estructura de un potencial ligante/inhibidor del péptido inmunoinhibidor P3028. El epítopo del anticuerpo monoclonal de ratón particular usado, HI111, se mapeó en los residuos 274-325 de CD11a, (SEQ ID NO: 248) (código de acceso de UniProt P20701; Ma Q, et al., J Biol Chem. 2002; 277: 10638-41). Tomando como base la complementariedad de las secuencias de aminoácidos cargados e hidrófobos (véase la **Figura 31**), se diseñó el primer candidato de unión al péptido P3028 usando la secuencia que comprende 312-326 de CD11a. Esto dio como resultado el péptido KKL15 (**SEQ ID NO: 1**).

El péptido KKL15 (**SEQ ID NO: 1**), por ejemplo, parece ser complementario a P3028. Como se muestra en la **Figura 31**, los aminoácidos cargados positivamente interaccionan con los aminoácidos cargados negativamente de P3028 y los aminoácidos hidrófobos hacen contactos hidrófobos que aumentan la interacción.

Ejemplo 12: péptidos que se unen a P3028

Tomando como base la estructura del péptido P28R, se identificaron péptidos adicionales que se unen a P3028. Los ligantes adicionales incluían deleciones, truncamientos y/o sustituciones de aminoácidos del péptido P28R. La unión de péptidos a P3028 se ensayó usando la tecnología PEPSCAN. La tecnología PEPSCAN, o ensayos "rampo", son ensayos bioquímicos de unión, cuyos detalles se proporcionan a continuación:

Se usó una tecnología de cribado de micromatrices de péptidos para medir la unión de P28R (**SEQ ID NO: 2**) y variantes de P28R a P3028 (**SEQ ID NO: 185**). En esta tecnología, se sintetizan bibliotecas de péptidos sintéticos y se unen de forma covalente a chips de micromatrices de polipropileno. Los péptidos lineales se sintetizaron en tarjetas de polipropileno con formato de tarjeta de crédito (455 formatos de péptidos/tarjeta) según lo descrito por (Timmerman et al., 2004) usando química Fmoc estándar usando hexametilendiamina (HMDA) como conector y desprotección usando ácido trifluoroacético (TFA) con secuestradores.

La unión de P3028 etiquetado con His a cada péptido de la tarjeta se ensayó en un ensayo ELISA. Las tarjetas de polipropileno con formato de tarjeta de crédito de 455 pocillos que contenían los péptidos unidos de forma covalente se incubaron con una disolución del péptido P3028 etiquetado con His (PGE73) que consistía en 0,5 µg/mL diluido en disolución de bloqueo (suero de caballo al 4 %, ovoalbúmina al 5 % (p/v) en PBS/Tween al 1 %). Después del lavado, los péptidos se incubaron con un anticuerpo monoclonal anti-etiqueta His de ratón (Novagen, 70796-3, diluido 1/1.000 en el tampón de incubación) y posteriormente, después del lavado con un conjugado de peroxidasa con anticuerpo de conejo anti-ratón (Rampo) (Southern Biotech, 6175-05, diluido 1/1.000), durante una hora a 25 °C. Después del lavado, se añadieron el sustrato de peroxidasa sulfonato de 2,2'-azina-di-3-etilbenztiazolina (ABTS) y 2 µl de H_2O_2 al 3 %. La capacidad de unión del mAb se midió como desarrollo de color a 405 nm (densidad óptica, DO405). El desarrollo de color se cuantificó con un dispositivo de carga acoplada (CCD) - cámara y un sistema de procesamiento de imágenes.

Los valores de DO405 obtenidos por una cámara CCD se consideraron como valores de datos brutos ("valores rampo", "unidades rampo" o "puntuaciones rampo"). La mayoría de los valores oscilaron entre 0 y 3.000, una escala logarítmica similar a 1 a 3 de un lector ELISA de placa de 96 pocillos estándar. Primero, la cámara CCD tomó una imagen de la tarjeta antes de la coloración con peroxidasa y luego nuevamente una imagen después de la coloración con peroxidasa. Estas dos imágenes se restaron entre sí, lo que dio como resultado los datos que se consideraron datos brutos. Estos valores se copiaron en un archivo de excel y se marcaron como un archivo de datos brutos. Se permitió una manipulación de seguimiento. A veces, un pocillo puede contener una burbuja de aire que da como resultado un valor falso positivo. Si la inspección manual de las tarjetas detecta una burbuja de aire, el valor se establece en 0 para ese pocillo.

Una biblioteca de péptidos ensayados para la unión al péptido P3028 incluía todas las sustituciones para cada posición del péptido P28R (**SEQ ID NO: 2**) (es decir, 19 sustituciones para cada posición). Los resultados de los experimentos de unión se muestran en las **Figuras 27**, **28**, **29** y **30** y en la **Tabla 5.1.** Las puntuaciones rampo variaron entre 102 y 1190 para todas las sustituciones en cada una de las 16 posiciones de P28R. P28R tenía valores de rampo que

variaban entre 262 y 460 con un valor medio de 370. Como se muestra en la **Figura 28**, 31 sustituciones de un solo aminoácido del péptido P28R (**SEQ ID NO: 2**) tenían una puntuación de rampo por encima de 500. Estos 31 péptidos sustituidos incluyen las **SEQ ID NO: 3-31** y se muestran en la **Tabla 6.1.** Se observaron valores significativamente más altos para las sustituciones M, Q, H, N en la posición 13 (**SEQ ID NO: 22** a **25**, respectivamente), todas con valores superiores a 800. Además, M y S en la posición 7 (**SEQ ID NO: 9** y **10**, respectivamente), y Q y M en la posición 11 (**SEQ ID NO: 15** y **16**, respectivamente) tienen valores de rampo superiores a 700.

Tabla 6.1: Péptidos que se unen a P3028 con una puntuación de rampo superior a 500

SEQ ID NO	**Secuencia**
3	RKLDTFFVKLSLFTER
4	KKGDTFFVKLSLFTER
5	KKEDTFFVKLSLFTER
6	KKLDQFFVKLSLFTER
7	KKLDTAFVKLSLFTER
8	KKLDTVFVKLSLFTER
9	KKLDTFMVKLSLFTER
10	KKLDTFSVKLSLFTER
11	KKLDTFVVKLSLFTER
12	KKLDTFTVKLSLFTER
13	KKLDTFLVKLSLFTER
14	KKLDTFFVKVSLFTER
15	KKLDTFFVKLQLFTER
16	KKLDTFFVKLMLFTER
17	KKLDTFFVKLTLFTER
18	KKLDTFFVKLHLFTER
19	KKLDTFFVKLSQFTER
20	KKLDTFFVKLSVFTER
21	KKLDTFFVKLSMFTER
22	KKLDTFFVKLSLMTER
23	KKLDTFFVKLSLQTER
24	KKLDTFFVKLSLHTER
25	KKLDTFFVKLSLNTER
26	KKLDTFFVKLSLPTER
27	KKLDTFFVKLSLSTER
28	KKLDTFFVKLSLGTER
29	KKLDTFFVKLSLATER
30	KKLDTFFVKLSLRTER
31	KKLDTFFVKLSLFNER

SEQ ID NO	**Secuencia**
32	KKLDTFFVKLSLFPER
33	KKLDTFFVKLSLFRER

Para cada posición de P28R, las puntuaciones de rampo del grupo de 19 péptidos diferentes que contienen una sustitución de aminoácido L se compararon con la puntuación de rampo de una muestra de control del péptido P28R (SEQ ID NO: 2) para ese grupo. Se identificaron sustituciones de un solo aminoácido que tenían una puntuación de rampo mayor que o sustancialmente equivalente a P28R. Tal y como se usa en la presente memoria, una puntuación de rampo "sustancialmente equivalente a P28R" es una puntuación de rampo que es al menos el 98 % de la puntuación de rampo de P28R. Por lo tanto, se identificaron variantes de P28R que tenían una unión equivalente o mejor a P3028.

Por ejemplo, en la posición 8 de P28R (**SEQ ID NO: 2**) hay una V. El péptido P28R de la muestra de control tenía una puntuación de rampo de 308, y los péptidos que tenían una F, G, L, P o R en la posición 8 (**SEQ ID NO: 326-330**, respectivamente) tenían cada uno una puntuación de rampo mayor de o igual a 302 (98 % de 308). Las sustituciones de un solo aminoácido de P28R que tienen una puntuación mayor que o igual a la del péptido de la muestra de control P28R para ese grupo se muestran en la **Tabla 6.2.**

Tabla 6.2: Péptidos que se unen con una puntuación de rampo mayor que o sustancialmente equivalente a la de P28R

SEQ ID NO	Posición	Secuencia	Puntuación de Rampo	Puntuación de rampo de la muestra de control P28R
268	1	AKLDTFFVKLSLFTER	466	308
269	1	DKLDTFFVKLSLFTER	373	308
270	1	EKLDTFFVKLSLFTER	396	308
271	1	GKLDTFFVKLSLFTER	367	308
272	1	HKLDTFFVKLSLFTER	428	308
273	1	IKLDTFFVKLSLFTER	483	308
274	1	LKLDTFFVKLSLFTER	449	308
275	1	MKLDTFFVKLSLFTER	457	308
276	1	NKLDTFFVKLSLFTER	445	308
277	1	PKLDTFFVKLSLFTER	387	308
278	1	QKLDTFFVKLSLFTER	455	308
279	1	RKLDTFFVKLSLFTER	523	308
280	1	TKLDTFFVKLSLFTER	493	308
281	1	VKLDTFFVKLSLFTER	442	308
282	3	KKADTFFVKLSLFTER	427	375
283	3	KKCDTFFVKLSLFTER	432	375
284	3	KKDDTFFVKLSLFTER	492	375
285	3	KKEDTFFVKLSLFTER	528	375
286	3	KKFDTFFVKLSLFTER	393	375
287	3	KKGDTFFVKLSLFTER	563	375
288	3	KKHDTFFVKLSLFTER	477	375
289	3	KKIDTFFVKLSLFTER	454	375

SEQ ID NO	Posición	Secuencia	Puntuación de Rampo	Puntuación de rampo de la muestra de control P28R
290	3	KKKDTFFVKLSLFTER	386	375
291	3	KKMDTFFVKLSLFTER	460	375
292	3	KKNDTFFVKLSLFTER	374	375
293	3	KKQDTFFVKLSLFTER	473	375
294	3	KKRDTFFVKLSLFTER	370	375
295	3	KKSDTFFVKLSLFTER	393	375
296	3	KKTDTFFVKLSLFTER	451	375
297	3	KKVDTFFVKLSLFTER	377	375
298	4	KKLATFFVKLSLFTER	494	414
299	4	KKLETFFVKLSLFTER	417	414
300	4	KKLITFFVKLSLFTER	430	414
301	4	KKLVTFFVKLSLFTER	424	414
302	4	KKLWTFFVKLSLFTER	443	414
303	4	KKLYTFFVKLSLFTER	422	414
304	5	KKLDCFFVKLSLFTER	449	424
305	5	KKLDMFFVKLSLFTER	475	424
306	5	KKLDNFFVKLSLFTER	436	424
307	5	KKLDPFFVKLSLFTER	427	424
308	5	KKLDQFFVKLSLFTER	535	424
309	5	KKLDRFFVKLSLFTER	430	424
310	5	KKLDSFFVKLSLFTER	458	424
311	5	KKLDWFFVKLSLFTER	418	424
312	5	KKLDYFFVKLSLFTER	425	424
313	6	KKLDTAFVKLSLFTER	575	437
314	6	KKLDTIFVKLSLFTER	466	437
315	6	KKLDTMFVKLSLFTER	467	437
316	6	KKLDTNFVKLSLFTER	446	437
317	6	KKLDTPFVKLSLFTER	497	437
318	6	KKLDTTFVKLSLFTER	481	437
319	6	KKLDTVFVKLSLFTER	547	437
320	7	KKLDTFLVKLSLFTER	517	460
321	7	KKLDTFMVKLSLFTER	712	460
322	7	KKLDTFQVKLSLFTER	511	460

SEQ ID NO	Posición	Secuencia	Puntuación de Rampo	Puntuación de rampo de la muestra de control P28R
323	7	KKLDTFSVKLSLFTER	700	460
324	7	KKLDTFTVKLSLFTER	517	460
325	7	KKLDTFVVKLSLFTER	527	460
326	8	KKLDTFFFKLSLFTER	358	308
327	8	KKLDTFFGKLSLFTER	379	308
328	8	KKLDTFFLKLSLFTER	411	308
329	8	KKLDTFFPKLSLFTER	456	308
330	8	KKLDTFFRKLSLFTER	365	308
331	9	KKLDTFFVRLSLFTER	374	377
332	10	KKLDTFFVKASLFTER	426	348
333	10	KKLDTFFVKFSLFTER	403	348
334	10	KKLDTFFVKGSLFTER	495	348
335	10	KKLDTFFVKISLFTER	415	348
336	10	KKLDTFFVKMSLFTER	460	348
337	10	KKLDTFFVKNSLFTER	365	348
338	10	KKLDTFFVKPSLFTER	436	348
339	10	KKLDTFFVKQSLFTER	470	348
340	10	KKLDTFFVKRSLFTER	439	348
341	10	KKLDTFFVKSSLFTER	351	348
342	10	KKLDTFFVKTSLFTER	399	348
343	10	KKLDTFFVKVSLFTER	658	348
344	10	KKLDTFFVKYSLFTER	382	348
345	11	KKLDTFFVKLHLFTER	535	442
346	11	KKLDTFFVKLMLFTER	744	442
347	11	KKLDTFFVKLNLFTER	451	442
348	11	KKLDTFFVKLQLFTER	768	442
349	11	KKLDTFFVKLTLFTER	520	442
350	12	KKLDTFFVKLSAFTER	462	428
351	12	KKLDTFFVKLSHFTER	460	428
352	12	KKLDTFFVKLSIFTER	456	428
353	12	KKLDTFFVKLSMFTER	499	428
354	12	KKLDTFFVKLSNFTER	462	428
355	12	KKLDTFFVKLSQFTER	651	428

SEQ ID NO	Posición	Secuencia	Puntuación de Rampo	Puntuación de rampo de la muestra de control P28R
356	12	KKLDTFFVKLSRFTER	483	428
357	12	KKLDTFFVKLSSFTER	478	428
358	12	KKLDTFFVKLSTFTER	437	428
359	12	KKLDTFFVKLSVFTER	545	428
360	12	KKLDTFFVKLSWFTER	409	428
361	13	KKLDTFFVKLSLATER	525	402
362	13	KKLDTFFVKLSLCTER	400	402
363	13	KKLDTFFVKLSLGTER	531	402
364	13	KKLDTFFVKLSLHTER	1046	402
365	13	KKLDTFFVKLSLITER	468	402
366	13	KKLDTFFVKLSLLTER	448	402
367	13	KKLDTFFVKLSLMTER	1190	402
368	13	KKLDTFFVKLSLNTER	862	402
369	13	KKLDTFFVKLSLPTER	696	402
370	13	KKLDTFFVKLSLQTER	1144	402
371	13	KKLDTFFVKLSLRTER	502	402
372	13	KKLDTFFVKLSLSTER	635	402
373	13	KKLDTFFVKLSLTTER	494	402
374	13	KKLDTFFVKLSLVTER	446	402
375	13	KKLDTFFVKLSLWTER	430	402
376	14	KKLDTFFVKLSLFFER	348	319
377	14	KKLDTFFVKLSLFGER	343	319
378	14	KKLDTFFVKLSLFHER	463	319
379	14	KKLDTFFVKLSLFIER	375	319
380	14	KKLDTFFVKLSLFLER	360	319
381	14	KKLDTFFVKLSLFMER	501	319
382	14	KKLDTFFVKLSLFNER	599	319
383	14	KKLDTFFVKLSLFPER	551	319
384	14	KKLDTFFVKLSLFSER	369	319
385	14	KKLDTFFVKLSLFVER	380	319
386	14	KKLDTFFVKLSLFWER	374	319
387	15	KKLDTFFVKLSLFTDR	404	371
388	16	KKLDTFFVKLSLFTEF	297	260

SEQ ID NO	Posición	Secuencia	Puntuación de Rampo	Puntuación de rampo de la muestra de control P28R
389	16	KKLDTFFVKLSLFTEK	291	260
390	16	KKLDTFFVKLSLFTEN	311	260
391	16	KKLDTFFVKLSLFTER	260	260
392	16	KKLDTFFVKLSLFTET	292	260
393	16	KKLDTFFVKLSLFTEY	311	260

Las sustituciones posicionales de P28R en la **Tabla 6.2**, (**SEQ ID NO: 268-393**) se resumen en la **Figura 32**. Se observa que las posiciones 2 (K), 9 (K) y 15 (E) toleran relativamente pocas sustituciones mientras todavía se unen a P3028. La sustitución del residuo en las posiciones 2, 9 y/o 15 de P28R puede dar como resultado una unión a P3028 (según se mide por puntuaciones de rampo) sustancialmente más baja que la de P28R sin sustituir. Por lo tanto, en la presente memoria se contempla que estas 3 posiciones parecen modular la transducción de señales. Un experto en la técnica apreciará que la actividad moduladora de la transducción de señales de estas posiciones puede ser útil para diseñar inhibidores de péptidos inmunomoduladores.

El análisis de PEPSCAN también se realizó en truncamientos y deleciones internas del péptido P28R. En la **Figura** 29 se muestran puntuaciones de rampo para péptidos que tienen las secuencias KKLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 2**); KKLDTFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO 34**); KKLDTFFVKLSLFT (**SEQ ID NO: 35**); KKLDTFFVKLSLF (**SEQ ID NO 36**); KKLDTFFVKLSL (**SEQ ID NO: 37**); KKLDTFFVKLS (**SEQ ID NO: 38**); KKLDTFFVKL (**SEQ ID NO: 39**); KKLDTFFVK (**SEQ ID NO: 40**); KKLDTFFV (**SEQ ID NO: 41**); KKLDTFF (**SEQ ID NO: 42**); KKLDTF (**SEQ ID NO: 43**); KKLDT (**SEQ ID NO: 44**); KKLD (**SEQ ID NO: 45**); KLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 46**); LDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 47**); DTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 48**); TFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 49**); FFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 50**); FVKLSLFTER (**SEQ ID NO:51**); VKLSLFTER (**SEQ ID NO: 52**); KLSLFTER (**SEQ ID NO: 53**); LSLFTER (**SEQ ID NO: 54**); SLFTER (**SEQ ID NO: 55**); LFTER (**SEQ ID NO: 56**); FTER (**SEQ ID NO: 57**); KLDTFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO: 58**); LDTFFVKLSLFT (**SEQ ID NO: 59**); DTFFVKLSLF (**SEQ ID NO: 60**); TFFVKLSL (**SEQ ID NO: 61**); FFVKLS (**SEQ ID NO: 62**); FVKL (**SEQ ID NO: 63**).

En la **Figura** 30 se muestran puntuaciones de rampo para péptidos que tienen las secuencias KKLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 2**); KLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 46**); KKLTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 64**); KKLDTFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 65**); KKLDTFFKLSLFTER (**SEQ ID NO: 66**); KKLDTFFVKSLFTER (**SEQ ID NO: 67**); KKLDTFFVKLSFTER (**SEQ ID NO: 68**); KLDTFFVKLSLFER (**SEQ ID NO: 69**); KLDTFFVKLSLFTE (**SEQ ID NO: 58**); LDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 47**); KKTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 70**); KKLDFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 71**); KKLDTEKLSLFTER (**SEQ ID NO: 72**); KKLDTFFVSLFTER (**SEQ ID NO:73**); KKLDTFFVKLFTER (**SEQ ID NO: 74**); KKLDTFFVKLSLER (**SEQ ID NO: 75**); LDTFFVKLSLFT (**SEQ ID NO: 59**); DTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 48**); KKFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 76**); KKLDVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 77**); KKLDTFLSLFTER (**SEQ ID NO: 78**); KKLDTFFVLFTER (**SEQ ID NO: 79**); KKLDTFFVKLTER (**SEQ ID NO: 80**); KKLDTFFVKLSLR (**SEQ ID NO: 81**); KFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 82**); KKLVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 83**); KKLDTLSLFTER (**SEQ ID NO: 84**); KKLDTFFLFTER (**SEQ ID NO: 85**); KKLDTFFVKTER (**SEQ ID NO: 86**); KKLDTFFVKLSR (**SEQ ID NO: 87**); KFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 88**); KKLKLSLFTER (**SEQ ID NO: 89**); KKLDTSLFTER (**SEQ ID NO:90**); KKLDTFFFTER (**SEQ ID NO: 91**); KKLDTFFVKER (**SEQ ID NO: 92**); KKLDTFFVKLS (**SEQ ID NO: 38**); GKLDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 93**); KKGDTFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 94**); KKLDGFFVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 95**); KKLDTFGVKLSLFTER (**SEQ ID NO: 96**); KKLDTFFVGLSLFTER (**SEQ ID NO: 97**); KKLDTFFVGLSLFTER (**SEQ ID NO: 98**); KKLDTFFVKLGLFTER (**SEQ ID NO: 99**); KKLDTFFVKLSLGTER (**SEQ ID NO: 100**); KKLDTFFVKLSLFTGR (**SEQ ID NO: 101**).

Como se muestra en la **Figura 30**, varias deleciones y truncamientos del péptido P28R tienen una puntuación de rampo comparable a, o superior al péptido P28R, incluyendo los péptidos de las secuencias **SEQ ID NO: 64**, **65**, **68**, y **76**. Además, varias sustituciones de glicina tenían puntuaciones de rampo comparables a las de P28R, incluyendo los péptidos de las **SEQ ID NO: 94**, **95**, **96**, **98**, y **99**. La deleción de hasta al menos 8 aminoácidos del extremo N de P28R (**SEQ ID NO: 46** a **53**) retuvo una alta afinidad por P3028 según se mide por la puntuación de rampo. La deleción de la R C terminal de P28R (**SEQ ID NO: 34**) retuvo una alta afinidad por P3028.

Ejemplo 13: efecto de un inhibidor de bajo peso molecular de P3028 sobre la activación de linfocitos

Los análisis del inhibidor de P3028, P28R, se realizaron en modelos humanos *ex vivo.* La actividad estimuladora sobre las PBMC, medida usando las técnicas MTS o CFSE, se estudió en 7 muestras de control sanas y 7 pacientes con cáncer de diversos diagnósticos. De forma interesante, incluso en ausencia de otros tipos de estimulación, P28R tiene una actividad estimuladora significativa en 6 de 7 pacientes con cáncer, mientras que las PBMC de las muestras de control mostraron solo una estimulación débil o nula.

Como se muestra en la **Figura 24**, la actividad estimuladora de P28R sobre la respuesta proliferativa suprimida a IL-2. Las PBMC se cultivaron durante 7 días con IL-2 y la tasa proliferativa se determinó como incorporación de BrdU. Cada barra representa el valor medio de los tripletes. De forma similar a los estudios sobre la eficacia de los anticuerpos (véase la **Figura 22**) dirigidos frente a P3028 para revertir la inmunosupresión relacionada con el cáncer determinada como una respuesta proliferativa deficiente de las PBMC de los pacientes con cáncer a IL-2, se investigó la eficacia del inhibidor de bajo peso molecular P28R en la reversión de la proliferación suprimida inducida por IL-2. Los resultados de los cultivos de las PBMC de cuatro pacientes sin tratamiento previo diferentes se muestran en la **Figura 24**. Para cada cantidad de P28R añadida, las células estimuladas con IL-2 240 se muestran a la izquierda y las no estimuladas 242 se muestran a la derecha. Las PBMC con una proliferación inicial baja (véanse las **Figuras 24A** y **24B**) fueron estimuladas de forma importante por P28R, mientras que el fármaco no afectó esencialmente una proliferación inicial alta (véanse las **Figuras 24C** y **24D**). Como era de esperar, la inmunosupresión sistémica no estuvo presente en todos los pacientes y solo se estimularon aquellos con inmunosupresión.

Ejemplo 14: Unión de un inhibidor de bajo peso molecular de P3028 a las células tumorales

Como se demuestra en la presente memoria, las estructuras de P3028 están presentes en los tumores. Se usó un inhibidor biotinilado de P3028, P28R, para estudiar más a fondo la distribución de las estructuras de 3028 y la unión del inhibidor en el tejido tumoral. Se analizaron tres cánceres de mama, dos carcinomas de células renales y cuatro melanomas malignos. Todos los tumores investigados se unieron al inhibidor. En la **Figura 25** se muestra un ejemplo de un cáncer de mama teñido, y se observa una fuerte reacción positiva 7 que indica la presencia de la estructura inhibidora 3028 en este tumor. Como la estructura de P3028 inhibe la migración de linfocitos, así como la actividad citotóxica (descrito anteriormente), un ataque mediado por inmunidad frente a áreas tumorales teñidas positivamente puede suprimirse eficientemente siempre que el P3028 expuesto no se bloquee mediante la unión de P28R. Sin embargo, los linfocitos no se tiñeron mediante este procedimiento ya que la estructura de P3028 se bloqueó al unirse a LFA-1 en estas células.

Ejemplo 15: desbloqueo del receptor LFA-1 por P28R

Como se describe en la presente memoria, las integrinas β2 desempeñan un papel en la función normal del sistema inmune. También se describen en la presente memoria mecanismos inmunosupresores basados en la unión de un inhibidor endógeno, P3028, a la integrina β2 LFA-1. Como se describe en el **Ejemplo 7**, la tinción de la membrana de las PBMC de los pacientes con cáncer está disminuida de forma importante en comparación con las muestras de control normales. Sin embargo, la exposición de LFA-1 podría aumentarse incubando las PBMC de pacientes con cáncer con un anticuerpo dirigido frente al inhibidor P3028 (véanse el **Ejemplo 7** y la **Figura 16**). La tinción para LFA-1 se realizó usando el anticuerpo anti-LFA-1 del **Ejemplo 7** y un anticuerpo secundario (Ultravision) seguido de revelado con Fast Red. Se incubaron secciones de tumor congeladas frescas sin ninguna fijación durante 4-20 horas con el fármaco candidato, P28R, antes de la tinción para LFA-1 (véase la **Figura 26B**). A modo de comparación, las secciones de tumor de la muestra de control se incubaron solo con disolución salina tamponada con fosfato (véase la **Figura 26A**).

Como se muestra en la **Figura 26**, P28R desbloqueó LFA-1 y, de esta manera, aumentó de forma importante la expresión funcional de LFA-1 permitiendo la migración y la actividad citotóxica de estas células. La tinción de LFA-1 fuerte 3 en células tratadas con P28R contrasta con la tinción de LFA-1 débil 5 en células no tratadas. Estos resultados muestran que LFA-1 se desbloqueó mediante la eliminación de la estructura de P3028 por el P28R.

Ejemplo 16: administración de inhibidores de péptidos inmunorreguladores mediante nanodosificación a pacientes con cáncer

Se seleccionan pacientes con cáncer con inmunosupresión debida a la presencia de estructuras de P3028 y que tienen metástasis de melanoma subcutáneo. Se inserta un catéter de microdiálisis en una de estas metástasis después de que se ha determinado el infiltrado inflamatorio usando una biopsia con aguja fina. La línea base: el infiltrado inflamatorio, el perfil de citoquinas y la concentración de las estructuras de P3028 se determinan antes de la infusión del inhibidor de péptidos inmunorreguladores específico de P3028. Los cambios del perfil de citoquinas y la concentración de las estructuras de P3028 se determinan entonces durante y después de la infusión. La infusión continuará durante 24 o 48 horas y el área suministrada por el catéter de microdiálisis se extirpará inmediatamente después de la infusión y después de una y dos semanas con el fin de estudiar el infiltrado inflamatorio y los cambios regresivos del tumor. Se espera que la administración del inhibidor de péptidos inmunorreguladores reduzca la inmunosupresión del paciente con cáncer, según se mide, por ejemplo, por el desbloqueo de LFA-1, unión a estructuras de P3028 y/o aumento el reclutamiento de células inmunes.

Ejemplo 17: ligantes de péptidos de albúmina de moléculas de la superficie celular

Fragmentos de albúmina que se unen a moléculas de la superficie celular

Como se enseña en la Publicación de EE. UU. No: 2011/0262470, algunos fragmentos de albúmina pueden unirse a moléculas de la superficie celular. La Publicación de EE. UU. No: 2011/0262470 informa sobre la identificación de péptidos séricos que se unen a columnas de superficie celular artificial (ACS). Las columnas de ACS se prepararon de la siguiente manera:

En primer lugar, se prepararon proteínas biotiniladas de la superficie celular. Se recogieron capas leucoplaquetarias generadas a partir de 450 ml de sangre cada una de 4 donantes sanos. Los eritrocitos se eliminaron por sedimentación en disolución al 2 % de dextrano T500 (Amersham Pharmacia Biotech AB, Uppsala, Suecia) em NaCl al 0,9 %. A continuación, se aislaron las células mononucleares (PBMC) mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque Plus (GE Healthcare BioscienceAB Suecia). Las PBMC se suspendieron entonces en disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Ca y Mg (GIBCO) a una concentración de 10 x 10^6/ml. Se añadió EZ Link Sulfo-NHS-biotina (Pierce EE. UU.) a una concentración final de 0,2 mg/ml y la mezcla se incubó en un agitador a temperatura ambiente durante 10 min. La biotina en exceso se eliminó entonces lavando las PBMC en PBS. Las PBMC biotiniladas se lisaron entonces añadiendo 1,0 ml de tampón de lisis enfriado en hielo (Tris-HCl 50 mM, pH 7,5, con NaCl 0,15 M, MgCI2 5 mM que contenía Octil glucósido 100 mM y fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM) por 2 x 10^7 células sedimentadas con agitación suave, después se incubó durante 30 min en hielo. Los restos celulares se eliminaron mediante centrifugación a 5.000 xg a 4 ºC durante 10 min y se recogieron y combinaron los sobrenadantes de los cuatro donantes. A continuación, el lisado se almacenó a -70 ºC en tubos de plástico de polipropileno.

Para estudiar las absorciones por dHSA fragmentada con tripsina, se prepararon como sigue las columnas de afinidad con proteínas de la superficie celular biotiniladas de células mononucleares acopladas a estreptavidina-sefarosa: se diluyeron 18 ml de lisado celular biotinilado en tampón de lisis 1/10 en tampón de unión (NaH2PO4 20 mM, NaCl 0,15 M, pH 7,5). Esta cantidad de lisado corresponde a 36x10^7 células mononucleares. Se añadió a una columna de afinidad Hitrap de Estreptavidina HP de 1 ml (Amersham Biosciences). Para bloquear la posible biotina libre remanente, se añadieron 5 ml de glicina 0,1 M (Sigma) a la columna. La estreptavidina insaturada de la columna se hizo reaccionar entonces con 150 ug de biotina (Sigma) en tampón de unión. La columna se lavó cuidadosamente con PBS y se almacenó en PBS con NaN3 al 0,1 % a 4 °C hasta su uso.

Para estudiar las absorciones por dHSA fragmentada con ASP-N, se prepararon como sigue las columnas de afinidad con proteínas de la superficie celular biotiniladas de células mononucleares acopladas a estreptavidina-sefarosa: se intercambió tampón del lisado celular biotinilado en tampón de lisis por diálisis con tubos de diálisis Spectrapore 4 (Spectrum Europe, Breda, Países Bajos) a tampón de unión (NaH2PO4 20 mM, NaCl 0,15 M pH 7,5). Se añadieron 27 ml de lisado celular biotinilado en tampón de unión (correspondiente a 54 x 10^7 células mononucleares) a 1,5 ml de Estraptividina Sefarosa HP lavada (Amersham Biosciences). Para bloquear la posible biotina libre remanente, se añadieron 25 ml de glicina 0,1 M (Sigma) a la Estreptavidina Sefarosa. La estreptavidina insaturada se hizo reaccionar entonces con 225 µg de biotina (Sigma) en tampón de unión. La Estreptavidina Sefarosa se lavó cuidadosamente en PBS. A continuación, se empaquetó un ml del lisado celular biotinilado acoplado a Estreptavidina Sefarosa en una columna vacía (columna vacía de alto rendimiento Tricorn, Amersham Bioscience) y se lavó con disolución salina tamponada con fosfato (PBS) que contenía Ca^{2+} y Mg^{2+} (GIBCO).

La digestión con tripsina o ASP-N se realizó como sigue. Se reconstituyó dHSA liofilizada (0,5 mg) en NH4HCO3 25 mM, pH 8, que contenía 10 mg de tripsina modificada de grado de secuenciación (Promega Corporation, WI) o 2 mg de Endoproteinasa ASP-N (Sigma) y se incubó a 37 °C toda la noche. Para eliminar la albúmina no fragmentada y la enzima, la muestra se ultrafiltró a través de un filtro centrífugo Amicon Ultra 4 (punto de corte de pm, 5.000) o Centriplus (punto de corte de pm, 10.000) (Millipore AB, Solna, Suecia). El filtrado, que contenía dHSA fragmentada sin enzimas, se recogió y se diluyó con PBS con Ca y Mg (GIBCO).

La dHSA se tripsinizó, y la mezcla de péptidos obtenida después de la tripsinación fue adsorbida por ACS. Se pasaron sobre la columna de ACS dos ml de la dHSA fragmentada por la enzima en PBS, correspondientes a un total de 0,2 mg de proteína. El flujo a través se recogió teniendo en cuenta el volumen vacío y la dilución de la muestra adsorbida recogiéndolo en pequeñas partes de 0,2 ml. Treinta microlitros de cada muestra, incluyendo una muestra de control que no se ha adsorbido, se secaron en una centrífuga Speed-Vac. Los péptidos de unión se identificaron comparando las disoluciones de péptidos adsorbidos y no absorbidos usando la técnica de espectrometría de masas MALDI TOF. Las muestras secadas se reconstituyeron en 10 ul de TFA al 0,1 %. Se usaron puntas de pipeta Zip Tip (Millipore, EE. UU.) que contenían medio de fase inversa C18 para desalar las muestras reconstituidas. Para el análisis de las muestras en el rango de masa de 700 - 3.600 Da, se mezcló un µl de cada muestra eluida con Zip Tip con 1 µl de una disolución saturada de ácido α-ciano-4-hidroxicinámico (0,02 mg/ml) en acetonitrilo al 70 %/ácido trifluoroacético al 0,3 %. Para el análisis de las muestras en el rango de masa de 1.500 - 9.000 Da, se mezcló 1 µl de cada muestra eluida con Zip Tip con 1 µl de ácido sinapínico (ácido 3-metoxi-4-hidroxicinámico). Se vertió 1 µl de la mezcla en la placa MALDI y se analizó usando MS de MALDI-TOF (Voyager-DE PRO, Applied Biosystems, CA, EE. UU.). La búsqueda de la identidad de masa de los espectros resultantes se realizó en las bases de datos SwissProt o NCBI usando MS-Fit.

Estos péptidos se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Fragmentos de albúmina generados por tripsina que se unen a ACS

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
194	71 %	KYLYEIAR	161-168

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
195	64 %	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
196	60 %	VFDEFKPLVEEPQNLIK	397-413
197	59 %	VPQVSTPTLVEVSR	439-452
198	42 %	RPCFSALEVDETYVPK	509-524
199	41 %	FQNALLVR	427-434
200	36 %	SLHTLFGDK	89-97
201	36 %	LKECCEKPLLEK	299-310
202	35 %	LCTVATLR	98-105
203	34 %	YLYEIAR	162-168
204	32 %	CCAAADPHECYAK	384-396
205	29 %	AAFTECCQAADK	187-198
206	26 %	CCTESLVNR	500-508
207	25 %	QEPERNECFLQHK	118-130
208	23 %	AVMDDFAAFVEK	570-581
209	22 %	NECFLQHK	123-130
210	20 %	ONCELFEQLGEYK	414-426
211	18 %	QEPERNECFLQHK	118-130
212	13 %	VHTECCHGDLLECADDR	265-281
213	8 %	FKDLGEENFK	35-44
214	3 %	YICENQDSISSK	287-298
215	2 %	LDELRDEGK	206-214
216	1 %	DDNPNLPR	131-138

Debido a que la secuencia peptídica completa de la albúmina no se recupera usando la técnica MALDI-TOF después de la degradación con tripsina, y debido a que algunas secuencias con la capacidad de unirse a los receptores de la superficie celular de las células inmunes podrían haber sido degradadas por el tratamiento con tripsina, la dHSA también se degradó con asparaginasa (ASN-N), y la mezcla de péptidos obtenida después de la degradación se adsorbió en ACS. Los péptidos de unión se identificaron comparando disoluciones de péptidos adsorbidos y no adsorbidos usando la técnica ms de MALDI TOF. Estos péptidos se muestran en la **Tabla 8**.

Tabla 8: Fragmentos de albúmina generados por Asp-N que se unen a ACS

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
217	100 %	DHVKLVNEVTEFAKTCVA	62-79
218	100 %	DDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL	586-609
219	87 %	DRVTKCCTESLVNRRPCFSALEV	495-517
220	86 %	DETYVPKEFNAETFTHA	518-535
221	65 %	DSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVEN	293-319

SEQ ID NO:	Porcentaje Absorbido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
222	65 %	DKLCTVATLRETYGEM	96-112
223	100 %	YSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHEC YAKVF	364-398
224	100 %	KLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNEC FLQHK	96-130
225	100 %	ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKE QLKAVM	536-572
226	100 %	LAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKHCIA EVEN	283-319
227	100 %	VFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTY ETT LEKCCAAA	348-388
228	100 %	LGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLV NEVTEFAKTCVA	37-79
229	100 %	RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKE FNAETFTFHA	495-535
230	37 %	YLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCCTES LVNRRPFSALEV	475-517

Además, se sintetizaron nueve péptidos de albúmina sintéticos, como se muestra en la **Tabla 9**.

Tabla 9: Péptidos de albúmina sintéticos

SEQ ID NO:	Nombre del Péptido	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
183	3026	NEETFLKKYLYEIARRHPYFYAP	153-176
184	3027	ELFEQLGEYKFQNALLVR	417-434
185	3028	VFDEFKPLVEEPQNLIK	397-413
188	3029	KVPQVSTPTLVEVSR	438-452
189	2604	KLVNEVTEFAKT	65-76
190	2605	NEETFLKKYLYE	153-168
191	2606	LDELRDEGKAS	205-217
192	2607	EMADCCAKQEPE	110-122
193	2608	ELFEQLGEYKF	417-427

Ejemplo 18: ligantes de péptidos de albúmina de moléculas de la superficie celular

Se mostró que el anticuerpo monoclonal mAb A tiene actividad inmunomoduladora. Se investigaron más a fondo las estructuras del epítopo unido por el mAb A. Brevemente, se incubaron fragmentos de albúmina con anticuerpo, y se

usó espectrometría de masa de tiempo de vuelo con ionización/desorción por láser asistida por matriz (ms MALDI-TOF) con el fin de definir el posible sitio o sitios en la albúmina sérica humana a los que se une un anticuerpo monoclonal de ratón específico para la albúmina desnaturalizada. Un enfoque aprovechó el hecho de que algunos péptidos trípticos a los que se une un anticuerpo no generarán espectros de masas característicos en MALDI, ya que están "ocultos" del análisis. Otro enfoque aprovecha el hecho de que los sitios de una proteína donde se ha unido un anticuerpo están protegidos de la proteólisis.

Se desnaturalizó la albúmina de suero humano (HSA) purificada con urea, se redujo con DTT y se alquiló. La HSA desnaturalizada se sometió entonces a tratamiento con tripsina con una concentración baja (0,02-2 ng/ml) de tripsina. Sin embargo, los espectros obtenidos con MALDI fueron insatisfactorios, ya que no se encontraron las masas de péptidos típicas de la albúmina. Tomando como base la electroforesis en gel, se encontró que esta preparación (digerida con 0,02 ng/ml de tripsina) contenía cantidades sustanciales de albúmina no digerida. Por lo tanto, se continuó la digestión con tripsina, a una concentración superior (5 ug/ml) con el fin de obtener los espectros de masas usados habitualmente para la identificación de proteínas por MALDI.

Para identificar los fragmentos de albúmina unidos por el mAb A, parte de la disolución de albúmina ahora completamente escindida se incubó con el mAb A. Se realizó ms de MALDI-TOF y se compararon los espectros de albúmina desnaturalizada tratada con enzima obtenidos en presencia o ausencia del mAb A. Catorce masas de albúmina (**SEQ ID NO: 231-244**) estaban ausentes o reducidas después de la incubación con mAb A. La secuencia de aminoácidos de estos péptidos se muestra en la **Tabla 10**. Los espectros representan múltiples áreas que engloban los residuos 66 a 508 de la molécula de albúmina.

Con el fin de confirmar adicionalmente estos resultados, se dejó que el anticuerpo monoclonal mAb A se uniera a la albúmina desnaturalizada (digerida previamente con tripsina a una concentración de 0,02 ng/ml) con el fin de proteger las secuencias de péptidos del epítopo. A continuación, el complejo se trató de nuevo con tripsina. A continuación, se realizó ms de MALDI-TOF y los espectros de masas de los péptidos generados a partir de albúmina se compararon con los espectros generados a partir de albúmina desnaturalizada tratada con tripsina en ausencia de anticuerpo. Las mismas catorce masas de 39 masas de albúmina desaparecieron por completo o se redujeron significativamente en la muestra donde el mAb estaba presente durante el tratamiento con tripsina (véase la **Tabla 10**, Columna 6). Se tomaron múltiples lecturas para verificar los resultados.

Tabla 10: Péptidos de albúmina que se unen al anticuerpo monoclonal mAb A

SEQ ID NO:	Secuencia	Posiciones en la Albúmina	Área de pico antes de la incubación con Ab. (2 espectros)	Área de pico después de la incubación con Ab. (5 espectros)	Área de pico de albúmina tripsinizada + Ab (6 espectros)
231	LVNEVTEFAK	066-075	1970, 4092	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
232	SLHTLFGDK	089-097	1695, 5089	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
233	LCTVATLR	098-105	1862, 4869	0, 0, 132, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0,
234	ETYGEMADCCAK	106-117	809, 1010	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
235	YLYEIAR	162-168	6036, 13066	504, 118, 473, 281, 288	448, 895, 216, 724, 2346, 1571
236	LDELRDEGK	206-214	3064, 7917	0, 0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0
237	YICENQDSISSK	287-298	583, 1394	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 53, 0, 0, 0,
238	LKECCEKPLLEK	299-310	2283, 4675	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
239	HPDYSVVLLLR	362-372	1036, 1482	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 51, 0, 407 (1312), 226(1312)
240	CCAAADPHECYAK	384-396	2186,3327	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0, 0,
241	QNCELFEQLGEYK	414-426	2519,2978	0, 0, 0, 0, 0,	0, 0, 0, 0, 0,212(1656.64)
242	FQNAL VR	427-434	15276, 32846	267, 315, 931, 494, 309	591, 1284, 199, 1015, 2963, 1998
243	CCTESLVNR	500-508	1360, 4659	0, 0, 0, 0, 0,	0, 258, 0, 0, 0,204 (1139)
244	AVMDDFAAFVEK	570-581	2720, 3758	0, 0, 0, 0, 0	0, 0, 0, 0, 0, 0

Es posible que algunos fragmentos peptídicos de la albúmina no se identifiquen mediante la unión de un anticuerpo a fragmentos tripsinizados de la albúmina debido a la posibilidad de que el epítopo de unión al mAb de la albúmina sea escindido por la tripsina, lo que da lugar a fragmentos del epítopo con una afinidad de unión demasiado baja para unirse al mAb. Por lo tanto, se usó un método adicional para identificar los fragmentos unidos por el anticuerpo. Se repitió el mapeo del epítopo MALDI de mAb A tomando como base la protección de anticuerpos de la proteólisis. Esta vez se usó un enfoque ligeramente diferente. Se incubó la HSA desnaturalizada con mAb A. La albúmina no unida por el anticuerpo, se retiró de la muestra por exclusión por tamaño en un ultrafiltro. A continuación, los mAb libres remanentes y los complejos de mAb-albúmina se digirieron con tripsina (las secuencias de la molécula de albúmina a las que se une el mAb deberían resistir la digestión con tripsina). A continuación, se retiraron de la muestra los pequeños fragmentos escindidos de mAb y albúmina desprotegida mediante ultrafiltración (30 kD). Los complejos de mAb y los fragmentos de albúmina unidos se disociaron reduciendo el pH a 2,7. De nuevo, se realizó una ultrafiltración a 30 kD para separar el mAb completo de los fragmentos de albúmina menores de 30 kD. El análisis de MALDI TOF de estos fragmentos no identificó los espectros típicos de la albúmina. Razonablemente, porque los fragmentos que contienen el epítopo de mAb A eran todavía demasiado grandes. Este filtrado (< 30 kD) se digirió entonces adicionalmente con tripsina (para la escisión de los sitios previamente protegidos por el mAb) con el fin de generar masas de péptidos adecuadas para análisis con ms de MALDI TOF.

Después de este segundo tratamiento con tripsina, ocho de las 32 masas detectadas por ms de MALDI TOF coincidían con la albúmina (véase la **Tabla 11**). Por lo tanto, estas nuevas secuencias de aminoácidos representan una parte del epítopo, que también contiene secuencias en el otro lado del punto de escisión de la tripsina. Seis de las ocho masas de péptidos ((**SEQ ID NO: 231**, **233**, **235**, **236**, **242** y **243**) eran masas de péptidos que también desaparecieron cuando se analizaron previamente cuando la albúmina completamente escindida se incubó con el mAb A antes del análisis por MALDI-TOF (véase la **Tabla 10**). Dos de los ocho péptidos (**SEQ ID NO: 245** y **346**) no se habían identificado en los ensayos de unión con albúmina completamente escindida. Se estableció así el/los epítopo/s de este anticuerpo. Es importante señalar que múltiples estructuras de este tipo están presentes en la molécula de albúmina, lo que puede causar entonces la reticulación de los receptores a los que están unidas. Sin embargo, pueden existir, de hecho, múltiples sitios de epítopo para el mAb A en la albúmina.

Tabla 11: Péptidos de albúmina que se unen al anticuerpo monoclonal mAb A

SEQ ID NO:	Secuencia	Posiciones en la Albúmina
245	LSQRFPK	243-249
246	DDNPNLPR	131-138
235	YLYEIAR	162-168
233	LCTVATLR	98-105
242	FQNALLVR	427-434
236	LDELRDEGK	206-214
243	CCTESLVNR	500-508
231	LVNEVTEFAK	66-75

Ejemplo 19: péptidos cíclicos que se unen a P3028

Con el fin de identificar los péptidos cíclicos que se unen a P3028, todas las variantes posibles de dipéptidos y tripéptidos se sintetizaron en chips y se analizó la unión del P3028 marcado con etiqueta His usando la técnica ELISA. Tomando como base los restos de unión identificados, se produjeron y ensayaron 6 unidades méricas en bucle. Estos resultados conjuntamente permiten la construcción de un péptido cíclico líder CLALNVMCG (**SEQ ID NO: 264**). Se realizaron barridos posicionales en cada posición del péptido cíclico líder que se reemplazó con cada uno de los otros 19 aminoácidos L. Se ensayó la unión de cada uno de los péptidos sustituidos y se identificaron secuencias de péptidos con una capacidad de unión incluso mejor que la del péptido líder. Los dos péptidos con la mayor afinidad fueron CLRLNVFCG (**SEQ ID NO: 265**) y CLRLIVMCG (**SEQ ID NO: 266**). En la **Tabla 12** se resumen los dos mejores péptidos en bucle que se unen a P3028 tomando como base el ensayo de unión de barrido posicional.

Tabla 12: Péptidos cíclicos que se unen a P3028

SEQ ID NO:	SECUENCIA
264	CLALNVMCG
265	CLRLNVFCG
266	CLRLIVMCG

Los residuos de aminoácidos sustituibles en el péptido en bucle líder que se identificaron en los barridos posicionales que proporcionaban una unión mejorada a P3028 (**SEQ ID NO: 185**) se resumen en la **Figura 33** (es decir, **SEQ ID NO: 264** a **266**). Las sustituciones posicionales de P28R que dan lugar a una unión equivalente o mejor de P28R a P3028 que se identificaron que proporcionaban una unión mayor o sustancialmente igual a P3028 (véanse las **Tablas 6.1** y **6.2**) también se resumen en la **Figura 33**. Se observó que había muy buena homología entre las secuencias de péptidos en bucle que se unen a P3028 tomando como base los datos de barrido (**SEQ ID NO: 264-266**) y las secuencias de péptidos lineales que se identificaron como que se unen a P3028 (**SEQ ID NO: 2- 31** y **268-393**) (véase la **Figura 33**). Se observa que los residuos C N-terminales y los residuos CG C-terminales de los péptidos cíclicos están implicados en la ciclación del péptido. Por lo tanto, como se muestra en los recuadros sombreados en la **Figura 33**, existe una fuerte homología entre los péptidos cíclicos de 6 unidades méricas identificados como ligantes de P3028 (**SEQ ID NO: 264-266**) y el extremo N del extremo C del péptido relacionado con P28R (**SEQ ID NO: 2-31** y **268-393**). Se contempla que pueden identificarse péptidos cíclicos adicionales que se unen a e inhiben los péptidos inmunorreguladores derivados de la albúmina.

Ejemplo 20: efecto de los péptidos de albúmina sobre la proliferación inducida por IL-2

El efecto de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** se determina usando el modelo humano *ex vivo* como se describe en el **Ejemplo 2**.

Las PBMC se aíslan de muestras de sangre venosa de donantes de sangre sanos (muestras de control) o pacientes con cáncer. Se añaden cien pl de medio de cultivo (RPMI 1640 con modificación de Dutch (Gibco, InVitrogenAB, Estocolmo, Suecia) suplementado con 200 IV/ml de penicilina, 200 ul/ml de estreptomicina, L-glutamina 4 mM (todos de Sigma Chemical Co. MO, EE. UU.) y suero humano inactivado por calor al 20 %) a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, Corning Inc. NY, EE. UU.). Para los cultivos experimentales, el medio de cultivo de cada pocillo se suplementa con un péptido de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**. A continuación, se añaden cien pl de PBMC en RPMI/HAS al 2 % (5 x 104 linfocitos) por pocillo seguido de IL-2 (Proleukin, Chiron, NL) a una concentración final de 120 UI/pocillo. En paralelo, se preparan pocillos de control sin IL-2. Las células se cultivan durante 7 días en una atmósfera humidificada con CO2 al 5 % a 37 °C. La proliferación celular se ensaya por la incorporación de 1,6 pCi/pocillo de [^{3}H]-timidina (Amersham Int., Reino Unido) durante las últimas 18-24 h hrs. Para los cálculos se usan los valores medios de dpm (desintegraciones por minuto) de pocillos en triplicado.

Por lo tanto, se identifican los péptidos de albúmina que inhiben la estimulación de las PBMC por IL-2.

Ejemplo 21: efecto de los péptidos de albúmina sobre la estimulación del receptor de las células T

El efecto de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** sobre la estimulación del receptor de las células T se determina como en el **Ejemplo 3**. Las células se estimulan en cultivos en placas recubiertas previamente con un anticuerpo monoclonal dirigido frente a CD3 y se determina el número de células metabólicamente activas (es decir, proliferación celular) usando tinción MTS después de 3 a 7 días de cultivo. La detección de anticuerpo monoclonal CD3 en fase sólida se usa como una medición de la proliferación de las células T.

Por lo tanto, se identifican los péptidos de albúmina que inhiben la estimulación del receptor de las células T.

Ejemplo 22: efecto de los péptidos de albúmina sobre la citotoxicidad de las células NK

El efecto de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** sobre la citotoxicidad de las células NK se determina como en el **Ejemplo 4**.

Las células mononucleares se separan mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-paque Plus estándar (Pharmacia AB, Suecia) de sangre heparinizada obtenida de donantes sanos. La actividad citotóxica de las células NK de las células mononucleares se ensaya entonces usando un kit comercial (NKTEST, Orpegen Pharma GmbH, Heidelberg, Alemania) siguiendo el protocolo del fabricante. Brevemente, el kit contiene células diana sensibles a NK crioconservadas (K562) marcadas con un colorante de membrana fluorescente verde lipófilo, que permite la discriminación de células efectoras y diana. Después de la incubación con células efectoras, las células diana muertas se identifican mediante una tinción de ADN, que penetra y tiñe específicamente los núcleos de las células diana muertas. De esta forma, el porcentaje de dianas muertas se puede determinar mediante citometría de flujo. Las células mononucleares se preincubaron durante 30 min a 37 °C con los péptidos indicados (los péptidos se han descrito

previamente) a 10 ug/ml. Después, se añadieron las células diana, proporcionando una relación efector:diana de 40:1, y la mezcla de células se incubó a 37 ºC durante 3-4 horas. Las muestras se analizan en un FACSCalibur (BD Biosciences, San Jose, Calif.).

Por lo tanto, se identifican los péptidos de albúmina que inhiben la citotoxicidad de las células NK.

Ejemplo 23: Efecto de los péptidos de albúmina sobre la diseminación de leucocitos

El efecto de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** sobre la diseminación de leucocitos se determina como en el **Ejemplo 5**. Las células de la capa leucoplaquetaria se preparan a partir de sangre heparinizada mediante sedimentación asistida por dextrano. Para ensayar los efectos de cada péptido, se tratan muestras de células con uno de los péptidos de las (**SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** a una concentración de 10 µg/ml durante 15 minutos que inhibe eficientemente la diseminación. A continuación, estas células se lavan dos veces en PBS y se transfieren a portaobjetos limpios. Se detecta la adherencia de las células a la superficie del vidrio y su diseminación.

Por lo tanto, se identifican los péptidos de albúmina que inhiben la diseminación de los leucocitos.

Ejemplo 24: efecto de los péptidos de albúmina sobre la migración de las células inmunes

El efecto de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** sobre la migración de las células inmunes se determina como en el **Ejemplo 5**. La migración de las PBMC se estudia usando la técnica de la cámara de Boyden. La migración para las PBMC de muestras de control sanas y pacientes con cáncer se evalúa tanto en presencia como en ausencia de cada uno de los péptidos de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**. Por lo tanto, se identifican los péptidos de albúmina que inhiben la migración de las células inmunes.

Ejemplo 25: unión de péptidos de albúmina a LFA-1

La unión de los péptidos de albúmina que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** a LFA-1 se determina como en el **Ejemplo 7**. Se realiza un procedimiento de tinción inmunohistoquímica estándar usando fijación con acetona, suero AB humano al 10 % para el bloqueo, incubación con anticuerpo anti-LFA-1 y un anticuerpo secundario (Ultravision) seguido de revelado con Fast Red. La preincubación con péptidos añadidos al suero AB es bien sin péptido añadido, o se añade un péptido de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**.

Los péptidos que se unen a LFA-1 evitan la unión del anticuerpo, disminuyendo de esta manera la cantidad de tinción de Fast Red en las células tratadas con anticuerpo en comparación con las muestras de control no tratadas.

Ejemplo 26: anticuerpos que se unen a péptidos de albúmina

Los anticuerpos que se unen específicamente a péptidos que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** se generan como en el **Ejemplo 9**. Se generan antisueros de conejo dirigidos frente a cada uno de los péptidos de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**. Cada péptido de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** se sintetiza con una cisteína añadida al extremo N-terminal y se conjuga entonces con hemocianina de lapa californiana (KLH) como proteína vehicular. Los antisueros policlonales se generan mediante inmunizaciones repetidas de conejos con P3028 conjugado con KLH y adyuvantes de Freund. Los antisueros se purifican por afinidad mediante cromatografía en geles de yodoacetilo Ultralink conjugados con P3028 (Pierce Biotechnology Inc.).

Los antisueros se ensayan para determinar su capacidad para unirse al suero humano y la dHSA. Se ensaya el suero humano disponible comercialmente para fines terapéuticos, calentado 10 veces con el fin de que esté libre de virus. Por lo tanto, el antisuero de conejo que se une específicamente al péptido de albúmina se une a la dHSA y/o la muestra de control de HSA.

La unión del antisuero de conejo a los péptidos de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** se ensaya usando un ensayo ELISA de competición.

Los efectos de los anticuerpos purificados por afinidad dirigidos frente a las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** sobre la respuesta proliferativa a IL-2 se examinan en el modelo *ex vivo*, usando las PBMC de pacientes con cáncer inmunosuprimidos y muestras de control normales.

Por lo tanto, se identifican anticuerpos que se unen a péptidos de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**.

Ejemplo 27: péptidos que se unen a péptidos derivados de la albúmina

Los péptidos que se unen a péptidos que incluyen al menos una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** se identifican como en el **Ejemplo 10**. Se sintetizan los ligantes potenciales de los péptidos. Para cada péptido de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246**, se pone en contacto un péptido etiquetado con His con los ligantes potenciales en disolución, y se aísla entonces de la disolución usando la etiqueta His. Los ligantes de cada péptido se aíslan junto con el péptido, y posteriormente se identifican.

Además, las sustituciones, truncamientos y deleciones de los péptidos que se unen a cada uno de los péptidos de albúmina se identifican como en el **Ejemplo 12**. Las sustituciones, truncamientos y deleciones se sintetizan en un chip, y se ponen en contacto con el péptido de albúmina de una de las **SEQ ID NO: 183-185** o **188-246** para determinar la unión. La cantidad de péptido unido se cuantifica usando un ensayo de rampo como en el **Ejemplo 12**. Se aíslan los ligantes con las puntuaciones de rampo más altas.

Los ligantes con la puntuación más alta de cada péptido se evalúan para determinar su capacidad para reducir la inmunosupresión, como en los **Ejemplos 13** y **15**. Cada ligante se evalúa para determinar su capacidad para inducir la activación de linfocitos, y desbloquear el receptor LFA-1. Además, se evalúa que cada ligante se une a las células tumorales, como en el **Ejemplo 14**.

Ejemplo 28: efecto de P28R sobre el metabolismo mitocondrial y la conversión de MTS

Las PBMC de ocho muestras de control sanas y nueve pacientes con cáncer con diversos diagnósticos (que incluyen cáncer de células renales, melanoma maligno, cáncer rectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma), carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer de páncreas o cáncer bronquial) se cultivaron en una versión modificada del modelo *ex vivo* del **Ejemplo 2** durante siete días en presencia de varias cantidades de P28R (SEQ ID NO: 2) y muestras de control no tratadas con P28R. Como se muestra en las **Figuras** 33A y 33B, las células se cultivaron bien sin P28R **322**, 5 µg/mL **324**, 10 µg/ml **326**, o 20 µg/ml **328** de P28R. Se observó una estimulación dependiente de la dosis del metabolismo mitocondrial medida como conversión de MTS en 5/8 (véase la **Figura 33A**) de las muestras de control y 9/9 de pacientes con cáncer (véase la **Figura 33B**). Se obtuvieron resultados similares cuando las PBMC se cultivaron durante solo tres días.

Ejemplo 29: efectos de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores sobre el metabolismo mitocondrial y la conversión de MTS

El efecto de P28R (SEQ ID NO: 2) sobre el metabolismo mitocondrial basado en la conversión de MTS se comparó con el efecto de un péptido P27 estrechamente relacionado. P27 (también conocido como "SCF 27") tiene la secuencia KKLDTFFKKLSLFTER (SEQ ID NO: 264), y es una variante de P28R que se diferencia en que V8 de P28R está sustituida por K8 en P27. P28R se une a P3028 de manera más eficiente que P27 (P27 se une a P3028 con una puntuación de rampo de 253, mientras que una muestra de control de P28R se une a P3028 con una puntuación de rampo de 308; (véase el **Ejemplo 12**).

Las PBMC de pacientes con cáncer con diversos diagnósticos se cultivaron en una versión modificada del modelo *ex vivo* del Ejemplo 2 con varias concentraciones de P28R o P27 (N= 9 para P28R: N= 8 para P27). Las concentraciones fueron muestras de control sin tratar, 5 µg/mL ("SCF28-R5" y "SCF275"), 10 µg/ml ("SCF28-R10" y "SCF2710"), 20 µg/ml ("SCF28-R20" y "SCF2720"), o 40 µg/ml ("SCF28-R40" y "SCF2740"). Los resultados se muestran en la **Figura 34**. Mientras que P28R estimuló las células de pacientes con cáncer de una manera dependiente de la dosis, P27 no tuvo ningún efecto.

Ejemplo 30: efecto de P28R sobre la proliferación inducida por IL-2 (incorporación de BrdU)

El efecto de P28R (SEQ ID NO: 2) sobre la proliferación inducida por IL-2 se midió en un ensayo de incorporación de BrdU. Las PBMC de seis muestras de control sanas y diez pacientes con cáncer (incluyendo cáncer de células renales, melanoma maligno, cáncer rectal, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas (adenocarcinoma), carcinoma de células escamosas, cáncer de vejiga, osteosarcoma, cáncer de páncreas, o cáncer bronquial) se recogieron en una versión modificada del modelo *ex vivo* del **Ejemplo 2**. Se añadieron cien pl de medio de cultivo (RPMI 1640 con modificación de Dutch (Gibco, InVitrogenAB, Estocolmo, Suecia) suplementado con 200 IV/ml de penicilina, 200 ul/ml de estreptomicina, L-glutamina 4 mM (todos de Sigma Chemical Co. MO, EE. UU.) y suero humano inactivado por calor al 20 %) a placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo redondo (Costar, Corning Inc. NY, EE. UU.). A continuación, se añadieron por pocillo cien pl de PBMC en RPMI/HAS al 2% (5 x 104 linfocitos) seguido de IL-2 (Proleukin, Chiron, NL) a una concentración final de 120 UI/pocillo. En paralelo, se prepararon pocillos de muestra de control sin IL-2. Las células se cultivaron durante 7 días en una atmósfera humidificada con CO2 al 5% a 37 ºC. Se ensayó la proliferación celular por la incorporación de BrdU.

Como se muestra en la **Figura 35**, cuatro de las seis muestras de control tuvieron una alta respuesta proliferativa a IL-2 en comparación con cuatro de diez pacientes con cáncer. Estas diferencias en la respuesta proliferativa a IL-2 en las PBMC demostraron la existencia de diferencias de respondedores altos y bajos a IL-2.

Se comparó la respuesta de los respondedores altos y respondedores bajos a diversas dosis de P28R. Las células de respondedores altos o respondedores bajos se cultivaron durante 7 días sin P28R, 5 µg/mL, 10 µg/ml, o 20 µg/ml de P28R. La proliferación inducida por IL-2 se midió como incorporación de BrdU, como en el ejemplo anterior, y los resultados se muestran para los respondedores altos en la **Figura 36A** y los respondedores bajos en la **Figura 36B**. Mientras que P28R no tuvo un efecto estimulador en las células de pacientes con una alta respuesta a IL-2 (N= 4) (véase la **Figura 36A**), P28R tuvo un efecto estimulador en las células de pacientes con una baja respuesta a IL-2 (N= 6) (véase la **Figura 36B**).

Ejemplo 31: efectos de los inhibidores de péptidos inmunorreguladores sobre la proliferación inducida por IL-2 (incorporación de BrdU y conversión de MTS)

El efecto de P27, un péptido relacionado con P28R, se comparó con el efecto de P28R sobre la proliferación inducida por IL-2 según se midió por la incorporación de BrdU. P27 (también conocido como "SCF 27") tiene la secuencia KKLDTFFKKLSLFTER (SEQ ID NO: 264), y es una variante de P28R que se diferencia en que V8 de P28R está sustituida por K8 en P27. P28R se une a P3028 de manera más eficiente que P27 (P27 se une a P3028 con una puntuación de rampo de 253, mientras que una muestra de control de P28R se une a P3028 con una puntuación de rampo de 308; véase el **Ejemplo 12**).

Se cultivaron las PBMC de pacientes con cáncer de respuesta baja del **Ejemplo 30** como en el **Ejemplo 30**, excepto que algunas muestras se cultivaron con diversas concentraciones de P28R (también conocido como "SCF28-R"), y otras se cultivaron con diversas concentraciones de P27 (también conocido como "SCF27"). Las concentraciones fueron sin péptido ("células no tratadas"), 5 µg/mL, 10 µg/ml, o 20 µg/ml. La incorporación de BrdU se midió como en el **Ejemplo 30**. Como se muestra en la **Figura 37**, tanto P28R como P27 aumentaron la tasa proliferativa de las PBMC inducida por IL-2. Se puede hacer una comparación con los datos del **Ejemplo 29** y la **Figura 34**, en los que P28R, pero no P27, aumentó la estimulación por IL-2 del metabolismo mitocondrial, según se mide por conversión de MTS. Se observó que P27 aumenta la estimulación por IL-2 de la proliferación celular según se mide por la incorporación de BrdU, pero no el metabolismo mitocondrial según se mide por la conversión de MTS. Por otro lado, se observó que P28R aumentaba ambos parámetros. El péptido inhibidor P3028 se une a diferentes receptores, incluyendo CD25 (véase el **Ejemplo 8** y las **Figuras 18-19**) y LFA-1 (véase el **Ejemplo 7** y las **Figuras 15-16**), como se describe en la presente memoria. Se contempla que el ligante más eficiente de P3028, P28R, sea capaz de retirar P3028 de LFA-1 y/o de desbloquear CD25. Sin embargo, se contempla que P27 con una unión menor/más débil a P3028, no tenga la capacidad de desbloquear LFA-1, pero pueda desbloquear CD25. Por lo tanto, se contempla que diferentes poblaciones de pacientes pueden verse afectadas de diferentes formas por péptidos inmunorreguladores tales como P3028. Además, se contempla que diferentes inhibidores de péptidos inmunorreguladores pueden modular la actividad de diferentes receptores, y/o diferentes rutas de transducción de señales.

Ejemplo 32: comparación de los ensayos MTS y BrdU

Los dos ensayos de proliferación celular de este estudio se usan ampliamente para medir la proliferación celular. El péptido P28R tuvo una actividad estimuladora de la conversión de MTS en cultivos de siete días de las PBMC en 9/9 pacientes y en 5/8 muestras de control sanas. Por el contrario, P28R estimuló la incorporación de BrdU en cultivos de siete días de las PBMC de solo 1/6 y 2/10 pacientes.

La proliferación inducida por IL-2, medida como incorporación de BrdU, fue estimulada por P28R en cultivos de PBMC de pacientes con cáncer con una respuesta proliferativa baja a IL-2 (las condiciones experimentales fueron las descritas en el **Ejemplo 30**). Las PBMC de 2/3 muestras de control sanas y 2/4 pacientes con cáncer no fueron estimuladas por IL-2 cuando el efecto se midió como conversión de MTS (las condiciones experimentales fueron las descritas en el **Ejemplo 28**). Sin embargo, las PBMC de todas estas personas ("no respondedores") que no respondieron cuando se midieron con MTS fueron estimuladas significativamente por IL-2 cuando el efecto se midió como incorporación de BrdU.

Los resultados anteriores se ilustran en la **Figura 38**. Cultivos de PBMC de dos pacientes diferentes (A, B) y (C, D), con IL-2 **382** (barras a la izquierda) o sin IL-2 **384** (barras a la derecha). El efecto de IL-2 y los péptidos P28R (también conocido como "SCR28R") y P27 (también conocido como "SCF27") se midieron a concentraciones de sin péptido ("células no tratadas"), 5 µg/mL, 10 µg/ml, o 20 µg/ml de péptido.

En dos pacientes, la respuesta a IL-2, medida como incorporación de BrdU, fue aumentada por P28R (véanse las **Figuras 38A** y **38C**), pero este efecto de P28R solo se observó en uno de estos pacientes cuando se usó la conversión de MTS (véase la **Figura 38B**). Por lo tanto, mientras que en un paciente (véanse las **Figuras 38A** y **38B**) se registró la actividad estimuladora de IL-2 usando tanto BrdU como MTS, en el otro paciente, la actividad estimuladora de IL-2 se registró solo usando BrdU (véase la **Figura 38C**). Tomando como base estas observaciones, se concluye que los efectos sobre la actividad metabólica medida como conversión de MTS no siempre se correlacionan con la síntesis de ADN medida como incorporación de BrdU.

Además, P28R aumentó el efecto de IL-2 medido tanto con BrdU como con MTS, pero el efecto estimulador de SCF27 se observó solo cuando se midió la incorporación de BrdU. En el paciente que se muestra en C, los resultados son muy similares a los que se muestran en A, pero en D no se observa ningún efecto estimulador cuando el efecto se determina usando la conversión de MTS.

Estos resultados indican que las estructuras inmunomoduladoras derivadas de la albúmina, tales como P3028, parecen modular la transducción de señales a través de diferentes mecanismos. Por lo tanto, diferentes poblaciones de pacientes pueden responder de forma diferente a los inhibidores de péptidos inmunomoduladores. Se contempla que los ensayos de diagnóstico *in vitro* pueden ser útiles para identificar qué pacientes tienen estructuras inmunomoduladoras derivadas de la albúmina, y pueden ser más útiles para identificar qué pacientes responderán a determinados inhibidores (o combinaciones de inhibidores) de estructuras inmunomoduladoras.

Ejemplo 33: efectos de los ligantes de péptidos inmunorreguladores sobre la activación de linfocitos

Los ligantes de péptidos inmunorreguladores, por ejemplo, los péptidos de las **Tablas 5.1**, **6.1**, **6.2** o **12** (**SEQ ID NO: 1-32**, **265-393**), o las **SEQ ID NO: 34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264**, se ensayan para determinar los efectos sobre la activación de linfocitos, como en el **Ejemplo 13**. Los análisis de estos péptidos se realizan en modelos humanos *ex vivo.* La actividad estimuladora sobre las PBMC, medida usando las técnicas MTS o CFSE, se estudia en 7 muestras de control sanas y 7 pacientes con cáncer de diversos diagnósticos. Los péptidos se ensayan para determinar la actividad estimuladora incluso en ausencia de otros tipos de estimulación, y se comparan con muestras de control no tratadas.

Actividad estimuladora de los péptidos de las **Tablas 5.1**, **6.1**, **6.2** o **12** (**SEQ ID NO: 1-32**, **265-393**), o las **SEQ ID NO: 34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264** en una respuesta proliferativa a IL-2 suprimida por una secuencia o estructura de P3028. Las PBMC se cultivan durante 7 días con IL-2 y la tasa proliferativa se determina como incorporación de BrdU. Cada conjunto de condiciones se ensaya por triplicado. La proliferación inicial de las PBMC se compara con la proliferación de las PBMC del mismo donante después del tratamiento con cada péptido.

Ejemplo 34: unión de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a células tumorales

Se usa una versión biotinilada de cada uno de los péptidos P28R de las **Tablas 5.1**, **6.1**, **6.2** o **12** (**SEQ ID NO: 1-32**, **265-393**), o las **SEQ ID NO: 34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264**, cada uno de los cuales se ha mostrado que se une a P3028, para ensayar la unión del péptido a las células tumorales. Se analizan cinco cánceres de mama, dos carcinomas de células renales y cuatro melanomas malignos, como en el **Ejemplo 14**.

Ejemplo 35: desbloqueo del receptor LFA-1 mediante inhibidores de péptidos inmunorreguladores

Como se describe en la presente memoria, las integrinas β2 desempeñan un papel en la función normal del sistema inmune. También se describen en la presente memoria mecanismos inmunosupresores basados en la unión de un inhibidor endógeno, P3028, a la integrina β2 LFA-1. Como se describe en el **Ejemplo 7**, la tinción de la membrana de las PBMC de los pacientes con cáncer está disminuida de forma importante en comparación con las muestras de control normales. Sin embargo, la exposición de LFA-1 podría aumentarse incubando las PBMC de pacientes con cáncer con un anticuerpo dirigido frente al inhibidor P3028 (véanse el **Ejemplo 7** y la **Figura 16**).

La tinción para LFA-1 se realiza con el anticuerpo anti-LFA-1 del **Ejemplo 7** y un anticuerpo secundario (Ultravision) seguido de revelado con Fast Red. Las secciones de tumor congeladas frescas sin ninguna fijación se incuban durante 4-20 horas con cada uno de los péptidos de P28R de las **Tablas 5.1**, **6.1**, **6.2** o **12** (**SEQ ID NO: 1-32**, **265-393**), o las **SEQ ID NO: 34**, **46-53**, **64-66**, **68**, **76**, **94-96**, **98** o **264**, cada uno de los cuales se ha mostrado que se une a P3028, antes de la tinción para LFA-1. A modo de comparación, las secciones de tumor de la muestra de control se incubaron únicamente con disolución salina tamponada con fosfato. Se observa la cantidad de tinción de anticuerpo anti-LFA-1, y se usa para determinar la cantidad de bloqueo, si lo hay, del receptor LFA-1. También está en curso la migración y la actividad citotóxica de las células tratadas.

Ejemplo 36: barridos posicionales de residuos de aminoácidos en la SEQ ID NO: 2

Se usaron datos de barrido posicional para estudiar la influencia de la sustitución de diferentes tipos de aminoácidos en cada posición de P28R (SEQ ID NO: 2) sobre la unión de P3028 (SEQ ID NO: 185). Cada aminoácido de la secuencia peptídica de P28R (SEQ ID NO: 2) se intercambió con todos los aminoácidos de origen natural, y se inmovilizó en un chip de fase sólida. La unión de P3028 a estos péptidos P28R "mutados" sintetizados en un chip se determinó usando la técnica ELISA. Los resultados se resumen en la **Tabla 13**. En vista de los resultados, la **Tabla 13** incluye una columna que identifica sustituciones opcionales en cada posición que pueden mantener la unión a P3028.

Tabla 13: análisis de la unión de P3028 a variantes de P28R en fase sólida

Posición	**Categoría de la Sustitución**	**Señal ELISA**				**Prom**	**Sustituciones Opcionales que mantienen la unión a 3028**
K1	RHK	523	428	366		439	cualquier tipo de aminoácido posible
	DE	373	396			385	
	AVIL	466	442	483	449	460	
	M	457				457	
	FYW	332	315	284		310	
	STNQ	344	493	445	455	434	

Posición	Categoría de la Sustitución	Señal ELISA				Prom	Sustituciones Opcionales que mantienen la unión a 3028
K2	RHK	417	394	445		419	se prefieren aminoácidos cargados positivamente, F y N posibles*
	DE	335	349			342	
	AVIL	309	317	331	343	325	
	M	400				400	
	FYW	390	301	304		332	
	STNQ	281	331	432	350	349	
L3	RHK	370	477	386		411	cualquier tipo de aminoácido posible
	DE	492	528			510	
	AVIL	427	377	454	375	408	
	M	460				460	
	FYW	393	344	341		359	
	STNQ	393	451	374	473	423	
D4	RHK	317	317	274		303	cualquier tipo de aminoácido posible
	DE	414	417			416	
	AVIL	494	424	430	303	413	
	M	384				384	
	FYW	380	422	443		415	
	STNQ	344	405	296	345	348	
T5	RHK	430	391	237		353	se prefieren aminoácidos polares no cargados, R, Y y W son posibles*
	DE	295	341			318	
	AVIL	346	374	293	311	331	
	M	475				475	
	FYW	290	425	418		378	
	STNQ	458	424	436	535	463	
F6	RHK	309	332	309		317	se prefieren aminoácidos hidrófobos y polares no cargados; evitar los cargados positivamente y negativamente
	DE	193	229			211	
	AVIL	575	547	466	408	499	
	M	467				467	
	FYW	437	364	348		383	
	STNQ	432	481	446	410	442	
F7	RHK	369	364	232		322	se prefieren aminoácidos hidrófobos y polares no cargados; evitar los cargados positivamente y negativamente
	DE	301	381			341	
	AVIL	426	527	446	517	479	

Posición	Categoría de la Sustitución	Señal ELISA				Prom	Sustituciones Opcionales que mantienen la unión a 3028
	M	712				712	
	FYW	460	334	380		391	
	STNQ	700	517	348	511	519	
V8	RHK	365	213	253		277	se prefieren aminoácidos de cadena carbonada no aromática hidrófoba, F es posible, evitar los cargados negativamente
	DE	122	139			131	
	AVIL	299	308	401	411	355	
	M	221				221	
	FYW	358	211	228		266	
	STNQ	216	298	203	271	247	
K9	RHK	374	306	377		352	se prefieren aminoácidos cargados positivamente, T y Q polares no cargados posibles
	DE	149	240			195	
	AVIL	191	248	190	166	199	
	M	283				283	
	FYW	174	198	245		206	
	STNQ	274	347	256	330	302	
L10	RHK	439	293	285		339	cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente es posible
	DE	102	81			92	
	AVIL	426	658	415	348	462	
	M	460				460	
	FYW	403	382	316		367	
	STNQ	351	399	365	470	396	
S11	RHK	333	535	323		397	se prefieren aminoácidos polares no cargados, H es posible*
	DE	322	234			278	
	AVIL	318	392	289	213	303	
	M	744				744	
	FYW	250	402	324		325	
	STNQ	442	520	451	768	545	
L12	RHK	483	460	355		433	cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente
	DE	89	82			86	
	AVIL	462	545	456	428	473	
	M	499				499	
	FYW	389	320	409		373	
	STNQ	478	437	462	651	507	

Posición	Categoría de la Sustitución	Señal ELISA				Prom	Sustituciones Opcionales que mantienen la unión a 3028
F13	RHK	502	1046	220		589	cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente*
	DE	112	98			105	
	AVIL	525	446	468	448	472	
	M	1190				1190	
	FYW	402	291	430		374	
	STNQ	635	494	862	1144	784	
T14	RHK	264	463	259		329	cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente
	DE	159	110			135	
	AVIL	305	380	375	360	355	
	M	501				501	
	FYW	348	270	374		331	
	STNQ	369	319	599	301	397	
E15	RHK	237	318	324		293	se prefieren aminoácidos cargados negativamente, posiblemente Y o Q
	DE	404	371			388	
	AVIL	174	163	163	246	187	
	M	247				247	
	FYW	137	340	226		234	
	STNQ	165	152	161	344	206	
R16	RHK	260	239	291		263	cualquier tipo de aminoácido excepto cargado negativamente
	DE	133	107			120	
	AVIL	226	254	176	217	218	
	M	238				238	
	FYW	297	311	202		270	
	STNQ	184	292	311	133	230	

*Se observa que M tiene un átomo de azufre en la cadena lateral, y sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que la sustitución de M solo en las posiciones 8, 9 y/o 15 puede dar como resultado una unión reducida del péptido inhibidor a P3028.

Se observó que es probable que las siguientes categorías de residuos de aminoácidos en las siguientes posiciones estén implicadas en la unión de P3028 a P28R (algunas sustituciones "posibles" adicionales se indican en la **Tabla 13**):

K2 aminoácidos con carga positiva

T5 aminoácidos polares no cargados

F6 hidrófobo y polar no cargado

F7 hidrófobo y polar no cargado

V8 aminoácidos de cadena carbonada no aromática, hidrófoba

K9 aminoácidos cargados positivamente

S11 aminoácidos polares no cargados

E15 aminoácidos cargados negativamente

Por lo tanto, en algunos ejemplos, se identifica que un núcleo central, T5-S11, y dos aminoácidos adicionales, K2 y E15, están implicados en la unión del péptido P3028.

A partir de los datos de barrido posicional, también se observa que se puede identificar un "péptido central", FFVKLS (SEQ ID NO: 62) (también denominado en la presente memoria "núcleo de P28"), que se une al péptido 3028 tan eficientemente como el péptido P28R de longitud completa. Sin embargo, el péptido central P28 no estimula la activación de las PBMC (CD69 y CD71) en cultivos a corto plazo de este modelo, mientras que el péptido P28R estimula la activación de las PBMC en cultivos a corto plazo de este modelo.

Sin embargo, en cultivos con sueros de cáncer humano y de perro, el núcleo de P28 tiene una actividad estimuladora. Como tal, sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que el núcleo de P28 puede ser útil para desbloquear los efectos inhibidores de P3028 (p. ej., desplazando las estructuras de 3028 unidas de los receptores celulares). Por ejemplo, en algunos ejemplos, el núcleo de P28 puede ser útil para desbloquear la inhibición del receptor LFA-1 mediada por P3028.

Tomando como base los datos de barrido posicional, se contempla que las sustituciones de la SEQ ID NO: 2 podrían ser útiles para unir P3028, desbloquear el receptor LFA-1 de la inhibición mediada por P3028, y/o estimular las células inmunes.

Ejemplo 37: efecto de péptidos modificados sobre la activación de las PBMC

Se estudió la actividad del péptido P28R (SEQ ID NO: 2) y las modificaciones de P28R en un modelo humano ex vivo usando las PBMC en cultivos a corto plazo, 24 o 48 horas. Se estudiaron los efectos de P28R y las modificaciones de P28R en las PBMC de una persona de control sana. La activación se midió como porcentaje de células con marcador CD69 aumentado usando citometría de flujo. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 24 horas en RPMI más suero AB humano al 10 %.

Se estudió la influencia de diversas sustituciones de aminoácidos sobre el efecto estimulador (medido como expresión de CD69) en este modelo ex vivo. Se evaluaron los efectos estimuladores de P28R y las sustituciones de aminoácidos que presentan una buena capacidad de unión según el barrido posicional. Se examinaron P28R (KKLDTFFVKLSLFTER) (SEQ ID NO: 2), el péptido 30677 (KKLDTFFVKLSLMTER) (SEQ ID NO: 583), el péptido 30678 (KKLDTFFVKLQLFTER) (SEQ ID NO: 584), y el péptido 30680 (KKLDTVMVKLQLMTER) (SEQ ID NO: 585) (véase la **Figura 41A**). La **Figura 41A** ilustra los resultados de dos experimentos (**410** y **412**) para cada péptido. Los cuatro péptidos indujeron la activación de las PBMC de la persona de control sana.

Se examinaron P28R (SEQ ID NO: 2), el péptido 30864 (KSLDTFFVKLSLFTER, SEQ ID NO: 586); el péptido 30685 (KKLDTFFVKLSLFTFR, SEQ ID NO: 587); el péptido 31135 (KKLDTFFVYLSLFTER) (SEQ ID NO: 588); el péptido 31136 (KKLDTFFVNLSLFTER) (SEQ ID NO: 589), y el péptido 31138 (KKLDTFFVDLSLFTER) (SEQ ID NO: 590) (véase la **Figura 41B**). La **Figura 41B** muestra dos experimentos (**414** y **416**) para cada péptido. El péptido 31135 también estimuló las células inmunes. Por consiguiente, además del análisis de la **Tabla 13**, la tirosina también puede estar sustituida en la posición 9 de la SEQ ID NO: 2 según algunos ejemplos de la presente memoria.

Estos resultados muestran un acuerdo general con los datos del análisis basado en el barrido posicional en la **Tabla 13** (véase el **Ejemplo 36**). Sin estar limitado por ninguna teoría, algunas diferencias entre los datos de barrido de posición y los datos de estimulación de las células inmunes no son inconsistentes con la descripción de la presente memoria. Se observa que la **Tabla 13** se refiere a la capacidad de unión a P3028 en un ensayo ELISA, mientras que las **Figuras 41A-B** se refieren a un ensayo para la activación de las PBMC. En algunos ejemplos, un péptido que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en, la SEQ ID NO 2 o 583-585 estimula las células inmunes sanas, por ejemplo, las PBMC.

Ejemplo 38: efecto del péptido central P28 sobre la activación de las PBMC

Como se observa en el **Ejemplo 37**, P28R (SEQ ID NO: 2) puede estimular las PBMC de controles sanos en cultivos a corto plazo cuando se usa RPMI más suero AB humano normal al 10 % como medio de cultivo. También se evaluó la capacidad de los truncamientos de P28R para activar las PBMC. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 24 horas en RPMI más suero AB humano al 10 %. La activación de las PBMC se midió como porcentaje de células con expresión aumentada de CD69 (**Figura 42A**) o CD71 (**Figura 42B**) usando citometría de flujo. Se realizaron dos experimentos para cada péptido.

Como se muestra en las **Figuras 42A** y **42B**, el péptido P28R (SEQ ID NO: 2) activó eficazmente las PBMC sanas en este modelo, pero el péptido 32251 (SEQ ID NO: 592) y el péptido 32230 ("núcleo de P28") (FFVKLS) (SEQ ID NO: 62) no activaron las PBMC sanas en este modelo.

Sin embargo, en cultivos de PBMC donde el suero AB humano normal en el medio de cultivo fue sustituido por sueros de perros con cáncer o pacientes humanos con cáncer, P28R (SEQ ID NO: 2) y el núcleo de P28 (péptido 32230 (FFVKLS) (SEQ ID NO: 62) cada uno activó las PBMC, medida como expresión aumentada de CD69 (véase la **Figura 43**). La **Figura 43** muestra una comparación entre el péptido P28R de longitud completa (SEQ ID NO: 2) y la secuencia central de P28 de 6 aminoácidos (péptido 32230) (FFVKLS) (SEQ ID NO: 62) en un medio de cultivo que contiene sueros de dos pacientes con cáncer diferentes (suero de ca humano 1 **430** y suero de ca humano 2 **432**). Tanto P28R (SEQ ID NO: 2) como el núcleo de P28 (SEQ ID NO: 62) activaron las PBMC en presencia de suero canceroso.

Además, se ha mostrado que P28R biotinilado se une directamente a las PBMC, como se demuestra mediante inmunocitoquímica o formación de rosetas de perlas recubiertas de P28R (unión de perlas a las células).

Tomados conjuntamente, estos resultados muestran que P28R (SEQ ID NO: 2) puede unirse a P3028 y desbloquear los receptores celulares y también puede tener una actividad estimuladora directa en las células inmunes. Además, el núcleo de P28 (SEQ ID NO: 62) puede unirse a P3028 y desbloquear los receptores celulares.

Ejemplo 39: actividad citotóxica de P28R

El efecto de P28R (SEQ ID NO: 2) se estudió adicionalmente en modelos *in vivo* en ratones desnudos e inmunocompetentes. La inyección de P28R intratumoralmente en cáncer de páncreas humano en un modelo de xenoinjerto en ratones desnudos demostró una capacidad para inducir la apoptosis de las células tumorales después de un día. Las **Figuras 44A** y **44B** muestran tinción inmunohistoquímica para Caspasa 3 (**440**), lo que indica una apoptosis en curso) con una activación significativamente aumentada de esta enzima en los tumores tratados con P28R (**Figura 44A**) en comparación con los tumores que se trataron solo con el disolvente del fármaco (**Figura 44B**). También se indica una ausencia de tinción **442**. Se observa que los resultados mostrados se obtuvieron solo un día después de la administración de P28R en animales sin capacidad para formar una inmunorreactividad frente al tumor.

Como tal, la administración intratumoral de P28R puede tener una acción citotóxica sobre las células tumorales según algunos ejemplos de la presente memoria. En algunos ejemplos, P28R tiene una acción citotóxica directa sobre las células tumorales.

Ejemplo 40: actividad terapéutica de P28R

Se estudió la capacidad de P28R (SEQ ID NO: 2) para activar el sistema inmune e inducir de esta manera la lisis de las células tumorales en ratones inmunocompetentes, C57B1, con melanoma B16 inoculado. Se inyectó P28R, 40 microgramos en 100 microlitros, intratumoralmente y los tumores se extrajeron después de 3 días. Como se muestra en la **Figura 45**, las células dominantes en los tumores después de este tratamiento son células inflamatorias, que se identificaron mediante tinción inmunohistoquímica **450** usando un anticuerpo policlonal de conejo anti-CD45 (**Figura 45A**). Para comparación, se incubó una sección de tumor de control con IgG de conejo a la misma concentración (**Figura 45B**). También se indica una ausencia de tinción **452**.

Por consiguiente, se demostró que P28R puede inducir la infiltración de un tumor de melanoma B16 por células inflamatorias. Según algunos ejemplos de la presente memoria, P28R puede inducir la infiltración de tumores, por ejemplo, melanomas, por células inmunes.

Ejemplo 41: efectos de péptidos modificados sobre la estimulación de las células inmunes

Se estudió la influencia de diversas sustituciones y adiciones de aminoácidos sobre el efecto inmunoestimulador. Se evaluaron los efectos de los péptidos modificados sobre la activación de las PBMC de una persona de control sana. La activación se determinó como porcentaje de células con marcador CD69 o CD71 aumentado usando citometría de flujo. Las PBMC se incubaron con los péptidos (40 µg/ml) durante 48 horas en RPMI más suero humano AB al 10 %. Se realizaron dos experimentos (**460** y **462** en la **Figura 46A**; **464** y **466** en la **Figura 46B**, respectivamente) para cada péptido. Se ensayaron los péptidos P28R (**SEQ ID NO: 2**), núcleo de P28 (péptido 32230) (**SEQ ID NO: 62**), 32251 (KKLDTFFPKLSLFTER) (**SEQ ID NO: 592**), 32814 (RKLDTFFVKLSLFTERRR) (**SEQ ID NO: 591**), 32815 (KKLDQFFVKLSQHNER) (**SEQ ID NO: 595**), 32665 (**SEQ ID NO: 593**), y 32819 (**SEQ ID NO: 594**).

Como se muestra en la **Figura 46**, el péptido 32814 (**SEQ ID NO: 591**), tuvo un efecto estimulador en cultivos a corto plazo similar al de P28R (**SEQ ID NO: 2**) (lote CS8040). Por consiguiente, el péptido 32814 (**SEQ ID NO: 591**) activó las PBMC sanas como lo indica el CD69 aumentado (**Figura 46A**) y también el CD71 aumentado (**Figura 46B**).

Ejemplo 42: usos de diagnóstico

Además de las aplicaciones terapéuticas, también se contemplaron aplicaciones de diagnóstico de P28R y truncamientos y modificaciones del mismo. Por ejemplo, se puede obtener información sobre el estado inmune sistémico y local (intratumoral) de los pacientes usando reactivos que comprenden P28R, o un truncamiento o modificación del mismo.

Se contempla que la aparición de estructuras de 3028 inmunoinhibidoras en tumores se puede identificar mediante tinción inmunohistoquímica usando un anticuerpo dirigido frente a P3028 o usando P28R (**SEQ ID NO: 2**) o núcleo de

P28 (**SEQ ID NO: 62**) marcados, por ejemplo, P28R o núcleo de P28 biotinilado. La **Figura 47** muestra dos áreas de un cáncer de mama humano teñidas usando P28R biotinilado. La tinción **470** se observa en la **Figura 47B**. No se observa tinción en la **Figura 47A**. Se indica ausencia de tinción **472**.

Como tales, las áreas de los tumores que comprenden estructuras de P3028 (así como las áreas que no comprenden estas estructuras) pueden identificarse usando péptidos marcados según los ejemplos de la presente memoria.

Ejemplo 43: tratamiento de un tumor usando un inhibidor peptídico P28

Se identifica un paciente que tiene un melanoma. Una composición farmacéutica que comprende 40 µg/100 ml de un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 2 y un tampón PBS formulado como una sustancia similar a un gel se inyecta peritumoralmente en el paciente una vez a la semana durante tres semanas. Se observa citotoxicidad tumoral. Se observa invasión de células inmunes en el tumor.

Ejemplo 44: tratamiento de un tumor usando un inhibidor peptídico del núcleo de P28

Se identifica un paciente que tiene cáncer de mama. Una composición farmacéutica que comprende 80 µg/100 ml de un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 62 y un tampón tris formulado como una sustancia similar a un gel se inyecta peritumoralmente en el paciente. Se observa invasión de células inmunes en el tumor.

Ejemplo 45: tratamiento de un tumor usando un inhibidor peptídico de modificación de P28R

Se identifica un paciente que tiene cáncer de próstata. Una composición farmacéutica que comprende 1 mg/kg de un péptido que consiste en la secuencia de aminoácidos SEQ ID NO: 586 disuelto en un tampón acuoso se administra sistémicamente al paciente una vez cada dos días durante cinco administraciones en total. Se observa citotoxicidad tumoral. Se observa invasión de células inmunes en el tumor.

Ejemplo 46: generación de estructuras de P3028 inmunoinhibidoras por las células cancerosas

Se cultivaron células de cáncer de próstata humano en ausencia de proteínas séricas, y presentaron una inmunotinción mínima para las estructuras de P3028, tomando como base la detección por anticuerpos de conejo (**Figura 48A**). Las células de cáncer de próstata humano se alimentaron con albúmina de suero humano durante 2 horas, y se tiñeron para detectar la presencia de estructuras de P3028 usando anticuerpos de conejo (**Figura 48B**). Las células cancerosas alimentadas con albúmina presentaron niveles sustancialmente más altos de estructuras de P3028 (como se muestra por la tinción roja **480** en la **Figura 48B**) en comparación con las células no alimentadas con albúmina (como se indica por los niveles sustancialmente más bajos **482** de tinción roja **480** en la **Figura 48A**).

Como tales, se ha mostrado que las células cancerosas pueden generar estructuras inmunoinhibidoras tales como estructuras de 3028. Se contempla que los inhibidores de proteínas inmunorreguladoras según algunos ejemplos de la presente memoria pueden ser útiles para contrarrestar los efectos de dichas estructuras inmunoinhibidoras en las células cancerosas.

Ejemplo 47: inhibidores en nanopartículas de composiciones de péptidos inmunorreguladores derivados de albúmina

Se unieron perlas magnéticas Dynabead™ al péptido central P28 (FFVKLS) (SEQ ID NO: 62). Las Dynabeads™ recubiertas con el péptido central P28 se incubaron con las PBMC durante 24 horas. Como se muestra en la **Figura 49A-B**, las PBMC de control no tratadas tenían cantidades sustanciales de dHSA unida (mostrada como tinción roja **490** en la **Figura 49A**). Después de la incubación con las partículas de Dynabead™-núcleo de P28, las PBMC tenían una dHSA unida reducida significativamente **492** (como se indica por los niveles sustancialmente más bajos de tinción **490** en la **Figura 49B**) en comparación con las PBMC no tratadas.

Por consiguiente, se ha mostrado que las nanopartículas asociadas con inhibidores de péptidos inmunorreguladores tales como el péptido central P28 según algunos ejemplos de la presente memoria, pueden administrarse a células inmunes unidas por péptidos inmunorreguladores, y además pueden reducir la inhibición de los receptores de las células inmunes por péptidos inmunorreguladores.

Ejemplo 48: expresión de epítopos de P3028

La tinción IHC de P3028 de tumores humanos usando un anticuerpo anti-P3028 oligoclonal de conejo (Rimbo) generalmente muestra una alta expresión de este epítopo. Algunos tumores incluso muestran una alta expresión intratumoral, en el citoplasma. Este fenómeno se ha investigado más en un modelo de xenoinjerto de ratón de cáncer de próstata, PC3. Como se muestra en la **Figura 50A**, el citoplasma se tiñó fuertemente en determinadas áreas, sin embargo, se observó una notable heterogeneidad en la expresión de este epítopo con extensas áreas de tinción débil (**Figura 50B**). También se ha observado que el epítopo de P3028 se expresa por HSA dañada, e inesperadamente, este tumor (que se muestra en las **Figuras 50A-B**) muestra una alta expresión del epítopo de P3028, aunque se crece en un ratón sin HSA presente. Sin estar limitado por ninguna teoría, puede haber varias explicaciones, p. ej., reactividad cruzada del anticuerpo con estructuras/epítopos desconocidos del cáncer de próstata, captación de

albúmina de ratón por las células tumorales seguida de generación del epítopo de 3028 también en albúmina de ratón (fragmentación o desnaturalización).

Con el fin de analizar más a fondo esta última posibilidad (captación de albúmina), la línea celular PC3 se estableció en cultivo celular. La **Figura 51A-B** muestra claramente que cuando las células se "privaron de alimento" (solo se cultivaron en medio F12 sin proteínas) durante 18 horas, la tinción se redujo notablemente, en particular en áreas confluentes, pero también en células tumorales de crecimiento periférico, en comparación con secciones del mismo tumor.

A continuación, los cultivos se suplementaron con HSA, MSA o BFS durante 30 o 120 minutos. La **Figura 52** muestra células de carcinoma de próstata humano cultivadas, privadas de proteínas durante 18 horas e incubadas entonces con albúmina de suero humano durante 2 horas. Tinción IHC para la estructura de 3028 usando anticuerpos oligoclonales de conejo. Se observó una fuerte expresión del epítopo de P3028 (**Figura 52**). Tomando como base estas observaciones, es muy poco probable que el anticuerpo dirigido frente al epítopo de P3028 reaccione de forma cruzada con algunas estructuras desconocidas del cáncer de próstata, razonablemente en secciones tumorales del cáncer de próstata, la albúmina de ratón se ha transformado para exponer algún epítopo que se une al anticuerpo anti-P3028.

Se ha demostrado que la estructura de P3028 es un inmunoinhibidor muy potente, y ahora se ha mostrado que las propias células tumorales la producen de forma eficiente. Esto significa razonablemente que estos tipos de tumores tienen la capacidad de inhibir eficientemente la reactividad antitumoral mediada por el sistema inmune. Los cánceres de mama humanos se tiñeron usando un péptido biotinilado que se une a la estructura de P3028. De forma interesante, se obtuvieron grandes diferencias en los patrones de tinción cuando las células malignas de algunos tumores no mostraban ninguna expresión citoplasmática de la estructura de P3028. Se contempla que, según algunos ejemplos de la presente memoria, la expresión intratumoral de esta estructura puede tener valor pronóstico o predictivo.

La producción o el efecto inmunorregulador de este inmunosupresor puede bloquearse según algunos ejemplos de la presente memoria. Considerando la rápida y extensa producción de la estructura de P3028 por las células tumorales, se contempla que podría ser difícil que los enfoques convencionales suministraran sustancias que bloquearan la estructura de P3028 (anticuerpos o bloqueantes de bajo peso molecular) en cantidades suficientes con el fin de mantener el control de este tipo de inmunosupresión durante el tiempo suficiente como para lograr un efecto terapéutico antitumoral. Existen entonces al menos dos alternativas: bloquear la captación y generación de la estructura de P3028 por las células tumorales o usar ligantes de la estructura de P3028 para dirigir toxinas a las células tumorales.

Ejemplo 49: activación del sistema inmune por P28R en ratones inmunocompetentes

La capacidad de P28R para activar el sistema inmune e inducir de esta manera la lisis de las células tumorales se estudió en ratones inmunocompetentes, C57B1, con melanoma B16 inoculado. P28R, 20 nM en 100 microlitros, se inyectó intratumoralmente y los tumores se extrajeron después de 3-5 días. Como se muestra en la **Figura 53**, los tumores fueron permeados por células inflamatorias CD45+ después de este tratamiento (**Figura 53A**). A modo de comparación, se incubó una sección de tumor de control con IgG de conejo a la misma concentración (**Figura 53B**). Se observa que en los animales tratados intratumoralmente con P28R se encontró regularmente una reacción en los ganglios linfáticos regionales. Por consiguiente, estos descubrimientos proporcionan evidencia de una inhibición del cáncer y se consiguió dicha activación inmune sistémica frente al cáncer, un efecto de vacunación.

En este modelo de tumor, se inocularon tumores bilaterales, uno en cada flanco. Se inyectó P28R en uno de estos tumores y se estudiaron los cambios regresivos del tumor en estos tumores, así como en los tumores contralaterales, ya sea sin inyectar o a los que se inyectó únicamente el vehículo. La **Figura 54** muestra un tumor al que se inyectó el vehículo después de un día con solo cambios regresivos del tumor menores.

Se observa que la inyección intratumoral de P28R dio como resultado notables cambios regresivos en el tumor no solo en los tumores tratados con P28R, sino también en el tumor contralateral no inyectado (**Figura 55A-D**) o tumores a los que se inyectó únicamente disolución salina. El efecto en los tumores distantes/contralaterales no tratados se incrementó con el tiempo después de la inyección de P28R en el tumor tratado.

Se obtuvieron resultados similares en un modelo de carcinoma de pulmón de Lewis en ratones B57B1. En comparación con los tumores en los animales tratados con P28R, los tumores en los animales no tratados mostraron un predominio de células tumorales solo con cambios regresivos en el tumor menores (**Figura 56**).

La inyección de P28R en los tumores de carcinoma de pulmón de Lewis dio como resultado cambios regresivos extensos del tumor; tanto en el tumor tratado (**Figura 57A**) como en el tumor contralateral no tratado (**Figura 57B**). Los efectos del tratamiento intratumoral de tumores espontáneos en perros con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria se resumen a continuación.

Por consiguiente, se muestra que la administración de inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria puede inducir cambios regresivos en los tumores, incluyendo los tumores que reciben

el inhibidor de péptidos inmunorreguladores intratumoralmente, así como los tumores en otros partes del sujeto (p. ej., tumores contralaterales al tumor que recibió el inhibidor de péptidos inmunorreguladores).

Ejemplos 50-60: tratamiento intratumoral de tumores espontáneos en perros con P28R

Se han tratado diecisiete tumores caninos espontáneos, de histología variable, mediante inyección intratumoral de 40 nmoles de P28R en 200 microlitros. Los tumores se resecaron 3-5 días después, se congelaron instantáneamente inmediatamente y se almacenaron a -80 °C hasta su posterior procesamiento. A continuación, se proporciona una descripción detallada del tratamiento de los tumores (véanse los **Ejemplos 50-60**). En estos ejemplos, también se examinaron 15 perros de control con tumores no tratados (5 congelados instantáneamente y 10 FFPE).

Se proporciona un resumen para 7 perros con tumores mamarios tratados y 5 perros de control no tratados (véase la **Figura 88**). Se contaron las células tumorales (**881** para los perros tratados, **882** para los perros de control no tratados) y los linfocitos (**883** para los perros tratados y los perros de control no tratados) con un aumento de 400x. La relación entre estas células se usó como medida del infiltrado inflamatorio (**Figura 88**). La reproducibilidad y la influencia de la heterogeneidad del tumor en los recuentos de células se evaluaron contando varias áreas de cada sección del tumor.

La eficacia terapéutica se evaluó como la presencia de un infiltrado inflamatorio y la aparición de cambios regresivos de las células tumorales. Como la migración de las células efectoras cercanas a las células tumorales es una función importante, pero a menudo inhibida, de estas células, el efecto de P28R se evaluó específicamente como la presencia de células inflamatorias que se infiltran en las áreas de las células tumorales cercanas a las células tumorales. Se han usado anticuerpos frente a los siguientes marcadores de células inflamatorias: CD3, CD8, CD45 y CD68.

Como se describe en los **Ejemplos 50-54**, cinco tumores espontáneos se trataron intratumoralmente con P28R, en todos estos se observó un fuerte infiltrado inflamatorio, caracterizado principalmente como células CD45+ y células NK teñidas con anticuerpos dirigidos frente a CD56 y NCR1 (véase la **Figura 78A-B**). Se encontraron cambios regresivos tumorales extensos en tres de estos y en uno, el carcinoma de glándulas apocrinas, con nódulos tumorales gruesos, se observaron cambios regresivos al menos en lesiones delgadas y en la periferia de los nódulos tumorales. Sin embargo, los nódulos tumorales gruesos estaban fuertemente infiltrados por células NK. De forma interesante, en un tumor de mama con metástasis regionales, estas lesiones también estaban fuertemente infiltradas con células inflamatorias y mostraban extensos cambios regresivos del tumor (**Figura 58**). Se inyectó a dos tumores el vehículo, en uno de estos, un tumor de mama, se encontró un infiltrado inflamatorio espontáneo. El otro, un tumor de testículo, no mostró ninguna reacción inflamatoria.

Más de 20 perros han sido tratados con P28R, incluyendo 4 en el estudio toxicológico (CiToxLab, Dinamarca) con 200 nM administrados en 1 mL subcutáneamente y 17 perros en el estudio de tratamiento informado aquí con 40 nM en 200 microlitros intratumoralmente. Ninguno de estos perros mostró ningún efecto secundario sistémico.

Programa/estrategia de tratamiento: el fármaco, P28R, se inyecta intratumoralmente, 40 nM en 200 µl. A continuación, los tumores se resecan dentro de 3-5 días y las biopsias representativas se "congelan instantáneamente" inmediatamente y se almacenan congeladas / a -80 ºC hasta su investigación adicional.

El objetivo de los tratamientos, realizados según algunos ejemplos de la presente memoria, incluyen:

1. Evaluar la infiltración de células inflamatorias en secciones teñidas con H y E

2. Caracterizar inmunohistoquímicamente las células inflamatorias. (Tomando como base la estimulación pronunciada de los linfocitos CD3+ 48 h después de la exposición a P28R en un modelo humano ex vivo, se incluyó la tinción de las células T en el análisis del infiltrado inflamatorio).

3. Analizar la aparición de cambios regresivos tumorales, morfológicamente e inmunohistoquímicamente.

Se extrajeron tejidos tumorales de los perros, se congelaron instantáneamente en isopentano en hielo seco y se mantuvieron a -80 °C hasta su procesamiento posterior. Los tejidos congelados se embebieron en criomontaje OCT (Histolab, Göteborg, Suecia) y se seccionaron con un grosor de 5-7 µm usando Cryostat (CM3050S, Leica, Suecia) y las secciones de tejido se mantuvieron a -80 °C hasta su uso. Las secciones de tejido se fijaron en acetona o con formalina al 4 % durante 10 min seguido de lavado en agua destilada. Las secciones de tejido se lavaron entonces con PBS durante 5 min durante tres veces y se bloquearon con 1x bloqueante sin componentes animales (VECTOR, Göteborg, Suecia) y suero al 10 % (suero AB humano (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Alemania) o suero de perro normal (Abeam, Cambridge, Reino Unido) durante 30 min seguido de incubación con anticuerpo primario durante 1 h a temperatura ambiente y después lavado tres veces con PBS durante 5 min. La tinción inmunohistoquímica se visualizó con fosfatasa alcalina (AP) o diaminobencidina (DAB). Después de la incubación con el anticuerpo primario y el lavado, la tinción de AP se llevó a cabo usando AP específica para ratones y conejos EXPOSE (Abcam, Cambridge, Reino Unido) aplicando el conjugado de AP (AP específica para ratones y conejos Expose, Abcam, Cambridge, Cambridge, Reino Unido) en las secciones de tejido e incubando durante 30 min, seguido de lavado cuatro veces con PBS durante 5 min. Posteriormente, las secciones de tejido se incubaron con Potenciador (AP específica para ratones y conejos Expose, Abcam, Cambridge, Reino Unido) durante 4 min. Sin eliminar el Potenciador por lavado, se aplicaron una mezcla de igual volumen de fosfato de naftol (AP específico para ratones y conejos Expose, abcam, Cambridge, Reino

Unido) y Fast Red (AP específico para ratones y conejos Expose, abcam, Cambridge, Reino Unido) (1:1) y levamisol (DAKO, carpinteria, EE. UU.) (1 gota/ml) en las secciones de tejido y se incubó durante 8 min a temperatura ambiente. Después, los tejidos se lavaron con PBS cuatro veces. Después de lavar con agua destilada, se llevó a cabo una contratinción con hematoxilina de Mayers (Histolab, Göteborg, Suecia) durante 10 min, seguido de lavado con agua corriente del grifo durante 10 min y lavado con agua destilada antes de montar las secciones de tejido con medio de montaje acuoso (AQUA PERTEX, Histolab, Göteborg, Suecia). Para la inmunohistoquímica con DAB, la tinción se realizó usando DAKO Autostainer plus (DAKO, Glostrup, Dinamarca) usando el kit de alto pH EnVision Flex (DAKO, Glostrup, Dinamarca) de acuerdo con las instrucciones de la compañía. Las secciones teñidas se montaron con CYTOSEAL XYL (Thermo Scientific, Cheshire, Reino Unido).

Los anticuerpos que se han usado en este estudio fueron los siguientes. pro caspasa 3 activo de conejo (ab13847, abcam, Cambridge, Reino Unido), general citoqueratina de ratón (C1801, Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Alemania), NCR1 de ratón de conejo (bs10027R, BioSite, Suecia), IgG de conejo (ab27478, abcam, Cambridge , Reino Unido), CD3 de ratón (ab699, abcam, Cambridge, Reino Unido), CD8α de ratón (ab34105, abcam, Cambridge, Reino Unido), CD45 de ratón (ab34126, abcam, Cambridge, Reino Unido), IgG anti-conejo de cabra Envision FLEX/HRP (DAKO, Glostrup, Dinamarca), IgG de cabra anti-conejo y ratón Envision FLEX/HRP (DAKO, Glostrup, Dinamarca).

Por consiguiente, la administración intratumoral de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a sujetos según algunos ejemplos de la presente memoria puede tratar, mejorar, eliminar y/o destruir tumores.

Ejemplo 50: tumor de perro D 1

Datos clínicos

Raza de perro: cruce. Peso: 15,1 kg. Sexo: esterilizado. Edad: 85 meses. Tipo de tumor: carcinoma de glándulas apocrinas del saco anal (tumor primario). Tamaño del tumor: 25 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una biopsia grande del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor. Esta se dividió en dos partes iguales, biopsia 1 y 2. En la "parte inferior" de la primera biopsia se observó una pequeña hemorragia, de 2-3 mm de diámetro. Se cortó otra biopsia, sitio de inyección 1, y la hemorragia continuó todavía en la parte inferior de esta tercera biopsia. Se obtuvo una cuarta biopsia de esta área, sitio de inyección 2.

Examen histopatológico

Se obtuvieron secciones teñidas con H y E de todas las biopsias descritas anteriormente. Estas se investigaron para la determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y varios grados/tipos de cambios regresivos tumorales.

Secciones teñidas con H y E

Este tumor creció en nódulos tumorales grandes y voluminosos, a veces con necrosis centrales, rodeados por tejido estromal. Las áreas de regresión tumoral solo se observaron en la periferia de dichos nódulos o en áreas de crecimiento tumoral delgado (véase la **Figura** 59).

Un examen cuidadoso de dichos nódulos tumorales reveló la existencia de al menos dos tipos de células, células grandes con núcleos con tinción débil y células pequeñas con núcleos densos (**Figuras 60-61**).

Caracterización por IHC del infiltrado inflamatorio

La caracterización de las células inflamatorias se ha centrado principalmente en la respuesta inmune innata, ya que los tumores se resecaron 3 días después de la inyección intratumoral del fármaco. La tinción con un anticuerpo dirigido frente a CD45 se muestra en la **Figura 62**.

Como se muestra en la **Figura 62**, las células inflamatorias CD45+ se localizan principalmente en las áreas estromales que rodean los nódulos tumorales, que no están infiltradas por estas células. Los cambios regresivos tumorales, lisis de células tumorales mediada por el sistema inmune, solo se observan en la periferia de los nódulos tumorales o en áreas tumorales "delgadas".

Como se muestra en la **Figura 63**, solo se encontraron unas pocas células CD3+ o CD8+ dispersas después del tratamiento en este tumor.

Tinción para células NK, CD56 y NCR1

Como el tumor se resecó tres días después del tratamiento intratumoral y solo se encontró un reclutamiento menor de células T, la respuesta innata se investigó mediante tinción para células NK y macrófagos (véanse las **Figuras 64-65**).

Como se muestra en las **Figuras 64-65**, la tinción más intensa de las células CD56+ en las áreas estromales y el gradiente de intensidad de la tinción de estas células en los nódulos tumorales indican que el marcador CD56 podría perderse de las células (desprendimiento) posiblemente debido a la alta actividad proteolítica en estas áreas.

Por consiguiente, se ha mostrado que el carcinoma de glándulas apocrinas del saco anal, resecado 3 días después del tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. Se encontró una fuerte infiltración principalmente estromal de células CD45+ con infiltración cerca de las células tumorales con cambios regresivos tumorales encontrados en áreas tumorales "delgadas" y las partes periféricas de algunos nódulos tumorales. Se encontró que las células CD56+ permeaban los nódulos tumorales.

Por consiguiente, la administración intratumoral de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a sujetos según algunos ejemplos de la presente memoria puede causar cambios regresivos en tumores de carcinoma del saco anal y puede tratar, mejorar, eliminar y/o destruir dichos tumores.

Ejemplo 51: tumor de perro D 2

Datos clínicos

Raza de perro: N/A. Peso: 36,0 kg. Edad: 106 meses. Sexo: masculino. Tipo de tumor: tumor de testículo (tumor primario). Tamaño del tumor: 50 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del vehículo y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una biopsia grande del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor.

Examen histopatológico

Se investigaron las secciones teñidas con H y E para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y diversos grados/tipos de cambios regresivos tumorales.

Secciones teñidas con H y E

Las tres biopsias se analizaron cuidadosamente y mostraron el mismo resultado, un tumor testicular sin signos de destrucción tisular y solo una reacción inflamatoria débil del grado que generalmente se encuentra en estos tumores (**Figura 66A**). El grado de reacción inflamatoria se confirmó mediante tinción para CD45 (**Figura 66B**).

Por consiguiente, se ha mostrado que no se observaron reacciones inflamatorias o cambios regresivos tumorales en este tumor después de la inyección intratumoral del vehículo de la formulación de fármaco según algunos ejemplos de la presente memoria.

Ejemplo 52: tumor de perro D 3

Datos clínicos

Raza de perro: Pug. Peso: 12,5 kg. Sexo: esterilizado. Edad: 88 meses. Tipo de tumor: tumor de mastocitos (tumor primario). Tamaño del tumor: 10 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una gran biopsia del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor.

Examen histopatológico

Las secciones teñidas con H y E se investigaron para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y diversos grados/tipos de cambios regresivos tumorales (véanse las **Figuras 67A-B**).

Sólo se encontraron unas pocas células CD3+ o CD8+ dispersas después del tratamiento en este tumor (véanse las **Figuras 68A-68B**).

En la **Figura 69**, se muestra un mastocitoma después del tratamiento intratumoral con P28R. Se muestra una destrucción masiva del tumor y una infiltración extensa de células inflamatorias CD45+.

Se realizó la tinción para células NK, CD56 y NCR1 (véanse las **Figuras 70A-D**). Como el tumor se resecó tres días después del tratamiento intratumoral y solo se encontró un reclutamiento menor de células T, se investigó la respuesta innata mediante la tinción para células NK y macrófagos.

Como tal, se observó mastocitoma después de la inyección intratumoral de P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. El tumor, resecado después de 3 días, está permeado con células CD56+ y muestra extensos cambios regresivos tumorales.

Por consiguiente, la administración intratumoral de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a sujetos según algunos ejemplos de la presente memoria puede causar cambios regresivos en los tumores de mastocitos y puede tratar, mejorar, eliminar y/o destruir dichos tumores.

Ejemplo 53: tumor de perro D 4

Datos clínicos

Raza de perro: perro de granja. Peso: 8,6 kg. Sexo: femenino. Edad: 86 meses. Tipo de tumor: tumor mamario mixto benigno (tumor primario y metástasis). Tamaño del tumor: 25 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

El tumor primario se localizó en una glándula mamaria distal cerca de la ingle:

1. Se cortó un corte central, de 5-7 mm de espesor, del tumor primario correspondiente al sitio de la inyección.

2. Una biopsia periférica cerca del corte central

3. En el corte periférico se observó una pequeña hemorragia, probablemente el centro de la inyección, llamado sitio de inyección.

4. Una metástasis separada cerca del tumor primario, con un diámetro de aproximadamente 3 cm

5. Una segunda metástasis separada cerca del tumor primario

6. Un tumor adicional localizado en la glándula mamaria más alta cerca de la axila.

Examen histopatológico.

Se obtuvieron secciones teñidas con H y E de todas las biopsias descritas anteriormente. Estas se investigaron para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y varios grados/tipos de cambios regresivos tumorales.

Todas las áreas de todas las biopsias estaban infiltradas por células inflamatorias. En ninguna de las biopsias se observaron solo pequeñas áreas completamente sin infiltración de dichas células. En general, la gran mayoría de las áreas de células tumorales tenían una infiltración marcada, a menudo con una morfología muy distorsionada del crecimiento tumoral. Se identificaron los siguientes tipos de áreas regresivas tumorales.

1. Cambios regresivos relacionados con el sitio de la inyección

2. Estructura glandular clara con infiltrado inflamatorio

3. Estructura glandular muy distorsionada con infiltrado inflamatorio

4. Crecimiento difuso y confluente de células tumorales con cambios regresivos tumorales pronunciados y, a menudo, un fuerte infiltrado inflamatorio

Se analizaron secciones teñidas con H y E de diferentes partes del tumor primario, una metástasis regional y un tumor distante. Los resultados se muestran en las **Figuras 71-74**.

La caracterización del infiltrado inflamatorio de este tumor se ha realizado hasta ahora usando anticuerpos dirigidos frente a CD45 y CD8 (véase, p. ej., la **Figura 75**).

Las **Figuras 76** y **77** muestran tinciones adicionales de muestras de los tumores de este perro.

Por consiguiente, en la presente memoria se observó un tumor de mama después del tratamiento intratumoral con P28R según algunos ejemplos de la presente memoria. El tumor se resecó después de 4 días. El análisis mostró infiltración de células inflamatorias con destrucción de células tumorales en todas las áreas, sitio de inyección, partes centrales, metástasis locales y distantes.

Por consiguiente, la administración intratumoral de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a sujetos según algunos ejemplos de la presente memoria puede causar cambios regresivos en tumores mamarios mixtos con metástasis, y puede tratar, mejorar, eliminar y/o destruir dichos tumores y metástasis.

Ejemplo 54: tumor de perro D 5

Datos clínicos

Raza de perro: pincher Enano. Peso: 8,0 kg. Sexo: esterilizado. Edad: 155 meses. Tipo de tumor: glándula mamaria: carcinoma mucinoso (tumor primario) Tamaño del tumor: 20 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una gran biopsia del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor.

Examen histopatológico.

Se obtuvieron secciones teñidas con hematoxilina (véase la **Figura 78**). Estas se investigaron para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y diversos grados de cambios regresivos tumorales.

Como tal, se observó una infiltración inflamatoria bastante fuerte en este tumor al que solo se inyectó el vehículo de la formulación de fármaco según algunos ejemplos de la presente memoria. Los extensos cambios regresivos tumorales encontrados en los tumores tratados (3, 4 y 6) en este tumor. Se considera que el tumor tiene una reacción inflamatoria espontánea, que habitualmente se encuentra solo en raras ocasiones.

Por consiguiente, la administración intratumoral de inhibidores de péptidos inmunorreguladores a sujetos según algunos ejemplos de la presente memoria puede causar cambios regresivos en tumores de carcinoma mucinoso y puede tratar, mejorar, eliminar y/o destruir dichos tumores.

Ejemplo 55: tumor de perro D 6

Datos clínicos

Raza de perro: labrador. Peso: 28,0 kg. Sexo: esterilizado. Edad: 30 meses. Tipo de tumor: histiocitoma (tumor primario). Tamaño del tumor: 6 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una biopsia del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor.

Examen histopatológico.

Se investigaron las secciones teñidas con hematoxilina para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y diversos grados/tipos de cambios regresivos tumorales (véanse las **Figuras 79-80**). Como las células tumorales en el histiocitoma podrían expresar CD45, el infiltrado inflamatorio de este tumor se exploró principalmente con respecto a la infiltración de células NK usando un anticuerpo dirigido frente a CD56 y NCR1 (véase la **Figura 80**).

Como tal, se mostró que ese histiocitoma tratado intratumoralmente con P28R y resecado después de 3 días. El análisis muestra cambios regresivos tumorales extensos y una fuerte infiltración de células NK CD56+ y NCR1+.

Ejemplo 56: tumor de perro D 7

Datos clínicos

Raza de perro: Cocker spaniel. Peso: 27,0 kg. Sexo: femenino. Edad 123 meses. Tipo de tumor: adenoma papilar intraductal en glándula mamaria (tumor primario). Tamaño del tumor: 10 mm. Observaciones clínicas inmediatamente después de la inyección del P28R y durante el intervalo de tiempo hasta la resección: no se observaron eventos adversos sistémicos.

Biopsias obtenidas:

Se tomó una gran biopsia del sitio de inyección en la dirección de la inyección del fármaco desde la periferia hacia el centro del tumor.

Examen histopatológico.

Las secciones teñidas con H y E se investigaron para determinar la aparición de crecimiento tumoral, infiltración de células inflamatorias y diversos grados/tipos de cambios regresivos tumorales (véanse las **Figuras 81-82**).

Como tal, se ha mostrado que el tumor de mama al que se inyectó P28R 40 nM según algunos ejemplos de la presente memoria, dio como resultado un infiltrado inflamatorio intenso y una erradicación extensa de las células tumorales después de 5 días.

Ejemplo 57: observación de células inflamatorias y células tumorales después de la administración de P28R

La expresión de algunos marcadores CD3, CD8 y CD45 se reguló a la baja/perdió cuando las células inflamatorias se infiltraron en las áreas de las células tumorales. Como se muestra en la **Figura 83**, las células inflamatorias en las áreas estromales tenían generalmente una expresión más fuerte en comparación con las áreas de las células tumorales. La **Figura 83** muestra un tumor de mama canino (de Perro D 4) teñido para CD8 tratado intratumoralmente con 40 nmoles de P28R. Parece que los linfocitos del estroma tienen una intensidad de tinción incrementada en comparación con algunas células teñidas débilmente que se infiltran en las áreas de las células tumorales.

Tomando como base criterios morfológicos, un número considerable de linfocitos cercanos a las células tumorales estaban completamente sin teñir. Esta interpretación se confirmó adicionalmente comparando la tinción "estándar" con una tinción más intensa, lo que permitió algo de tinción de fondo/inespecífica del tejido tumoral (**Figuras 84A y 84B**, que muestran perro D 17). Con el fin de obtener una verdadera evaluación del grado de infiltración de las células inflamatorias, se usaron secciones teñidas con H y E/Hematoxilina y las células inflamatorias se identificaron por sus características morfológicas.

En microscopía óptica, los cambios regresivos tumorales se pueden identificar como: 1. Arquitectura deteriorada del tejido tumoral. 2. Células tumorales degenerativas, que aparecen como "sombras" nucleares a menudo con forma irregular. 3. Células tumorales "perdidas", orificios típicos en el tejido tumoral, a menudo rodeados de células inflamatorias.

La arquitectura de las glándulas y los conductos mamarios a menudo ya está deteriorada por el crecimiento tumoral; por lo tanto, los cambios regresivos tumorales se registraron principalmente como la aparición de células tumorales dañadas/sombras de células tumorales o células tumorales perdidas/"orificios" en las áreas de las células tumorales. Los criterios para las células tumorales dañadas son: núcleos con una tinción extremadamente débil, a menudo irregulares, y ruptura de la membrana nuclear. Estas células son apoptóticas como lo demuestra la tinción TUNEL (**Figura 85**, que muestra perro D 17).

La relación entre las células tumorales de aspecto normal y las "dañadas" se usó como una medida de los cambios regresivos de las células tumorales. La destrucción de las células tumorales da como resultado una densidad de células tumorales significativamente menor en los tumores tratados (**Figura 86B**, que muestra perro D 17) en comparación con los tumores de perros de control no tratados (**Figura 86A**, que muestra perro D C4, y **Figuras 87A-D**).

Se encontró que algunas áreas de células tumorales menores en algunos tumores tenían una morfología/arquitectura no afectada y un número bajo de células inflamatorias. Sin estar limitado por ninguna teoría, esta observación podría deberse posiblemente a que el corto período de tratamiento con una sola inyección no permite un tiempo suficiente como para que se produzca el ataque inmune. Alternativamente, sin estar limitado por ninguna teoría, se contempla que estas partes de los tumores posiblemente no expongan el antígeno necesario para ser reconocidas por el sistema inmune.

En conclusión, en general, en los tumores tratados, se encontró un infiltrado inflamatorio con cambios regresivos de células tumorales en todos los tumores. Por consiguiente, se contempla que la administración de inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria induce una infiltración inflamatoria y cambios regresivos de células en tejidos tumorales.

Ejemplo 58: cuantificación del infiltrado inflamatorio en perros tratados con P28R

El infiltrado inflamatorio en tejidos de perros tratados (como se describe en los **Ejemplos 50-57** anteriores), se cuantificó y se comparó con el número total de células tumorales en tumores de mama de 7 perros tratados con P28R y 5 perros no tratados (**Figura 88**).

Se observó que los tumores tratados contenían una relación más de 3 veces mayor entre células inflamatorias y células tumorales en comparación con los no tratados. Por consiguiente, se contempla que la administración de inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria induce una infiltración inflamatoria en tejidos tumorales.

Ejemplo 59: análisis de infiltrado inflamatorio en tumores fijados con formalina y embebidos en parafina

Además, se evaluó el infiltrado inflamatorio en diez tumores fijados con formalina y embebidos en parafina. Generalmente, la infiltración de células inflamatorias fue muy baja; en la **Figura 89** se muestran ejemplos representativos de cuatro tumores diferentes. Hay como mucho una infiltración muy escasa de las células inflamatorias en las áreas de células tumorales en ocho de estos tumores. En dos de diez tumores FFPE, se registraron pequeñas áreas infiltradas, que no excedían del 10 por ciento del área total de la sección, en la periferia misma de la sección tumoral. La mayor parte de estos tumores tenían un infiltrado inflamatorio de grado bajo con las células inflamatorias localizadas principalmente en las áreas estromales (**Figura 90**).

Ejemplo 60: comparación entre tumores tratados y no tratados en el mismo perro - el efecto distante

Notablemente, se encontró un efecto del tratamiento (infiltrado inflamatorio aumentado y una cantidad aumentada de células tumorales "dañadas") en tumores grandes después de la inyección de solo 200 µL de P28R, lo que indica un efecto distante del fármaco. Dicho efecto también se encontró en dos perros con tumores múltiples donde se inyectó solo a un tumor P28R y se observó un efecto del tratamiento también en los tumores no tratados (**las Figuras 91A-D**; **Figuras 91A** y **91C** muestran tumores a los que se inyectó directamente P28R, mientras que las **Figuras 91B** y **91D** muestran tumores no inyectados).

Por consiguiente, se muestra que la administración sistémica, además de la inyección tumoral directa, de inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria puede inducir una infiltración inflamatoria, cambios regresivos, y/o erradicación de tejidos tumorales. Como tal, en algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria se administra sistémicamente e induce infiltración inflamatoria, cambios regresivos y/o erradicación de un tumor localizado en un tejido u órgano diferente del o de los sitios de administración.

Resumen de los ejemplos 50-60

En resumen, se evaluó la actividad antitumoral del péptido inmunomodulador P28R, administrado intratumoralmente, en 7 perros con tumores de mama espontáneos. Se encontró un infiltrado inflamatorio marcado en todos los tumores tratados y el número de células tumorales degenerativas se incrementó en comparación con estos parámetros en 14 tumores no tratados. De forma interesante, el efecto antitumoral se observó a lo largo de tumores grandes incluso si el fármaco se inyectó en solo 200 µL. De manera similar, en dos perros con múltiples tumores se encontró la misma respuesta a P28R no solo en los tumores inyectados sino también en los tumores no inyectados. Por lo tanto, este tratamiento intratumoral da como resultado un efecto antitumoral distante en los tumores no tratados.

Ejemplo 61: aspectos toxicológicos de P28R en perros

Veintiún perros han sido tratados con P28R, 4 en el estudio toxicológico (CiToxLab, Dinamarca) con 200 nM administrado en 1 mL subcutáneamente y 17 perros en el estudio de tratamiento que se informa en la presente memoria con 40 nM en 200 microlitros intratumoralmente.

Ninguno de estos perros mostró efectos secundarios sistémicos.

Ejemplo 62: efecto sistémico de P28R

Tomando como base la observación de que se obtuvo un efecto terapéutico en tumores distantes no tratados en animales donde se inyectó a un tumor P28R intratumoralmente, se comenzó un estudio sobre el efecto de la administración subcutánea sistémica del fármaco.

Los ratones con cáncer de colon CT26 inoculado se trataron con 12 microgramos de P28R, dos veces por semana durante dos semanas. Como se muestra en las **Figuras 92A-B**, se indujo apoptosis, identificada usando la técnica de tinción TUNEL™, en la mayoría de las células tumorales. Un resumen de estos resultados se presenta en la **Tabla 16**.

La **Tabla 16** muestra los efectos de la administración subcutánea de P28R dos veces por semana durante dos semanas sobre la supervivencia de las células de cáncer de colon CT26 en ratones BALBc. Se compararon dos niveles de dosis, 4 (D10) o 12 mg (D30) por inyección con la inyección del vehículo. Las células tumorales apoptóticas se identificaron mediante tinción utilizando la técnica de tinción TUNEL™.

Tabla 16

TUMOR MIC 11 TUNEL J84	Número de células tumorales viables	Número de células tumorales apoptóticas	Porcentaje de células tumorales viables
Ctr 2 #24 4 2	65	44	59,6
Ctr 4 #26 4 2	48	69	41,0
Ctr 6 #28 1 2	61	48	56,0

TUMOR MIC 11 TUNEL J84	Número de células tumorales viables	Número de células tumorales apoptóticas	Porcentaje de células tumorales viables
Ctr 7 #30 1 2	47	47	50,0
Ctr 8 #33 3 2	52	57	47,7
D103 #2 1 2	0	105	0,0
D104#412	36	57	38,7
D105#622	9	101	8,2
D107#932	11	59	15,7
D108#1122	?	?	n/a
D30 1 #13 1 2	7	65	9,7
D30 2 #15 3 2	7	66	9,6
D30 5 #17 3 2	25	82	23,4
D30 6 #19 3 2	11	87	11,2
D30 8 #22 2 2	7	85	7,6

Por consiguiente, se muestra que la administración sistémica, además de la inyección tumoral directa, de inhibidores de péptidos inmunorreguladores según algunos ejemplos de la presente memoria puede inducir una infiltración inflamatoria, cambios regresivos, y/o la erradicación de tejidos tumorales en todo el sujeto, y puede inducir la muerte celular programada en las células tumorales. Como tal, en algunos ejemplos, un inhibidor de péptidos inmunorreguladores como se describe en la presente memoria se administra sistémicamente e induce infiltración inflamatoria, cambios regresivos, muerte celular programada y/o erradicación de un tumor localizado en un tejido u órgano diferente del o de los sitios de administración.

Ejemplo 63: Efectos de sueros policlonales frente a P3028 en un modelo de ratón de cáncer de colon

Se mostró que los anticuerpos oligoclonales de conejo frente a P3028 inducen cambios regresivos en tumores en un modelo de ratón de cáncer de colon. Se inyectaron cánceres de colon CT26 en ratones Balb/c con un anticuerpo oligoclonal de conejo frente al fragmento de albúmina humana desnaturalizada (anticuerpo oligoclonal "R") a 100 microgramos en 100 microlitros, o con el mismo volumen de disolución salina como control ("A").

La erradicación de las células tumorales se observó fácilmente en los ratones a los que se inyectaron anticuerpos después de cinco días. Como se resume en la **Tabla 17**, el número de células tumorales se redujo sustancialmente en los ratones a los que se inyectó anticuerpo oligoclonal (inyectado con anticuerpo oligoclonal "R") en comparación con los controles de disolución salina.

Tabla 17

	Tumor	**Número de células tumorales en el tumor inyectado**	**Número de células tumorales en el tumor no inyectado (contralateral)**
Ratones de control a los que se inyectó disolución salina	A1	109	85
	A2	64	-
	A3	100	95
	A4	81	91
	B1	58	62

	Tumor	Número de células tumorales en el tumor inyectado	Número de células tumorales en el tumor no inyectado (contralateral)
Ratones a los que se inyectó anticuerpo	B2	42	39
	B3	47	44
	B4	41	32
	B5	39	43
	B6	53	42

En los ratones a los que se inyectaron anticuerpos, se observó la erradicación de las células tumorales en los tumores a los que se inyectó directamente el anticuerpo, y también en los tumores no inyectados, contralaterales a los tumores a los que se inyectaron anticuerpos (véanse las **Figuras 93A- 93B**). Tanto la **Figura 93A** como la **93B** muestran la tinción con hematoxilina de los tumores no inyectados en el lado contralateral de los tumores inyectados (la **Figura 93A** muestra controles de disolución salina y la **Figura 93B** muestra un animal al que se inyectaron anticuerpos). La densidad de las células tumorales se reduce claramente mediante el tratamiento con anticuerpos.

Por consiguiente, se observa un efecto abscopal y/o sistémico en un tumor no inyectado de un ratón tratado. Este efecto se resume numéricamente en la columna de la derecha de la **Tabla 16.** Como tal, se muestra que según algunos ejemplos de la presente memoria, el tratamiento de péptidos inmunorreguladores tales como P3028 con un inhibidor de péptidos inmunorreguladores (tal como un anticuerpo, por ejemplo, un anticuerpo oligoclonal frente a P3028) puede tener un efecto sistémico y dar como resultado cambios regresivos tanto en tumores a los que se inyectó intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores, como también en otros tumores a los que no se inyectó directamente intratumoralmente o peritumoralmente el inhibidor de péptidos inmunorreguladores.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> CANIMGUIDE THERAPEUTICS AB

Hakansson, Leif

<120> COMPOSICIONES DE MODULADORES DEL SISTEMA INMUNE

<130> CANIG.006WO

<150> 62/129.669

<151> 06-03-2015

<160> 596

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 1

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Lys Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu
 1               5                  10                  15
```

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 2

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 3

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 3

```
Arg Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 4

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 4

Lys Lys Gly Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 5

Lys Lys Glu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 6

Lys Lys Leu Asp Gln Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 7

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 7

Lys Lys Leu Asp Thr Ala Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 8

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 8

Lys Lys Leu Asp Thr Val Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 9

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Met Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 10

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 10

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Ser Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 11

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 11

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Val Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 12

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 12

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Thr Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 13

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Leu Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 14

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 14

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Val Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 15

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 15

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Gln Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 16

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 16

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Met Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 17

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 17

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Thr Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 18

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 18

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu His Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 19

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 19

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Gln Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 20

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 20

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Val Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 21

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 21

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Met Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 22

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 22

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Met Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 23

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 23

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Gln Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 24

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu His Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 25

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 25

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Asn Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 26

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 26

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Pro Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 27

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 27

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Ser Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 28

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 28

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Gly Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 29

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 29

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Ala Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 30

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 30

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Arg Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 31

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 31

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Asn Glu Arg
1 5 10 15

<210> 32

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 32

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Pro Glu Arg
1 5 10 15

<210> 33

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 33

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Arg Glu Arg
1 5 10 15

<210> 34

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 34

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu
1 5 10 15

<210> 35

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 35

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 36

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 36

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe
1 5 10

<210> 37

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 37

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu
1 5 10

<210> 38

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 38

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser
1 5 10

<210> 39

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 39

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu
1 5 10

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 40

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys
1 5

<210> 41

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 41

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val
1 5

<210> 42

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 42

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe
1 5

<210> 43

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 43

Lys Lys Leu Asp Thr Phe
1 5

<210> 44

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 44

Lys Lys Leu Asp Thr
1 5

<210> 45

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 45

Lys Lys Leu Asp
1

<210> 46

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 46

Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 47

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 47

Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 48

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 48

Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 49

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 49

Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 50

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 50

Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 51

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 51

Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 52

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 52

Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5

<210> 53

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 53

Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5

<210> 54

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 54

Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5

<210> 55

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 55

Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5

<210> 56

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 56

Leu Phe Thr Glu Arg
1 5

<210> 57

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 57

Phe Thr Glu Arg

1

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 58

Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu
1 5 10

<210> 59

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 59

Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr
1 5 10

<210> 60

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 60

Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe
1 5 10

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 61

Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu
1 5

<210> 62

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 62

Phe Phe Val Lys Leu Ser
1 5

<210> 63

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 63

Phe Val Lys Leu
1

<210> 64

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 64

Lys Lys Leu Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 65

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 65

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 66

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 66

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 67

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 67

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 68

<211> 15

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 68

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 69

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 69

Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Glu Arg
1 5 10

<210> 70

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 70

Lys Lys Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 71

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 71

Lys Lys Leu Asp Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 72

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 72

Lys Lys Leu Asp Thr Glu Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 73

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 73

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 74

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 74

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 75

<211> 14

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 75

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Glu Arg
1 5 10

<210> 76

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 76

Lys Lys Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 77

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 77

Lys Lys Leu Asp Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 78

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 78

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 79

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 79

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 80

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 81

<211> 13

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 81

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Arg
1 5 10

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 82

Lys Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 83

Lys Lys Leu Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 84

Lys Lys Leu Asp Thr Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 85

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 85

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 86

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 86

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 87

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 87

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Arg
1 5 10

<210> 88

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 88

Lys Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 89

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 89

Lys Lys Leu Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 90

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 90

Lys Lys Leu Asp Thr Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 91

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Phe Thr Glu Arg
1 5 10

<210> 92

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 92

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Glu Arg
1 5 10

<210> 93

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 93

Gly Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 94

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 94

Lys Lys Gly Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 95

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 95

```
Lys Lys Leu Asp Gly Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 96

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 96

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Gly Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 97

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 97

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Gly Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 98

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 98

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Gly Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 99

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 99

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Gly Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 100

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 100

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Gly Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 101

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 101

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Gly Arg
1 5 10 15

<210> 102

<210> 102

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido consenso que codifica P28R (SEQ ID NO:2)

<220>

<221> característica_misc

<222> 9,15,24,30,33,36,42,48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 102

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 103

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido ejemplar que codifica P28R (SEQ ID NO: 2)

<400> 103

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 104

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 3

<220>

<221> característica_misc

<222> 3,9,15,24,30,33,36,42,48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 104

mgnaarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 105

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 3

<400> 105

cgcaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 106

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 4

<220>

<221> característica_misc

<222> 9,15,24,30,33,36,42,48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 106

aaraarggng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 107

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 4

<400> 107

aaaaaaggcg atacctttt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 108

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 5

<220>

<221> característica_misc

<222> 15,24,30,33,36,42,48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 108

aaraargarg ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 109

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 5

<400> 109

aaaaaagaag atacctttt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 110

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 6

<220>

<221> característica_misc

<222> 9,24,30,33,36,42,48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 110

aaraarytng aycarttytt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 111

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 6

<400> 111

aaaaaactgg atcagttttt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 112

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 7

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 18, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 112

aaraarytng ayacngcntt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 113

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 7

<400> 113

aaaaaactgg ataccgcgtt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 114

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 8

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 18, 24, 30, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 114

aaraarytng ayacngtntt ygtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 115

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 8

<400> 115

aaaaaactgg ataccgtgtt tgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 116

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 9

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 116

aaraarytng ayacnttyat ggtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 117

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 9

<400> 117

aaaaaactgg atacctttat ggtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 118

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 10

<220>

<221> característica_misc

<222> 9 15, 21, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 118

aaraarytng ayacnttyws ngtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 119

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 10

<400> 119

aaaaaactgg ataccttag cgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 120

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 11

<400> 120

aaaaaactgg ataccttgt ggtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 121

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO:11

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 21, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 121

aaraarytng ayacnttygt ngtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 122

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 12

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 21, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 122

aaraarytng ayacnttyac ngtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 123

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 12

<400> 123

aaaaaactgg ataccttac cgtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 124

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 13

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 21, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 124

aaraarytng ayacnttyyt ngtnaarytn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 125

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 13

<400> 125

aaaaaactgg atacctttct ggtgaaactg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 126

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 14

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 126

aaraarytng ayacnttytt ygtnaargtn wsnytnttya cngarmgn 48

<210> 127

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 14

<400> 127

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaagtg agcctgttta ccgaacgc 48

<210> 128

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 15

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 128

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn carytnttya cngarmgn 48

<210> 129

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 15

<400> 129

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg cagctgttta ccgaacgc 48

<210> 130

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 16

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 130

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn atgytnttya cngarmgn 48

<210> 131

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 16

<400> 131

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg atgctgttta ccgaacgc 48

<210> 132

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 17

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 132

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn acnytnttya cngarmgn 48

<210> 133

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 17

<400> 133

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg accctgttta ccgaacgc 48

<210> 134

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 18

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 134

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn cayytnttya cngarmgn 48

<210> 135

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 18

<400> 135

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg catctgttta ccgaacgc 48

<210> 136

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 19

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 136

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsncarttya cngarmgn 48

<210> 137

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 19

<400> 137

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg agccagttta ccgaacgc 48

<210> 138

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 20

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 138

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsngtnttya cngarmgn 48

<210> 139

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 20

<400> 139

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg agcgtgttta ccgaacgc 48

<210> 140

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 21

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 140

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnatgttya cngarmgn 48

<210> 141

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 21

<400> 141

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcatgttta ccgaacgc 48

<210> 142

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 22

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 142

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnatga cngarmgn 48

<210> 143

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 22

<400> 143

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgatga ccgaacgc 48

<210> 144

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 23

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 144

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytncara cngarmgn 48

<210> 145

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 23

<400> 145

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgcaga ccgaacgc 48

<210> 146

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 24

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 146

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytncaya cngarmgn 48

<210> 147

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 24

<400> 147

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgcata ccgaacgc 48

<210> 148

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 25

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 148

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnaaya cngarmgn 48

<210> 149

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 25

<400> 149

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgaaca ccgaacgc 48

<210> 150

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 26

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 39, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 150

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnccna cngarmgn 48

<210> 151

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 26

<400> 151

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgccga ccgaacgc 48

<210> 152

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 27

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 39, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 152

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnwsna cngarmgn 48

<210> 153

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 27

<400> 153

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgagca ccgaacgc 48

<210> 154

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 28

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 39, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 154

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnggna cngarmgn 48

<210> 155

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 28

<400> 155

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgggca ccgaacgc 48

<210> 156

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 29

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 39, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 156

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytngcna cngarmgn 48

<210> 157

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 29

<400> 157

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctggcga ccgaacgc 48

<210> 158

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 30

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 39, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 158

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnmgna cngarmgn 48

<210> 159

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 30

<400> 159

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgcgca ccgaacgc 48

<210> 160

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 31

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 160

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgttta acgaacgc 48

<210> 161

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 31

<400> 161

aaaaaactgg atacctttt tgtgaaactg agcctgttta acgaacgc 48

<210> 162

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 32

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 162

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttyc cngarmgn 48

<210> 163

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 32

<400> 163

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg agcctgtttc cggaacgc 48

<210> 164

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polinucleótido de consenso que codifica la SEQ ID NO: 33

<220>

<221> característica_misc

<222> 9, 15, 24, 30, 33, 36, 42, 48

<223> N=A,G,C,o T

<400> 164

aaraarytng ayacnttytt ygtnaarytn wsnytnttym gngarmgn 48

<210> 165

<211> 48

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> NT ejemplar que codifica la SEQ ID NO: 33

<400> 165

aaaaaactgg ataccttttt tgtgaaactg agcctgtttc gcgaacgc 48

<210> 166

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1-5

<223> Región de longitud variable= KKLDT RKLDT, KKGDT, KKEDT, KKLDQ, KKGDQ, KKEDQ, RKLDQ, RKGDQ, RKEDQ, RKGTD, RKEDT, KLDT, KGDT, KEDT, KLDQ, KGDQ, KEDQ, LDT, LDQ, GDT, GDQ, EDT, EDQ, DT, DQ, T, Q,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1-5

<223> Región de longitud variable= o sin aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> 6-7

<223> Xaa Xaa= FF, FM, FS, FV, FT, FL, AF, AM, AS, AV, AT, AL, VF, VM, VS, VV, VT, o VL

<220>

<221> VARIANTE

<222> 10-11

<223> Xaa Xaa= LS, LQ, LM, LT, LH, VS, VQ, VM, VT, o VH

<220>

<221> VARIANTE

<222> 12-14

<223> Xaa Xaa Xaa=LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(14)

<223> Xaa Xaa Xaa=MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(14)

<223> Xaa Xaa Xaa=MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(14)

<223> Xaa Xaa Xaa=MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(14)

<223> Xaa Xaa Xaa=VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, o MRR

<220>

<221> VARIANTE

<222> (15)...(16)

<223> Región de longitud variable=ER, R, o sin aminoácido

<400> 166

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5                  10                  15
```

<210> 167

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 167

```
Lys Lys Leu Asp Thr
 1               5
```

<210> 168

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 168

```
Arg Lys Leu Asp Thr
 1               5
```

<210> 169

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 169

Lys Lys Gly Asp Thr
1 5

<210> 170

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 170

Lys Lys Glu Asp Thr
1 5

<210> 171

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 171

Lys Lys Leu Asp Gln
1 5

<210> 172

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 172

Lys Leu Asp Thr
1

<210> 173

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1-4

<223> Región de longitud variable=KKLD, RKLD, KKGD, KKED, KLD, KGD, KED, LD, GD, ED, D, o sin aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> 12-14

<223> Xaa Xaa Xaa= LFT, LMT, LQT, LHT, LNT, LPT, LST, LGT, LAT, LRT, QFT, QMT, QQT, QHT, QNT, QPT, QST, QGT, QAT, QRT, VFT, VMT, VQT, VHT, VNT, VPT, VST, VGT, VAT, VRT, MFT, MMT, MQT, MHT, MNT, MPT, MST,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 12-14

<223> Xaa Xaa Xaa= MGT, MAT, MRT, LFN, LMN, LQN, LHN, LNN, LPN, LSN, LGN, LAN, LRN, QFN, QMN, QQN, QHN, QNN, QPN, QSN, QGN, QAN, QRN, VFN, VMN, VQN, VHN, VNN, VPN, VSN, VGN, VAN, VRN, MFN, MMN, MQN, MHN,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 12-14

<223> Xaa Xaa Xaa= MNN, MPN, MSN, MGN, MAN, MRN, LFP, LMP, LQP, LHP, LNP, LPP, LSP, LGP, LAP, LRP, QFP, QMP, QQP, QHP, QNP, QPP, QSP, QGP, QAP, QRP, VFP, VMP, VQP, VHP, VNP, VPP, VSP, VGP, VAP, VRP, MFP,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 12-14

<223> Xaa Xaa Xaa= MMP, MQP, MHP, MNP, MPP, MSP, MGP, MAP, MRPR, LFR, LMR, LQR, LHR, LNR, LPR, LSR, LGR, LAR, LRR, QFR, QMR, QQR, QHR, QNR, QPR, QSR, QGR, QAR, QRR, VFR, VMR, VQR, VHR, VNR, VPR, VSR, VGR,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(14)

<223> Xaa Xaa Xaa= VAR, VRR, MFR, MMR, MQR, MHR, MNR, MPR, MSR, MGR, MAR, MRR, o sin aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (15)...(16)

<223> Región de longitud variable=ER, R, o sin aminoácido

<400> 173

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1               5                  10                  15
```

<210> 174

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 174

Lys Lys Leu Asp
1

<210> 175

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 175

Arg Lys Leu Asp
1

<210> 176

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 176

Lys Lys Gly Asp
1

<210> 177

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 177

Lys Lys Glu Asp
1

<210> 178

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1-6

<223> Región de longitud variable= KKLDTF, KLDTF, LDTF, DTF, TF, F, o sin aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> 7

<223> Xaa= F, S, M, V, T, L, o sin aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> 11

<223> Xaa= S, Q, M, T, o H

<220>

<221> VARIANTE

<222> 13

<223> Xaa= F, M, Q, H, N, P, S, G, A, o R

<220>

<221> VARIANTE

<222> 16

<223> Xaa= R, o sin aminoácido

<400> 178

```
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Val Lys Leu Xaa Leu Xaa Thr Glu Xaa
 1               5                  10                  15
```

<210> 179

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 179

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe
 1               5
```

<210> 180

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 180

Lys Leu Asp Thr Phe
1 5

<210> 181

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 181

Leu Asp Thr Phe
1

<210> 182

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 182

Phe Phe Val Lys
1

<210> 183

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg
1 5 10 15
His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
20

<210> 184

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu
1 5 10 15
Val Arg

<210> 185

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 185

```
Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
 1               5                  10                  15
Lys
```

<210> 186

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

```
Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
 1               5                  10
```

<210> 187

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

```
Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys
 1               5
```

<210> 188

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 188

```
Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 189

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

```
Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr
 1               5                  10
```

<210> 190

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
1 5 10

<210> 191

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 191

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
1 5 10

<210> 192

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 192

Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu
1 5 10

<210> 193

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 193

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe
1 5 10

<210> 194

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 194

Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
1 5

<210> 195

<211> 15

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 195

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
1 5 10 15

<210> 196

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 196

Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
1 5 10 15
Lys

<210> 197

<211> 14

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg
1 5 10

<210> 198

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 198

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
1 5 10 15

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg
1 5

<210> 200

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
1 5

<210> 201

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 201

Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys
1 5 10

<210> 202

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg
1 5

<210> 203

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
1 5

<210> 204

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 204

Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
1 5 10

<210> 205

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 205

Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys
1 5 10

<210> 206

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 206

Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
1 5

<210> 207

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 207

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
1 5 10

<210> 208

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 208

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
1 5 10

<210> 209

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 209

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
1 5

<210> 210

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
1 5 10

<210> 211

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 211

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
1 5 10

<210> 212

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
1 5 10 15
Arg

<210> 213

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys
1 5 10

<210> 214

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 214

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys
1 5 10

<210> 215

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys
1 5

<210> 216

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg
1 5

<210> 217

<211> 18

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 217

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
1 5 10 15
Val Ala

<210> 218

<211> 24

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 218

Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala
1 5 10 15
Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
20

<210> 219

<211> 23

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 219

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro
1 5 10 15
Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
20

<210> 220

<211> 17

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 220

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr His
1 5 10 15
Ala

<210> 221

<211> 27

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 221

Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu
1 5 10 15
Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn
20 25

<210> 222

<211> 16

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 222

Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met
1 5 10 15

<210> 223

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

```
Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
 1               5                  10                  15
Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
            20                  25                  30
Val Phe
```

<210> 224

<211> 34

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 224

```
Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala
 1               5                  10                  15
Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln
            20                  25                  30
His Lys
```

<210> 225

<211> 36

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

```
Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
 1               5                  10                  15
Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
            20                  25                  30
Lys Ala Val Met
        35
```

<210> 226

<211> 35

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

```
Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu
 1               5                  10                  15
Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys His Cys Ile Ala Glu
            20                  25                  30
Val Glu Asn
        35
```

<210> 227

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 227

```
Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
 1               5                  10                  15
Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
            20                  25                  30
Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala
        35                  40
```

<210> 228

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

```
Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
 1               5                  10                  15
Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
            20                  25                  30
Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala
        35                  40
```

<210> 229

<211> 40

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

```
Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys
 1               5                  10                  15
Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn
            20                  25                  30
Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala
        35                  40
```

<210> 230

<211> 42

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 230

```
Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr
 1               5                  10                  15
Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val
            20                  25                  30
Asn Arg Arg Pro Phe Ser Ala Leu Glu Val
        35                  40
```

<210> 231

<211> 10

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 231

```
Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys
 1               5                  10
```

<210> 232

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 232

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
1 5

<210> 233

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 233

Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg
1 5

<210> 234

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Truncamiento de P28R

<400> 234

Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
1 5 10

<210> 235

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Truncamiento de P28R

<400> 235

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
1 5

<210> 236

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys
1 5

<210> 237

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 237

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys
1 5 10

<210> 238

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys
1 5 10

<210> 239

<211> 11

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg
1 5 10

<210> 240

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
1 5 10

<210> 241

<211> 13

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
1 5 10

<210> 242

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg
1 5

<210> 243

<211> 9

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 243

Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
1 5

<210> 244

<211> 12

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 244

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
1 5 10

<210> 245

<211> 7

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 245

Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys
1 5

<210> 246

<211> 8

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 246

Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg
1 5

<210> 247

<211> 272

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

```
Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
            20                  25                  30
His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
        35                  40                  45
Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
    50                  55                  60
Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65                  70                  75                  80
Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
                85                  90                  95
Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
            100                 105                 110
Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
        115                 120                 125
Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
    130                 135                 140
Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145                 150                 155                 160
Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
                165                 170                 175
Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
            180                 185                 190
Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
        195                 200                 205
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
    210                 215                 220
Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225                 230                 235                 240
Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
                245                 250                 255
Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
            260                 265                 270
```

<210> 248

<211> 1170

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

```
Met Lys Asp Ser Cys Ile Thr Val Met Ala Met Ala Leu Leu Ser Gly
 1               5                  10                  15
Phe Phe Phe Phe Ala Pro Ala Ser Ser Tyr Asn Leu Asp Val Arg Gly
            20                  25                  30
Ala Arg Ser Phe Ser Pro Pro Arg Ala Gly Arg His Phe Gly Tyr Arg
        35                  40                  45
Val Leu Gln Val Gly Asn Gly Val Ile Val Gly Ala Pro Gly Glu Gly
    50                  55                  60
Asn Ser Thr Gly Ser Leu Tyr Gln Cys Gln Ser Gly Thr Gly His Cys
65                  70                  75                  80
Leu Pro Val Thr Leu Arg Gly Ser Asn Tyr Thr Ser Lys Tyr Leu Gly
                85                  90                  95
Met Thr Leu Ala Thr Asp Pro Thr Asp Gly Ser Ile Leu Ala Cys Asp
            100                 105                 110
Pro Gly Leu Ser Arg Thr Cys Asp Gln Asn Thr Tyr Leu Ser Gly Leu
        115                 120                 125
Cys Tyr Leu Phe Arg Gln Asn Leu Gln Gly Pro Met Leu Gln Gly Arg
    130                 135                 140
Pro Gly Phe Gln Glu Cys Ile Lys Gly Asn Val Asp Leu Val Phe Leu
145                 150                 155                 160
Phe Asp Gly Ser Met Ser Leu Gln Pro Asp Glu Phe Gln Lys Ile Leu
                165                 170                 175
Asp Phe Met Lys Asp Val Met Lys Lys Leu Ser Asn Thr Ser Tyr Gln
```

```
            180                 185                 190
Phe Ala Ala Val Gln Phe Ser Thr Ser Tyr Lys Thr Glu Phe Asp Phe
        195                 200                 205
Ser Asp Tyr Val Lys Arg Lys Asp Pro Asp Ala Leu Leu Lys His Val
    210                 215                 220
Lys His Met Leu Leu Leu Thr Asn Thr Phe Gly Ala Ile Asn Tyr Val
225                 230                 235                 240
Ala Thr Glu Val Phe Arg Glu Glu Leu Gly Ala Arg Pro Asp Ala Thr
                245                 250                 255
Lys Val Leu Ile Ile Ile Thr Asp Gly Glu Ala Thr Asp Ser Gly Asn
            260                 265                 270
Ile Asp Ala Ala Lys Asp Ile Ile Arg Tyr Ile Ile Gly Ile Gly Lys
        275                 280                 285
His Phe Gln Thr Lys Glu Ser Gln Glu Thr Leu His Lys Phe Ala Ser
    290                 295                 300
Lys Pro Ala Ser Glu Phe Val Lys Ile Leu Asp Thr Phe Glu Lys Leu
305                 310                 315                 320
Lys Asp Leu Phe Thr Glu Leu Gln Lys Lys Ile Tyr Val Ile Glu Gly
                325                 330                 335
Thr Ser Lys Gln Asp Leu Thr Ser Phe Asn Met Glu Leu Ser Ser Ser
            340                 345                 350
Gly Ile Ser Ala Asp Leu Ser Arg Gly His Ala Val Val Gly Ala Val
        355                 360                 365
Gly Ala Lys Asp Trp Ala Gly Gly Phe Leu Asp Leu Lys Ala Asp Leu
    370                 375                 380
Gln Asp Asp Thr Phe Ile Gly Asn Glu Pro Leu Thr Pro Glu Val Arg
385                 390                 395                 400
Ala Gly Tyr Leu Gly Tyr Thr Val Thr Trp Leu Pro Ser Arg Gln Lys
                405                 410                 415
Thr Ser Leu Leu Ala Ser Gly Ala Pro Arg Tyr Gln His Met Gly Arg
            420                 425                 430
Val Leu Leu Phe Gln Glu Pro Gln Gly Gly Gly His Trp Ser Gln Val
        435                 440                 445
Gln Thr Ile His Gly Thr Gln Ile Gly Ser Tyr Phe Gly Gly Glu Leu
    450                 455                 460
Cys Gly Val Asp Val Asp Gln Asp Gly Glu Thr Glu Leu Leu Leu Ile
465                 470                 475                 480
Gly Ala Pro Leu Phe Tyr Gly Glu Gln Arg Gly Gly Arg Val Phe Ile
                485                 490                 495
Tyr Gln Arg Arg Gln Leu Gly Phe Glu Glu Val Ser Glu Leu Gln Gly
            500                 505                 510
Asp Pro Gly Tyr Pro Leu Gly Arg Phe Gly Glu Ala Ile Thr Ala Leu
        515                 520                 525
Thr Asp Ile Asn Gly Asp Gly Leu Val Asp Val Ala Val Gly Ala Pro
    530                 535                 540
Leu Glu Glu Gln Gly Ala Val Tyr Ile Phe Asn Gly Arg His Gly Gly
545                 550                 555                 560
Leu Ser Pro Gln Pro Ser Gln Arg Ile Glu Gly Thr Gln Val Leu Ser
                565                 570                 575
Gly Ile Gln Trp Phe Gly Arg Ser Ile His Gly Val Lys Asp Leu Glu
            580                 585                 590
Gly Asp Gly Leu Ala Asp Val Ala Val Gly Ala Glu Ser Gln Met Ile
        595                 600                 605
Val Leu Ser Ser Arg Pro Val Val Asp Met Val Thr Leu Met Ser Phe
    610                 615                 620
Ser Pro Ala Glu Ile Pro Val His Glu Val Glu Cys Ser Tyr Ser Thr
625                 630                 635                 640
Ser Asn Lys Met Lys Glu Gly Val Asn Ile Thr Ile Cys Phe Gln Ile
                645                 650                 655
Lys Ser Leu Ile Pro Gln Phe Gln Gly Arg Leu Val Ala Asn Leu Thr
            660                 665                 670
Tyr Thr Leu Gln Leu Asp Gly His Arg Thr Arg Arg Arg Gly Leu Phe
        675                 680                 685
```

```
Pro Gly Gly Arg His Glu Leu Arg Arg Asn Ile Ala Val Thr Thr Ser
    690                 695                 700
Met Ser Cys Thr Asp Phe Ser Phe His Phe Pro Val Cys Val Gln Asp
705                 710                 715                 720
Leu Ile Ser Pro Ile Asn Val Ser Leu Asn Phe Ser Leu Trp Glu Glu
                725                 730                 735
Glu Gly Thr Pro Arg Asp Gln Arg Ala Gln Gly Lys Asp Ile Pro Pro
            740                 745                 750
Ile Leu Arg Pro Ser Leu His Ser Glu Thr Trp Glu Ile Pro Phe Glu
        755                 760                 765
Lys Asn Cys Gly Glu Asp Lys Lys Cys Glu Ala Asn Leu Arg Val Ser
    770                 775                 780
Phe Ser Pro Ala Arg Ser Arg Ala Leu Arg Leu Thr Ala Phe Ala Ser
785                 790                 795                 800
Leu Ser Val Glu Leu Ser Leu Ser Asn Leu Glu Glu Asp Ala Tyr Trp
                805                 810                 815
Val Gln Leu Asp Leu His Phe Pro Pro Gly Leu Ser Phe Arg Lys Val
            820                 825                 830
Glu Met Leu Lys Pro His Ser Gln Ile Pro Val Ser Cys Glu Glu Leu
        835                 840                 845
Pro Glu Glu Ser Arg Leu Leu Ser Arg Ala Leu Ser Cys Asn Val Ser
    850                 855                 860
Ser Pro Ile Phe Lys Ala Gly His Ser Val Ala Leu Gln Met Met Phe
865                 870                 875                 880
Asn Thr Leu Val Asn Ser Ser Trp Gly Asp Ser Val Glu Leu His Ala
                885                 890                 895
Asn Val Thr Cys Asn Asn Glu Asp Ser Asp Leu Leu Glu Asp Asn Ser
            900                 905                 910
Ala Thr Thr Ile Ile Pro Ile Leu Tyr Pro Ile Asn Ile Leu Ile Gln
        915                 920                 925
Asp Gln Glu Asp Ser Thr Leu Tyr Val Ser Phe Thr Pro Lys Gly Pro
    930                 935                 940
Lys Ile His Gln Val Lys His Met Tyr Gln Val Arg Ile Gln Pro Ser
945                 950                 955                 960
Ile His Asp His Asn Ile Pro Thr Leu Glu Ala Val Val Gly Val Pro
                965                 970                 975
Gln Pro Pro Ser Glu Gly Pro Ile Thr His Gln Trp Ser Val Gln Met
            980                 985                 990
Glu Pro Pro Val Pro Cys His Tyr Glu Asp Leu Glu Arg Leu Pro Asp
        995                 1000                1005
Ala Ala Glu Pro Cys Leu Pro Gly Ala Leu Phe Arg Cys Pro Val Val
    1010                1015                1020
Phe Arg Gln Glu Ile Leu Val Gln Val Ile Gly Thr Leu Glu Leu Val
1025                1030                1035                1040
Gly Glu Ile Glu Ala Ser Ser Met Phe Ser Leu Cys Ser Ser Leu Ser
                1045                1050                1055
Ile Ser Phe Asn Ser Ser Lys His Phe His Leu Tyr Gly Ser Asn Ala
            1060                1065                1070
Ser Leu Ala Gln Val Val Met Lys Val Asp Val Val Tyr Glu Lys Gln
        1075                1080                1085
Met Leu Tyr Leu Tyr Val Leu Ser Gly Ile Gly Gly Leu Leu Leu Leu
    1090                1095                1100
Leu Leu Ile Phe Ile Val Leu Tyr Lys Val Gly Phe Phe Lys Arg Asn
1105                1110                1115                1120
Leu Lys Glu Lys Met Glu Ala Gly Arg Gly Val Pro Asn Gly Ile Pro
                1125                1130                1135
Ala Glu Asp Ser Glu Gln Leu Ala Ser Gly Gln Glu Ala Gly Asp Pro
            1140                1145                1150
Gly Cys Leu Lys Pro Leu His Glu Lys Asp Ser Glu Ser Gly Gly Gly
        1155                1160                1165
Lys Asp
    1170
```

<210> 249

<211> 600

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

```
Met Leu Gly Leu Arg Pro Pro Leu Leu Ala Leu Val Gly Leu Leu Ser
 1               5                  10                  15
Leu Gly Cys Val Leu Ser Gln Glu Cys Thr Lys Phe Lys Val Ser Ser
            20                  25                  30
Cys Arg Glu Cys Ile Glu Ser Gly Pro Gly Cys Thr Trp Cys Gln Lys
        35                  40                  45
Leu Asn Phe Thr Gly Pro Gly Asp Pro Asp Ser Ile Arg Cys Asp Thr
    50                  55                  60
Arg Pro Gln Leu Leu Met Arg Gly Cys Ala Ala Asp Asp Ile Met Asp
65                  70                  75                  80
Pro Thr Ser Leu Ala Glu Thr Gln Glu Asp His Asn Gly Gly Gln Lys
                85                  90                  95
Gln Leu Ser Pro Gln Lys Val Thr Leu Tyr Leu Arg Pro Gly Gln Ala
            100                 105                 110
Ala Ala Phe Asn Val Thr Phe Arg Arg Ala Lys Gly Tyr Pro Ile Asp
        115                 120                 125
Leu Tyr Tyr Leu Met Asp Leu Ser Tyr Ser Met Leu Asp Asp Leu Arg
    130                 135                 140
Asn Val Lys Lys Leu Gly Gly Asp Leu Leu Arg Ala Leu Asn Glu Ile
145                 150                 155                 160
Thr Glu Ser Gly Arg Ile Gly Phe Gly Ser Phe Val Asp Lys Thr Val
                165                 170                 175
Leu Pro Phe Val Asn Thr His Pro Asp Lys Leu Arg Asn Pro Cys Pro
            180                 185                 190
Asn Lys Glu Lys Glu Cys Gln Pro Pro Phe Ala Phe Arg His Val Leu
        195                 200                 205
Lys Leu Thr Asn Asn Ser Asn Gln Phe Gln Thr Glu Val Gly Lys Gln
    210                 215                 220
Leu Ile Ser Gly Asn Leu Asp Ala Pro Glu Gly Gly Leu Asp Ala Met
225                 230                 235                 240
Met Gln Val Ala Ala Cys Pro Glu Glu Ile Gly Trp Arg Asn Val Thr
                245                 250                 255
Arg Leu Leu Val Phe Ala Thr Asp Asp Gly Phe His Phe Ala Gly Asp
            260                 265                 270
Gly Lys Leu Gly Ala Ile Leu Thr Pro Asn Asp Gly Arg Cys His Leu
        275                 280                 285
Glu Asp Asn Leu Tyr Lys Arg Ser Asn Glu Phe Asp Tyr Pro Ser Val
    290                 295                 300
Gly Gln Leu Ala His Lys Leu Ala Glu Asn Asn Ile Gln Pro Ile Phe
305                 310                 315                 320
Ala Val Thr Ser Arg Met Val Lys Thr Tyr Glu Lys Leu Thr Glu Ile
                325                 330                 335
Ile Pro Lys Ser Ala Val Gly Glu Leu Ser Glu Asp Ser Ser Asn Val
            340                 345                 350
Val His Leu Ile Lys Asn Ala Tyr Asn Lys Leu Ser Ser Arg Val Phe
        355                 360                 365
Leu Asp His Asn Ala Leu Pro Asp Thr Leu Lys Val Thr Tyr Asp Ser
    370                 375                 380
Phe Cys Ser Asn Gly Val Thr His Arg Asn Gln Pro Arg Gly Asp Cys
385                 390                 395                 400
Asp Gly Val Gln Ile Asn Val Pro Ile Thr Phe Gln Val Lys Val Thr
                405                 410                 415
Ala Thr Glu Cys Ile Gln Glu Gln Ser Phe Val Ile Arg Ala Leu Gly
            420                 425                 430
Phe Thr Asp Ile Val Thr Val Gln Val Leu Pro Gln Cys Glu Cys Arg
        435                 440                 445
```

```
Cys Arg Asp Gln Ser Arg Asp Arg Ser Leu Cys His Gly Lys Gly Phe
    450                 455                 460
Leu Glu Cys Gly Ile Cys Arg Cys Asp Thr Gly Tyr Ile Gly Lys Asn
465                 470                 475                 480
Cys Glu Cys Gln Thr Gln Gly Arg Ser Ser Gln Glu Leu Glu Gly Ser
                485                 490                 495
Cys Arg Lys Asp Asn Asn Ser Ile Ile Cys Ser Gly Leu Gly Asp Cys
            500                 505                 510
Val Cys Gly Gln Cys Leu Cys His Thr Ser Asp Val Pro Gly Lys Leu
        515                 520                 525
Ile Tyr Gly Gln Tyr Cys Glu Cys Asp Thr Ile Asn Cys Glu Arg Tyr
    530                 535                 540
Asn Gly Gln Val Cys Gly Gly Pro Gly Arg Gly Leu Cys Phe Cys Gly
545                 550                 555                 560
Lys Cys Arg Cys His Pro Gly Phe Glu Gly Ser Ala Cys Gln Cys Glu
                565                 570                 575
Arg Thr Thr Glu Gly Cys Leu Asn Pro Arg Arg Val Glu Cys Ser Gly
            580                 585                 590
Arg Gly Arg Cys Arg Cys Asn Val
        595                 600
```

<210> 250

<211> 12

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Truncamiento de P28R

<400> 250

```
Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10
```

<210> 251

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Truncamiento de P28R

<400> 251

```
Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu
 1               5
```

<210> 252

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 252

```
Lys Lys Gly Asp Gln
 1               5
```

<210> 253

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 253

Lys Lys Glu Asp Gln
1 5

<210> 254

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 254

Arg Lys Leu Asp Gln
1 5

<210> 255

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 255

Arg Lys Gly Asp Gln
1 5

<210> 256

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 256

Arg Lys Glu Asp Gln
1 5

<210> 257

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 257

Arg Lys Gly Thr Asp
1 5

<210> 258

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 258

Arg Lys Glu Asp Thr
1 5

<210> 259

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 259

Lys Gly Asp Thr
1

<210> 260

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 260

Lys Glu Asp Thr
1

<210> 261

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 261

Lys Leu Asp Gln
1

<210> 262

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 262

Lys Gly Asp Gln
1

<210> 263

<211> 4

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 263

Lys Glu Asp Gln
1

<210> 264

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 264

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Lys Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 265

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 265

Cys Leu Ala Leu Asn Val Met Cys Gly
1 5

<210> 266

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 266

Cys Leu Arg Leu Asn Val Phe Cys Gly
1 5

<210> 267

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 267

Cys Leu Arg Leu Ile Val Met Cys Gly
1 5

<210> 268

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 268

Ala Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 269

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 269

Asp Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 270

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 270

Glu Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 271

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 271

Gly Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 272

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 272

His Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 273

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 273

Ile Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 274

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 274

Leu Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 275

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 275

Met Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 276

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 276

Asn Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 277

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 277

Pro Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 278

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 278

Gln Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 279

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 279

```
Arg Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 280

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 280

```
Thr Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 281

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 281

```
Val Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 282

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 282

```
Lys Lys Ala Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 283

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 283

Lys Lys Cys Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 284

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 284

Lys Lys Asp Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 285

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 285

Lys Lys Glu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 286

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 286

Lys Lys Phe Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 287

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 287

Lys Lys Gly Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 288

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 288

Lys Lys His Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 289

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 289

Lys Lys Ile Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 290

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 290

Lys Lys Lys Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 291

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 291

Lys Lys Met Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 292

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 292

Lys Lys Asn Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 293

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 293

Lys Lys Gln Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 294

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 294

Lys Lys Arg Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 295

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 295

Lys Lys Ser Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 296

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 296

Lys Lys Thr Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 297

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 297

Lys Lys Val Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 298

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 298

Lys Lys Leu Ala Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 299

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 299

Lys Lys Leu Glu Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 300

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 300

Lys Lys Leu Ile Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 301

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 301

Lys Lys Leu Val Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 302

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 302

Lys Lys Leu Trp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 303

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 303

Lys Lys Leu Tyr Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 304

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 304

Lys Lys Leu Asp Cys Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 305

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 305

Lys Lys Leu Asp Met Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 306

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 306

Lys Lys Leu Asp Asn Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 307

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 307

Lys Lys Leu Asp Pro Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 308

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 308

Lys Lys Leu Asp Gln Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 309

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 309

Lys Lys Leu Asp Arg Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 310

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 310

Lys Lys Leu Asp Ser Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 311

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 311

Lys Lys Leu Asp Trp Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 312

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 312

Lys Lys Leu Asp Tyr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 313

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 313

Lys Lys Leu Asp Thr Ala Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 314

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 314

Lys Lys Leu Asp Thr Ile Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 315

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 315

Lys Lys Leu Asp Thr Met Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 316

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 316

Lys Lys Leu Asp Thr Asn Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 317

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 317

Lys Lys Leu Asp Thr Pro Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 318

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 318

Lys Lys Leu Asp Thr Thr Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 319

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 319

Lys Lys Leu Asp Thr Val Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 320

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 320

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Leu Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 321

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 321

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Met Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 322

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 322

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Gln Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 323

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 323

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Ser Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 324

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 324

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Thr Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 325

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 325

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Val Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 326

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 326

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Phe Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 327

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 327

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Gly Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 328

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 328

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Leu Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 329

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 329

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Pro Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 330

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 330

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Arg Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 331

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 331

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Arg Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 332

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 332

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Ala Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 333

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 333

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Phe Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 334

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 334

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Gly Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 335

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 335

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Ile Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 336

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 336

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Met Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 337

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 337

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Asn Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 338

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 338

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Pro Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 339

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 339

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Gln Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 340

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 340

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Arg Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 341

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 341

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Ser Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 342

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 342

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Thr Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 343

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 343

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Val Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 344

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 344

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Tyr Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 345

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 345

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu His Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 346

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 346

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Met Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 347

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 347

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Asn Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 348

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 348

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Gln Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 349

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 349

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Thr Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 350

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 350

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Ala Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 351

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 351

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser His Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 352

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 352

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Ile Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 353

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 353

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Met Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 354

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 354

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Asn Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 355

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 355

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Gln Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 356

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 356

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Arg Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 357

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 357

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Ser Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 358

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 358

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Thr Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 359

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 359

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Val Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 360

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 360

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Trp Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 361

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 361

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Ala Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 362

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 362

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Cys Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 363

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 363

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Gly Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 364

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 364

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu His Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 365

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 365

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Ile Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 366

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 366

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Leu Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 367

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 367

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Met Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 368

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 368

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Asn Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 369

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 369

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Pro Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 370

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 370

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Gln Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 371

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 371

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Arg Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 372

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 372

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Ser Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 373

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 373

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Thr Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 374

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 374

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Val Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 375

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 375

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Trp Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 376

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 376

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Phe Glu Arg
1 5 10 15

<210> 377

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 377

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Gly Glu Arg
1 5 10 15

<210> 378

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 378

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe His Glu Arg
1 5 10 15

<210> 379

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 379

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Ile Glu Arg
1 5 10 15

<210> 380

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 380

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Leu Glu Arg
1 5 10 15

<210> 381

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 381

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Met Glu Arg
1 5 10 15

<210> 382

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 382

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Asn Glu Arg
1 5 10 15

<210> 383

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 383

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Pro Glu Arg
1 5 10 15

<210> 384

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 384

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Ser Glu Arg
1 5 10 15

<210> 385

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 385

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Val Glu Arg
1 5 10 15

<210> 386

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 386

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Trp Glu Arg
1 5 10 15

<210> 387

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 387

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Asp Arg
1 5 10 15

<210> 388

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 388

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Phe
1 5 10 15

<210> 389

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 389

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Lys
1 5 10 15

<210> 390

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 390

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Asn
1 5 10 15

<210> 391

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 391

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 392

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 392

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Thr
1 5 10 15

<210> 393

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Péptido sintético

<400> 393

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Tyr
1 5 10 15

<210> 394

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1

<223> Xaa = K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = L, A, C, D, E, F, G, H, I, K, M, N, Q, R, S, T, V, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> 4

<223> Xaa = D, A, E, I, V, W, Y, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> 5

<223> Xaa = T, C, M, N, P, Q, R, S, W, Y, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> 6

<223> Xaa = F, A, I, M, N, P, T, V, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = F, L, M, Q, S, T, V, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (8)...(8)

<223> Xaa = V, F, G, L, P, R, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (10)...(10)

<223> Xaa = L,A,F,G,I,M,N,P,Q,R,S,T,V,Y, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (11)...(11)

<223> Xaa = S, H, M, N, Q, T, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (12)...(12)

<223> Xaa = L, A, H, I, M, N, Q, R, S, T, V, W, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (13)...(13)

<223> XAa = F, A, C, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (14)...(14)

<223> Xaa = T, F, G, H, I, L, M, N, P, S, V, W o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (16)...(16)

<223> Xaa = R, F, K, N, R, T, Y o ausente

<400> 394

Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Lys Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Glu Xaa
1 5 10 15

<210> 395

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> VARIANTE

<222> 1

<223> Xaa = K, A, D, E, G, H, I, L, M, N, P, Q, R, T, V, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = LDTFFV, GDTFFV, EDTFFV, LDQFFV, LDTAFV, LDTVFV, LDTFMV, LDTFSV, LDTFW, LDTFTV, LDTFLV, LDGFFV, LDTFGV, LDTFFK, ADTFFV, CDTFFV, DDTFFV, FDTFFV, HDTFFV, IDTFFV, KDTFFV, MDTFFV, NDTFFV,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = QDTFFV, RDTFFV, SDTFFV, TDTFFV, VDTFFV, LATFFV, LETFFV, LITFFV, LVTFFV, LWTFFV, LYTFFV, LDCFFV, LDMFFV, LDNFFV, LDPFFV, LDRFFV, LDSFFV, LDWFFV, LDYFFV, LDTIFV, LDTMFV, LDTNFV, LDTPFV,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = LDTTFV, LDTFQV, LDTFFF, LDTFFG, LDTFFL, LDTFFP, LDTFFR, LDTFIV, LDTSFV, LDTFAV, LDTFCV, LDTQFV, LDTLFV, LTTFFV, LDTFFI, LDHFFV, LMTFFV, LDTFEV, LDTFWV, LFTFFV, LDVFFV, LDTFRV, LDTFHV,

<220>

<221> VARIANTE

<222> 3

<223> Xaa = LDTYFV, LPTFFV, PDTFFV, LDTFPV, LDTFNV, LDTWFV, LDTGFV, LDAFFV, LQTFFV, LCTFFV, LSTFFV, YDTFFV, LDEFFV, WDTFFV, LDTKFV, LDTCFV, LDTFYV, LDTHFV, LHTFFV, LRTFFV, LDLFFV, LDTRFV, LLTFFV,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = LDTFDV, LDTFFA, LDTFFT, LNTFFV, LDDFFV, LDIFFV, LDFFFV, LKTFFV, LDTFFQ, LGTFFV, LDTFFC, LDKFFV, LDTFKV, LDTEFV, LDTFFW, LDTFFM, LDTFFS, LDTFFH, LDTFFY, LDTFFN, LDTDFV, LDTFFE, LDTFFD,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)...(3)

<223> Xaa = LTFFV, LDTFF, TFFV, LDF, LDTE, FFV, LDV, LV, L, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = LSLFT, VSLFT, LQLFT, LMLFT, LTLFT, LHLFT, LSQFT, LSVFT, LSMFT, LSLMT, LSLQT, LSLHT, LSLNT, LSLPT, LSLST, LSLGT, LSLAT, LSLRT, LSLFN, LSLFP, LSLFR, LGLFT, ASLFT, FSLFT, GSLFT, ISLFT, MSLFT,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = NSLFT, PSLFT, QSLFT, RSLFT, SSLFT, TSLFT, YSLFT, LNLFT, LSAFT, LSHFT, LSIFT, LSNFT, LSRFT, LSSFT, LSTFT, LSWFT, LSLCT, LSLIT, LSLLT, LSLTT, LSLVT, LSLWT, LSLFF, LSLFG, LSLFH, LSLFI, LSLFL,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = LSLFM, LSLFS, LSLFV, LSLFW, LYLFT, LVLFT, LSFFT, LSGFT, LSKFT, LSCFT, LCLFT, LRLFT, LPLFT, LWLFT, LKLFT, LDLFT, LSYFT, LALFT, WSLFT, LSLFA, LSLFQ, LSPFT, HSLFT, LSLYT, LILFT, KSLFT, CSLFT,

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)...(5)

<223> Xaa = LSLFY, LSLFK, LSLFC, LFLFT, LELFT, LSLKT, LLLFT, LSLFD, LSLDT, LSLFE, DSLFT, LSLET, LSDFT, LSEFT, ESLFT, SLFT, LSFT, LFT, LSL, LT, T, o ausente

<220>

<221> VARIANTE

<222> (7)...(7)

<223> Xaa = R, F, K, N, R, T, Y, o ausente

<400> 395

Xaa Lys Xaa Lys Xaa Glu Xaa
1 5

<210> 396

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 396

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 397

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 397

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Ile Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 398

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 398

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 399

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 399

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 400

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 400

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 401

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 401

Lys Lys Leu Asp Thr Ser Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 402

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 402

Lys Asn Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 403

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 403

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 404

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 404

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Ala Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 405

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 405

Lys Pro Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 406

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 406

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 407

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 407

Lys Arg Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 408

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 408

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 409

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 409

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Cys Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 410

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 410

Lys Lys Leu Asp Thr Gln Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 411

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 411

Lys Lys Leu Asp Thr Leu Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 412

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 412

Lys Gly Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 413

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 413

Lys Lys Leu Thr Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 414

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 414

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 415

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 415

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Tyr Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 416

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 416

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Ile Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 417

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 417

Lys Met Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 418

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 418

Lys His Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 419

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 419

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Val Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 420

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 420

Lys Lys Leu Asp His Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 421

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 421

Lys Phe Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 422

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 422

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Phe Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 423

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 423

Lys Lys Leu Met Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 424

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 424

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Glu Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 425

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 425

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Trp Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 426

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 426

Lys Lys Leu Phe Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 427

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 427

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 428

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 428

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 429

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 429

Lys Lys Leu Asp Val Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 430

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 430

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 431

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 431

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Gly Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 432

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 432

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Arg Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 433

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 433

Lys Lys Leu Asp Thr Phe His Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 434

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 434

Lys Lys Leu Asp Thr Tyr Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 435

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 435

Lys Lys Leu Pro Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 436

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 436

Lys Lys Pro Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 437

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 437

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Pro Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 438

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 438

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Lys Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 439

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 439

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Pro Arg
1 5 10 15

<210> 440

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 440

Lys Gln Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 441

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 441

Lys Glu Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 442

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 442

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 443

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 443

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Asn Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 444

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 444

Lys Lys Leu Asp Thr Trp Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 445

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 445

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Thr Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 446

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 446

Lys Lys Leu Asp Thr Gly Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 447

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 447

Lys Lys Leu Asp Ala Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 448

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 448

Lys Lys Leu Gln Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 449

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 449

Lys Lys Leu Cys Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 450

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 450

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Gln Arg
1 5 10 15

<210> 451

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 451

Lys Lys Leu Ser Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 452

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 452

Lys Lys Tyr Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 453

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 453

Ser Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 454

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 454

Lys Leu Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 455

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 455

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Cys Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 456

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 456

Lys Lys Leu Asp Glu Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 457

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 457

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Cys Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 458

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 458

Lys Lys Trp Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 459

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 459

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Tyr Arg
1 5 10 15

<210> 460

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 460

Lys Lys Leu Asp Thr Lys Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 461

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 461

Lys Asp Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 462

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 462

Lys Lys Leu Asp Thr Cys Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 463

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 463

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Tyr Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 464

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 464

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Arg Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 465

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 465

```
Phe Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 466

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 466

```
Lys Lys Leu Asp Thr His Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 467

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 467

```
Lys Ile Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 468

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 468

```
Lys Thr Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 469

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 469

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Gln Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 470

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 470

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Pro Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 471

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 471

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Lys Arg
1 5 10 15

<210> 472

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 472

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Trp Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 473

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 473

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Lys Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 474

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 474

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Asp Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 475

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 475

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Tyr Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 476

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 476

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 477

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 477

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ala Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 478

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 478

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr His Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 479

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 479

```
Lys Lys Leu His Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 480

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 480

```
Lys Lys Leu Arg Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 481

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 481

```
Lys Val Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 482

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 482

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Trp Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 483

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 483

Tyr Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 484

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 484

Lys Lys Leu Asp Leu Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 485

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 485

Lys Ala Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 486

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 486

Lys Lys Leu Asp Thr Arg Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 487

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 487

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 488

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 488

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val His Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 489

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 489

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Ala Glu Arg
1 5 10 15

<210> 490

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 490

Lys Trp Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 491

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 491

```
Lys Lys Leu Leu Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 492

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 492

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Asp Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 493

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 493

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Gln Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 494

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 494

```
Lys Tyr Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 495

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 495

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Ala Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 496

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 496

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Thr Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 497

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 497

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Pro Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 498

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 498

Lys Lys Leu Asn Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 499

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 499

Lys Cys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 500

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 500

Lys Lys Leu Asp Asp Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 501

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 501

Lys Lys Leu Asp Ile Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 502

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 502

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys His Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 503

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 503

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Tyr Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 504

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 504

```
Lys Lys Leu Asp Phe Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 505

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 505

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ile Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 506

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 506

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Lys Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 507

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 507

```
Trp Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 508

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 508

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Cys Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 509

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 509

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Met Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 510

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 510

Lys Ser Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 511

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 511

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Ser Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 512

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 512

Lys Lys Leu Lys Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 513

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 513

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Gln Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 514

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 514

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Tyr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 515

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 515

Lys Lys Leu Gly Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 516

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 516

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 517

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 517

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Lys Glu Arg
1 5 10 15

<210> 518

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 518

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Asn Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 519

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 519

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Cys Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 520

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 520

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Cys Glu Arg
1 5 10 15

<210> 521

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 521

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Val
 1               5                  10                  15
```

<210> 522

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 522

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Phe Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 523

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 523

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Val Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 524

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 524

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Met Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 525

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 525

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Leu Arg
1 5 10 15

<210> 526

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 526

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Trp Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 527

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 527

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Glu Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 528

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 528

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu His
1 5 10 15

<210> 529

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 529

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Met
1 5 10 15

<210> 530

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 530

Lys Lys Leu Asp Lys Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 531

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 531

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Arg Arg
1 5 10 15

<210> 532

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 532

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Glu Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 533

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 533

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Pro
1 5 10 15

<210> 534

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 534

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Pro Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 535

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 535

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Lys Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 536

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 536

Lys Lys Leu Asp Thr Glu Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 537

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 537

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Trp Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 538

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 538

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Ala
1 5 10 15

<210> 539

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 539

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Trp Arg
1 5 10 15

<210> 540

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 540

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Met Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 541

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 541

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Cys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 542

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 542

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Lys Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 543

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 543

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Gly
1 5 10 15

<210> 544

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 544

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Leu
1 5 10 15

<210> 545

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 545

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Ser Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 546

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 546

Cys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 547

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 547

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe His Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 548

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 548

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Leu Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 549

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 549

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Tyr Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 550

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 550

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Asn Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 551

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 551

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Trp
1 5 10 15

<210> 552

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 552

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Tyr Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 553

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 553

Lys Lys Leu Asp Thr Asp Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 554

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 554

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Ala Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 555

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 555

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Ile Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 556

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 556

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Cys Arg
1 5 10 15

<210> 557

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 557

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Ser
1 5 10 15

<210> 558

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 558

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Ile
1 5 10 15

<210> 559

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 559

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Cys
1 5 10 15

<210> 560

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 560

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Phe Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 561

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 561

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Ala Arg
1 5 10 15

<210> 562

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 562

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Leu Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 563

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 563

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Ser Arg
1 5 10 15

<210> 564

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 564

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Ile Arg
1 5 10 15

<210> 565

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 565

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Val Arg
1 5 10 15

<210> 566

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 566

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Asn Arg
1 5 10 15

<210> 567

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 567

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Asp Glu Arg
1 5 10 15

<210> 568

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 568

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Thr Arg
1 5 10 15

<210> 569

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 569

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Asp Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 570

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 570

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Glu Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 571

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 571

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Phe Arg
1 5 10 15

<210> 572

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 572

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Asp
1 5 10 15

<210> 573

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 573

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Gln
1 5 10 15

<210> 574

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 574

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Asp Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 575

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 575

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Asp Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 576

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 576

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Glu Glu Arg
1 5 10 15

<210> 577

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 577

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Glu
1 5 10 15

<210> 578

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 578

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Asp Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 579

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 579

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Glu Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 580

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 580

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Asp Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 581

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 581

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Glu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 582

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 582

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Glu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 583

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 583

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Met Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 584

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 584

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Gln Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 585

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 585

Lys Lys Leu Asp Thr Val Met Val Lys Leu Gln Leu Met Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 586

<211> 18

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 586

```
Arg Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
Arg Arg
```

<210> 587

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 587

```
Lys Ser Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 588

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 588

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Phe Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 589

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 589

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Tyr Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 590

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 590

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Asn Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 591

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 591

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Asp Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 592

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 592

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Pro Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 593

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 593

Lys Lys Leu Asp Thr Phe Met Val Lys Leu Ser Gln His Thr Glu Arg
1 5 10 15

<210> 594

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<220>

<221> MOD_RES

<222> 17

<223> Pegilación

<400> 594

```
Lys Lys Leu Asp Thr Phe Phe Val Lys Leu Ser Leu Phe Thr Glu Arg
 1               5                  10                  15
Cys
```

<210> 595

<211> 16

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 595

```
Lys Lys Leu Asp Gln Phe Phe Val Lys Leu Ser Gln His Asn Glu Arg
 1               5                  10                  15
```

<210> 596

<211> 8

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Polipéptido sintético

<400> 596

```
Gly Pro Gln Gly Ile Ala Gly Gln
 1               5
```

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende un péptido aislado que comprende la secuencia de aminoácidos FFVKLS (SEQ ID NO: 62) para su uso en la inhibición del cáncer metastásico en un sujeto identificado por tener cáncer metastásico.

2. La composición para su uso según la reivindicación 1, en donde la composición es para administración intratumoral o peritumoral al menos a uno, pero no a todos, los tumores del cáncer metastásico.

3. La composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición es para administración intratumoral o peritumoral a un tumor primario o a un tumor metastásico del cáncer metastásico, y en donde el uso comprende observar cambios regresivos en o la erradicación de las células del tumor primario y del tumor metastásico después de dicha administración.

4. La composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición es para administración intratumoral o peritumoral a un tumor metastásico, pero no a otro tumor metastásico del cáncer metastásico, y en donde el uso comprende observar cambios regresivos en o la erradicación de las células del tumor metastásico y del otro tumor metastásico después de dicha administración.

5. La composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición es para administración intratumoral o peritumoral a un tumor primario del cáncer metastásico, pero no a un tumor metastásico del cáncer metastásico, y en donde el uso comprende observar cambios regresivos en o la erradicación del tumor primario y del tumor metastásico después de dicha administración.

6. La composición para su uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la composición es para administración intratumoral o peritumoral a un tumor metastásico del cáncer metastásico, pero no a un tumor primario del cáncer metastásico, y en donde el uso comprende observar cambios regresivos en o la erradicación del tumor primario y del tumor metastásico después de dicha administración.

7. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición es para administración sistémica.

8. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la composición es para la inhibición de un tumor que no está en o cerca del sitio de administración.

9. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la composición comprende una dosis del péptido aislado de al menos aproximadamente 1 ng/kg.

10. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el péptido aislado comprende no más de 30 residuos de aminoácidos.

11. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

12. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el péptido aislado comprende la secuencia de aminoácidos RKLDTFFVKLSLFTERRR (SEQ ID NO: 586).

13. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el péptido aislado consiste en la secuencia de aminoácidos KKLDTFFVKLSLFTER (SEQ ID NO: 2).

14. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde el péptido aislado está unido a un soporte.

15. La composición para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde el cáncer metastásico comprende un tumor que comprende un tumor de próstata, un melanoma, un carcinoma de pulmón, un cáncer de colon, un carcinoma de glándulas apocrinas, un tumor de testículo, un tumor de mastocitos, un tumor mamario, un carcinoma mucinoso, o un histicitoma.

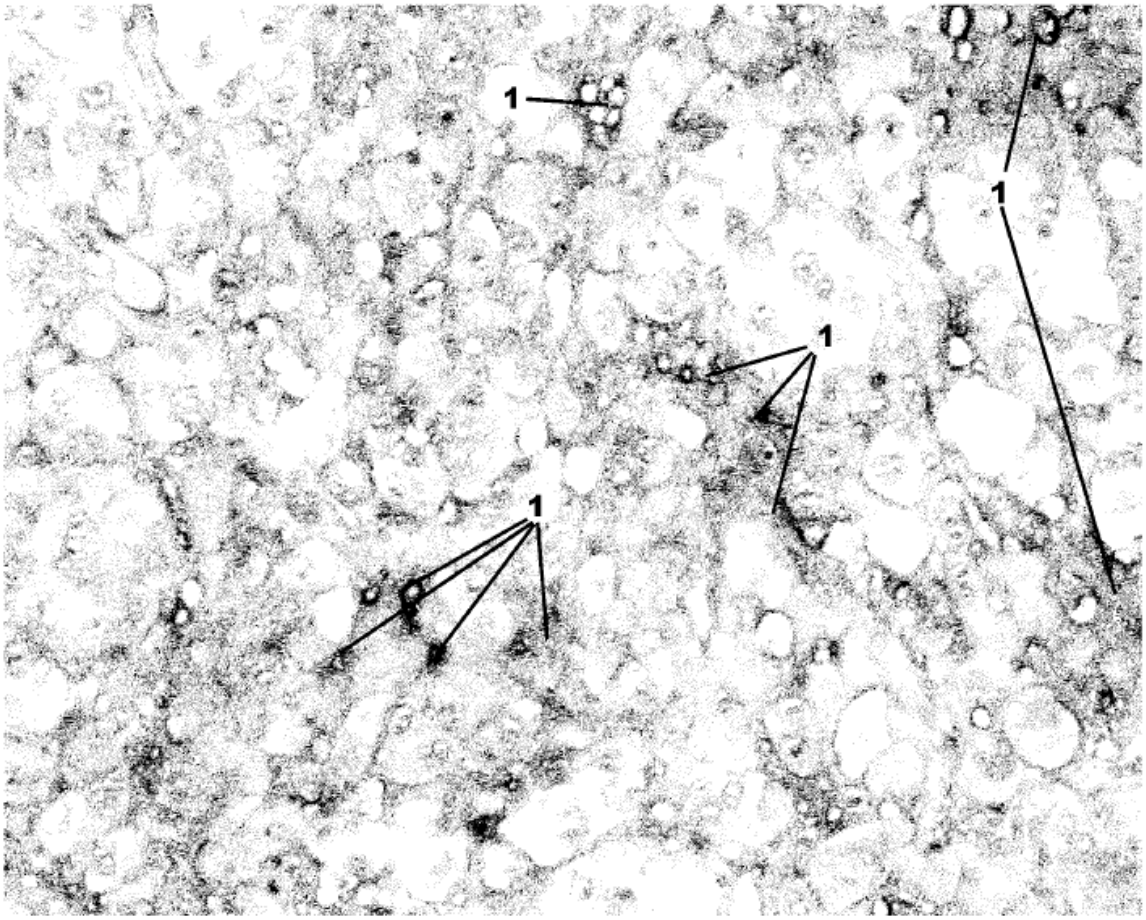


FIG. 1

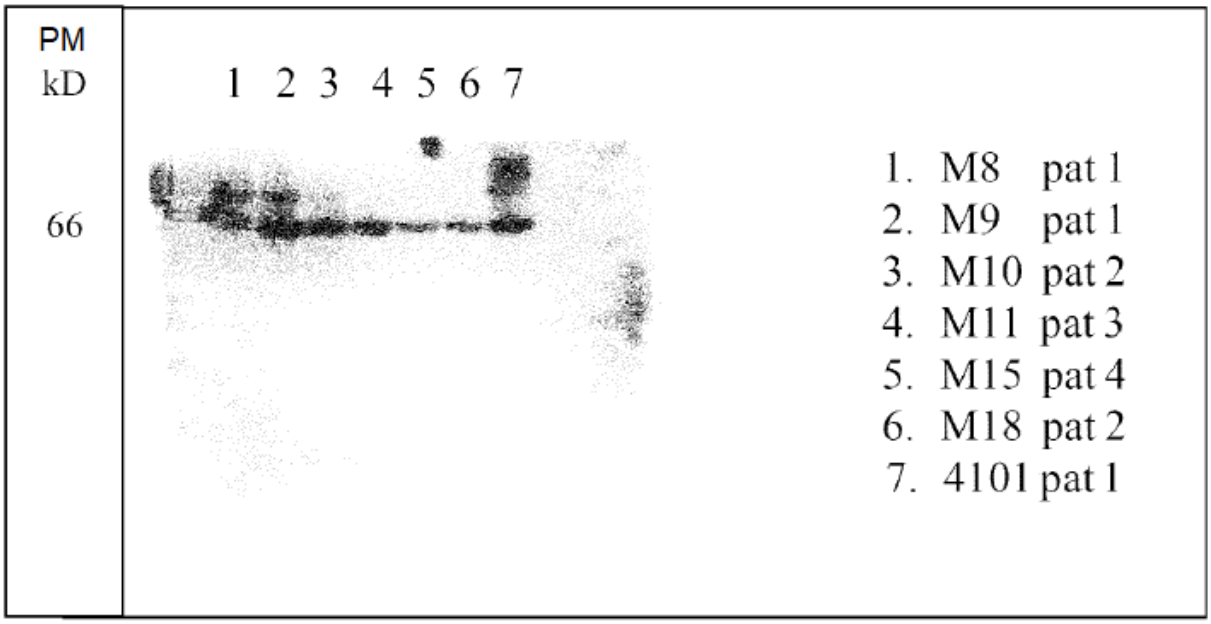

PM
kD
1 2 3 4 5 6 7
66
1. M8 pat 1
2. M9 pat 1
3. M10 pat 2
4. M11 pat 3
5. M15 pat 4
6. M18 pat 2
7. 4101 pat 1

FIG. 2

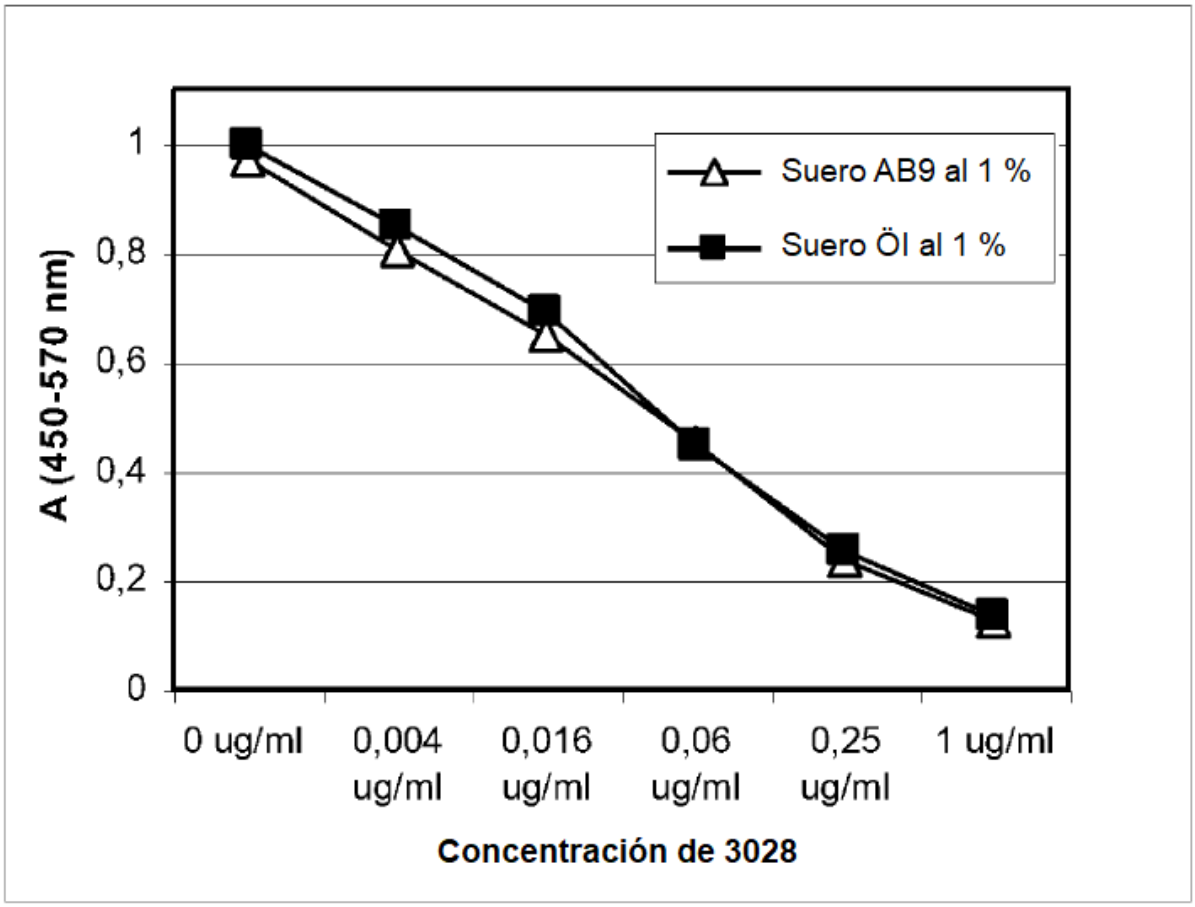

A (450-570 nm)
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
Suero AB9 al 1 %
Suero Öl al 1 %
0 ug/ml
0,004 ug/ml
0,016 ug/ml
0,06 ug/ml
0,25 ug/ml
1 ug/ml
Concentración de 3028

FIG. 3

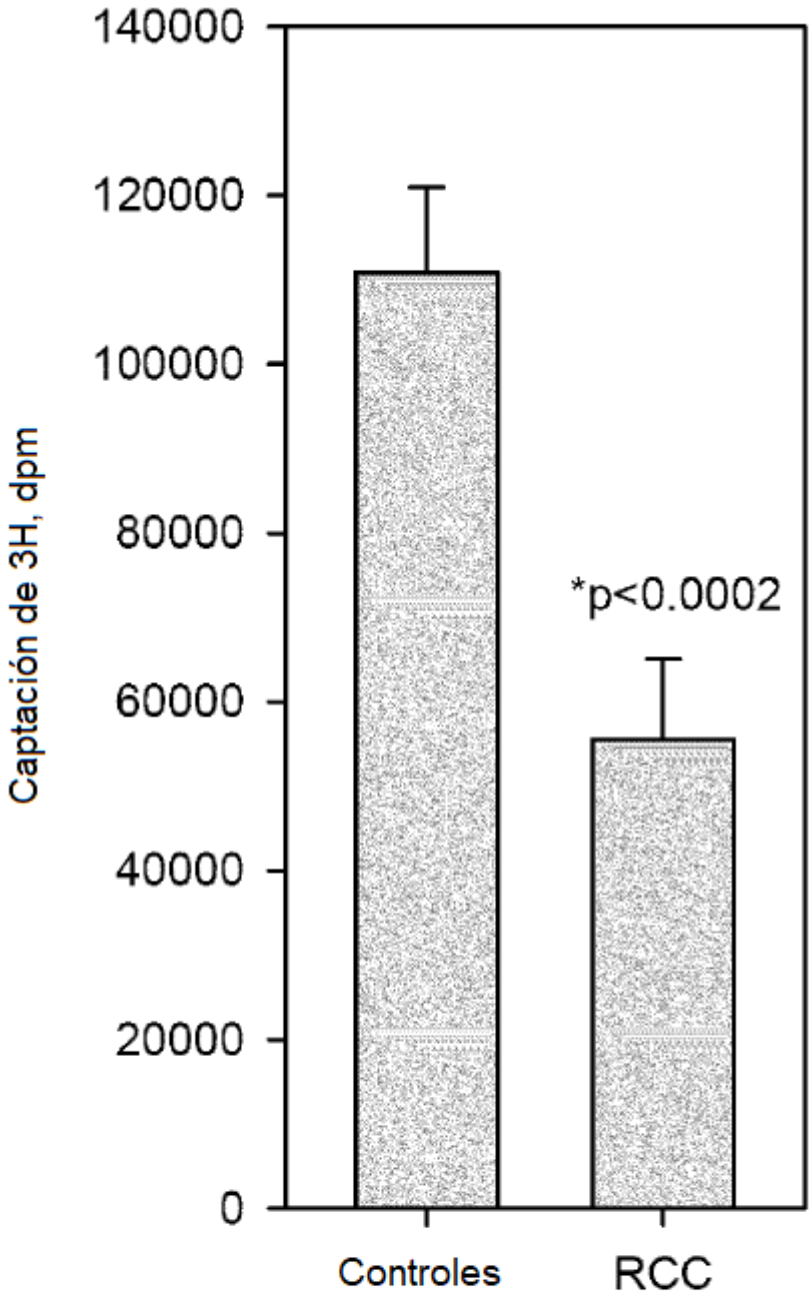

140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
0
Captación de 3H, dpm
*p<0.0002
Controles
RCC

FIG. 4

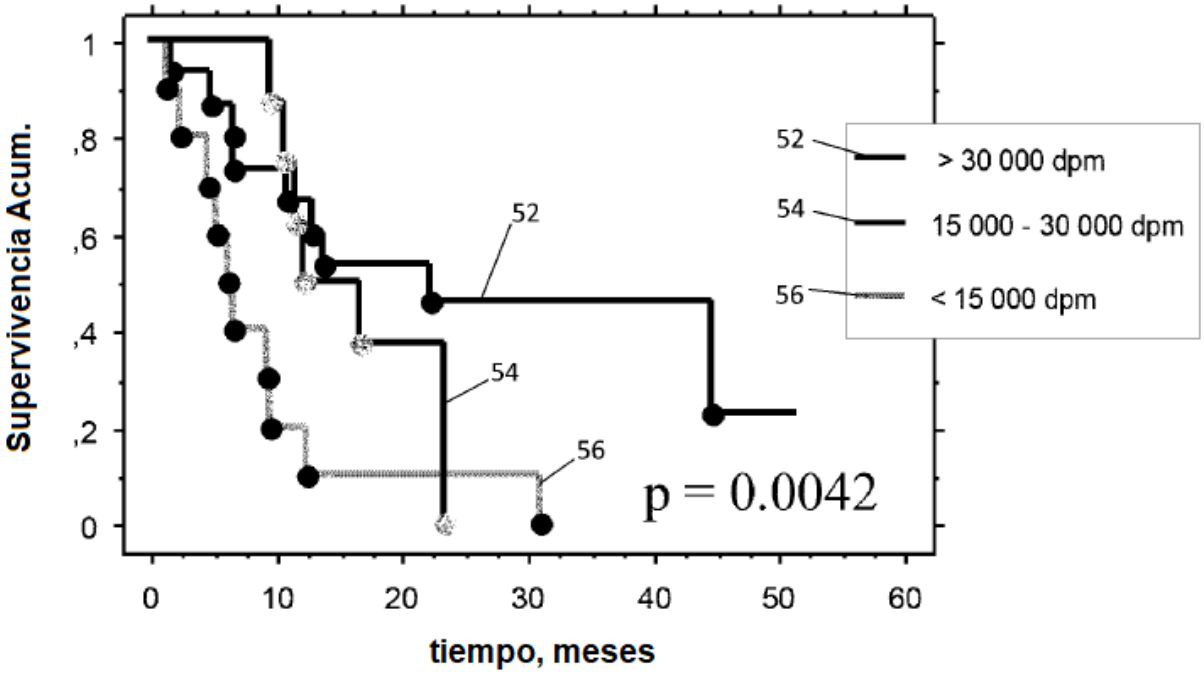

Supervivencia Acum.
1
,8
,6
,4
,2
0
0
10
20
30
40
50
60
tiempo, meses
52
54
56
p = 0.0042
52
> 30 000 dpm
54
15 000 - 30 000 dpm
56
< 15 000 dpm

FIG. 5

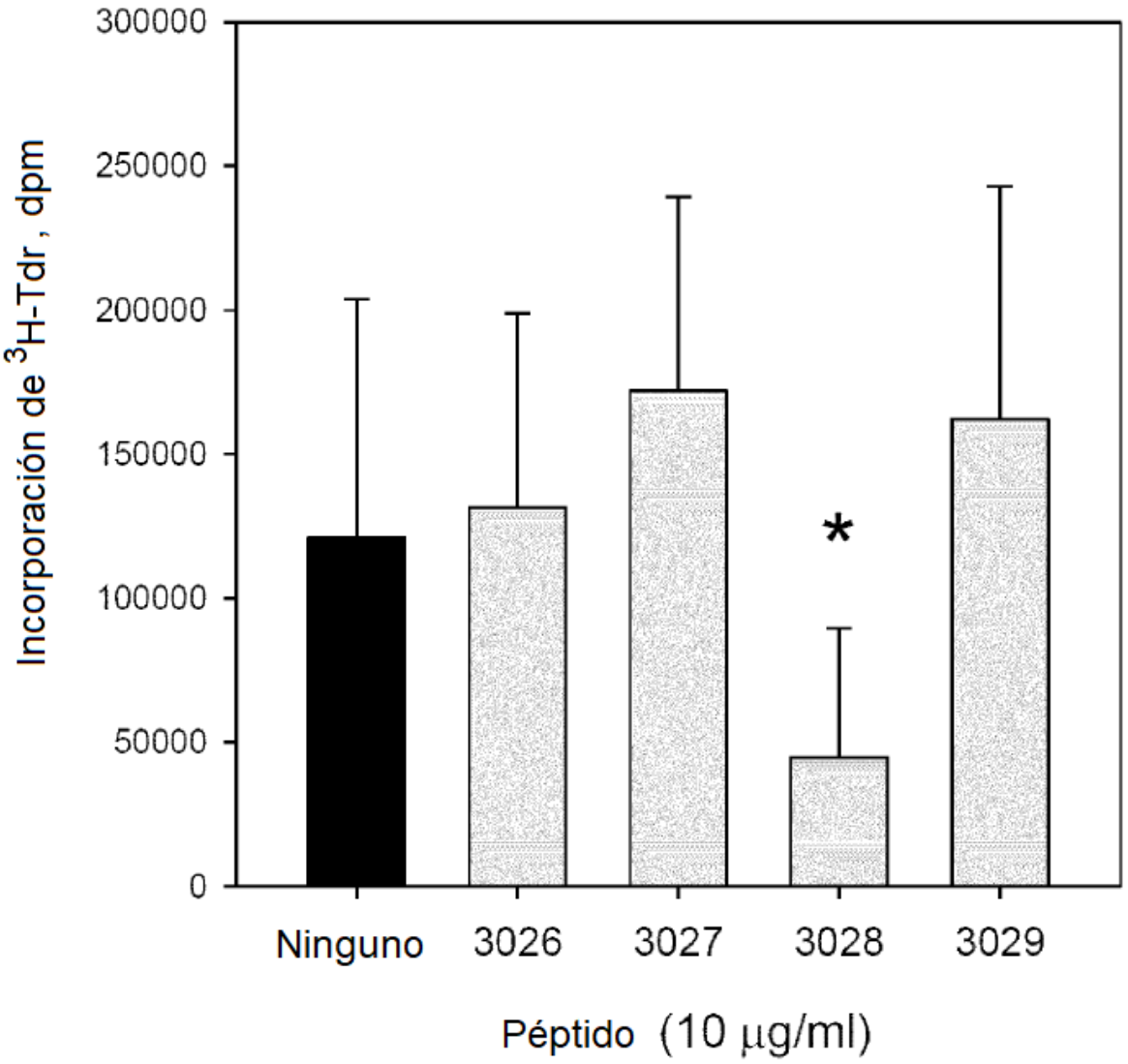

300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
Incorporación de ^{3}H-Tdr , dpm
*
Ninguno
3026
3027
3028
3029
Péptido (10 µg/ml)

FIG. 6

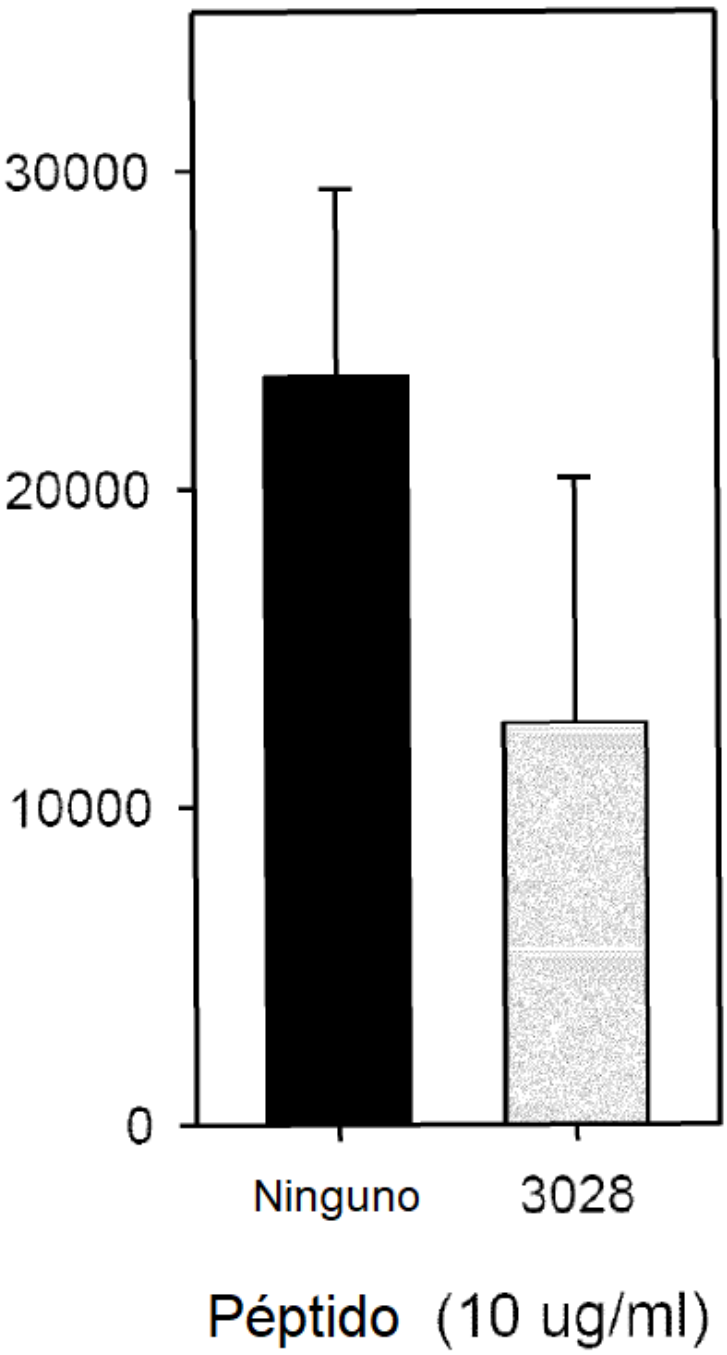


FIG. 7

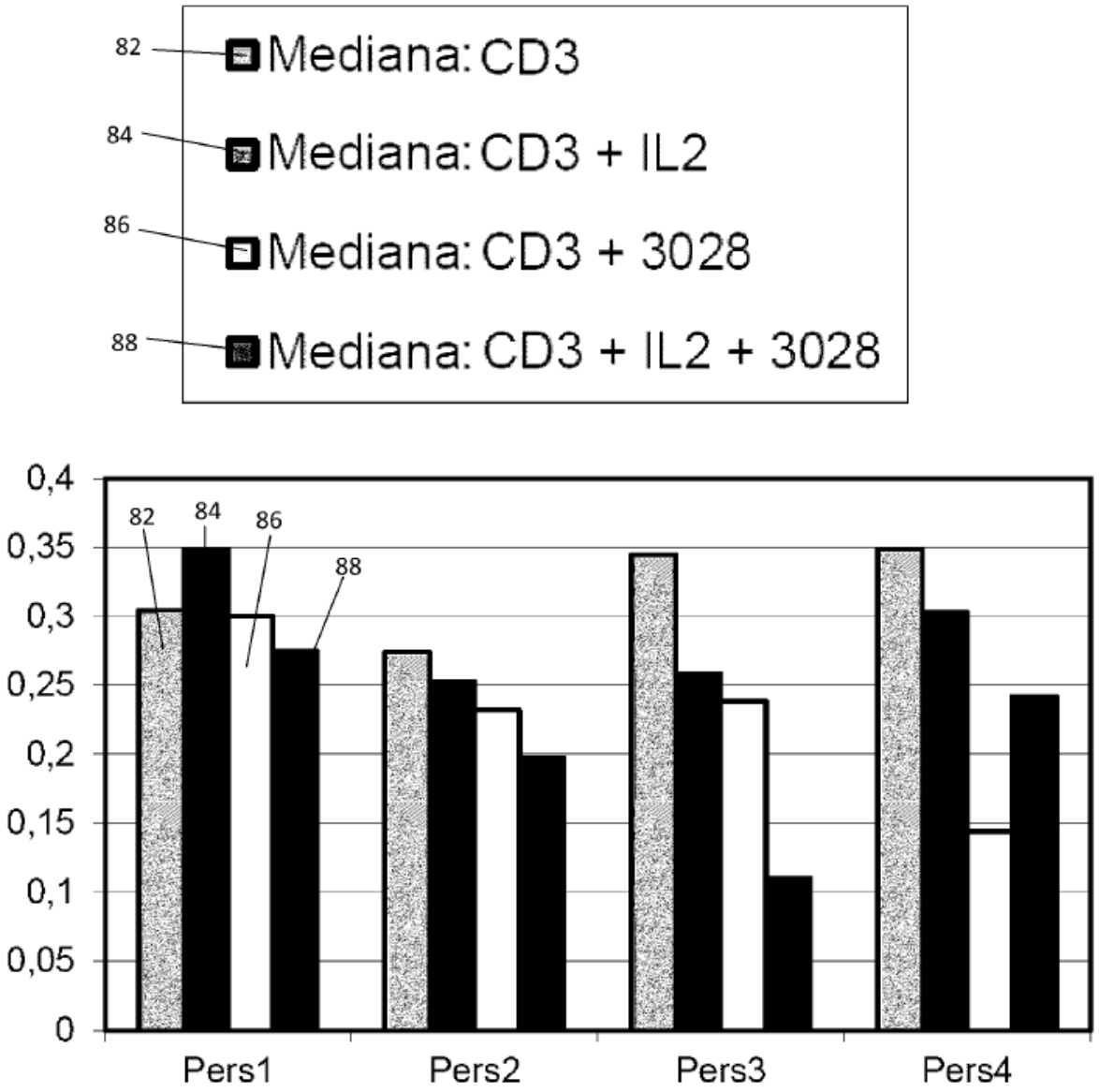

82
Mediana: CD3
84
Mediana: CD3 + IL2
86
Mediana: CD3 + 3028
88
Mediana: CD3 + IL2 + 3028
0,4
0,35
0,3
0,25
0,2
0,15
0,1
0,05
0
82
84
86
88
Pers1
Pers2
Pers3
Pers4

FIG. 8

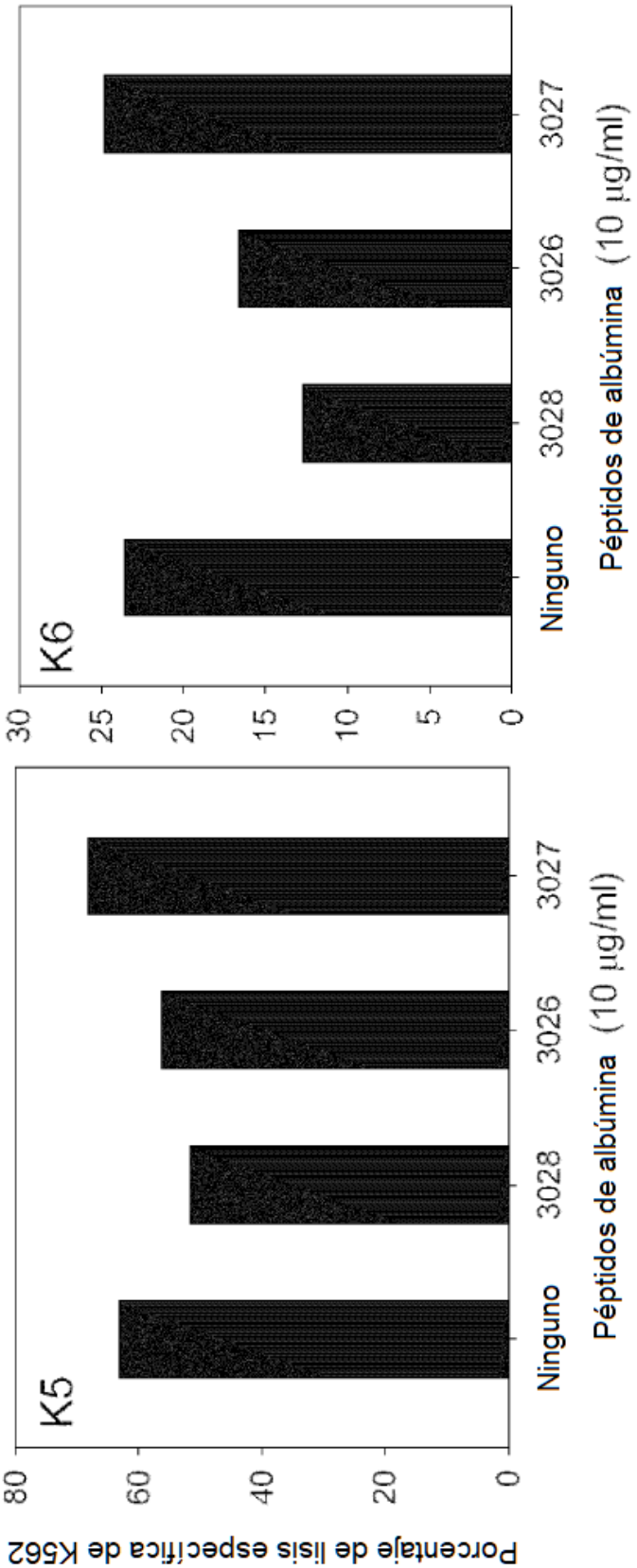

Porcentaje de lisis específica de K562
K5
K6
80
60
40
20
0
30
25
20
15
10
5
0
Ninguno
3028
3026
3027
Péptidos de albúmina (10 µg/ml)

FIG. 9A

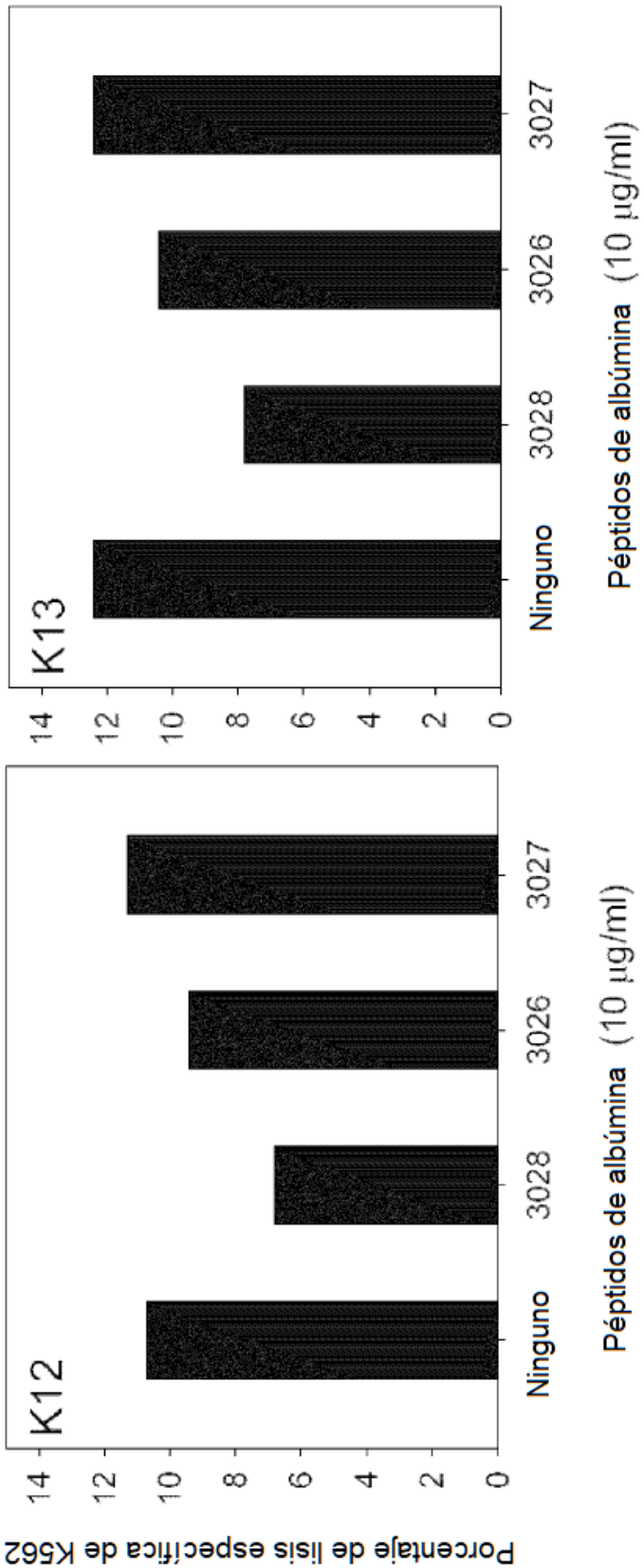

Porcentaje de lisis específica de K562
K12
K13
0
2
4
6
8
10
12
14
Ninguno
3028
3026
3027
Péptidos de albúmina (10 µg/ml)

FIG. 9B

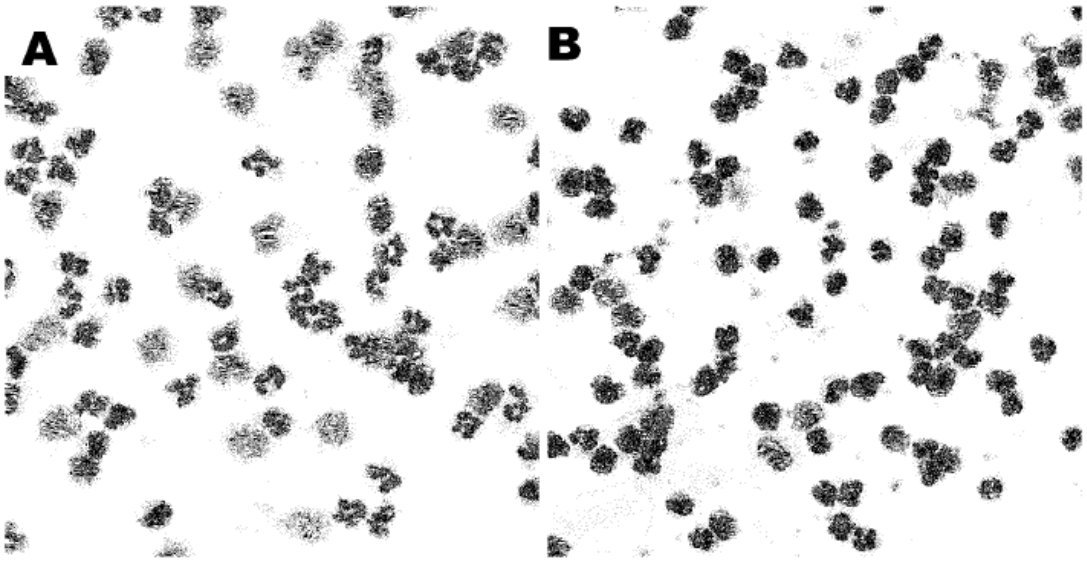


FIG. 10

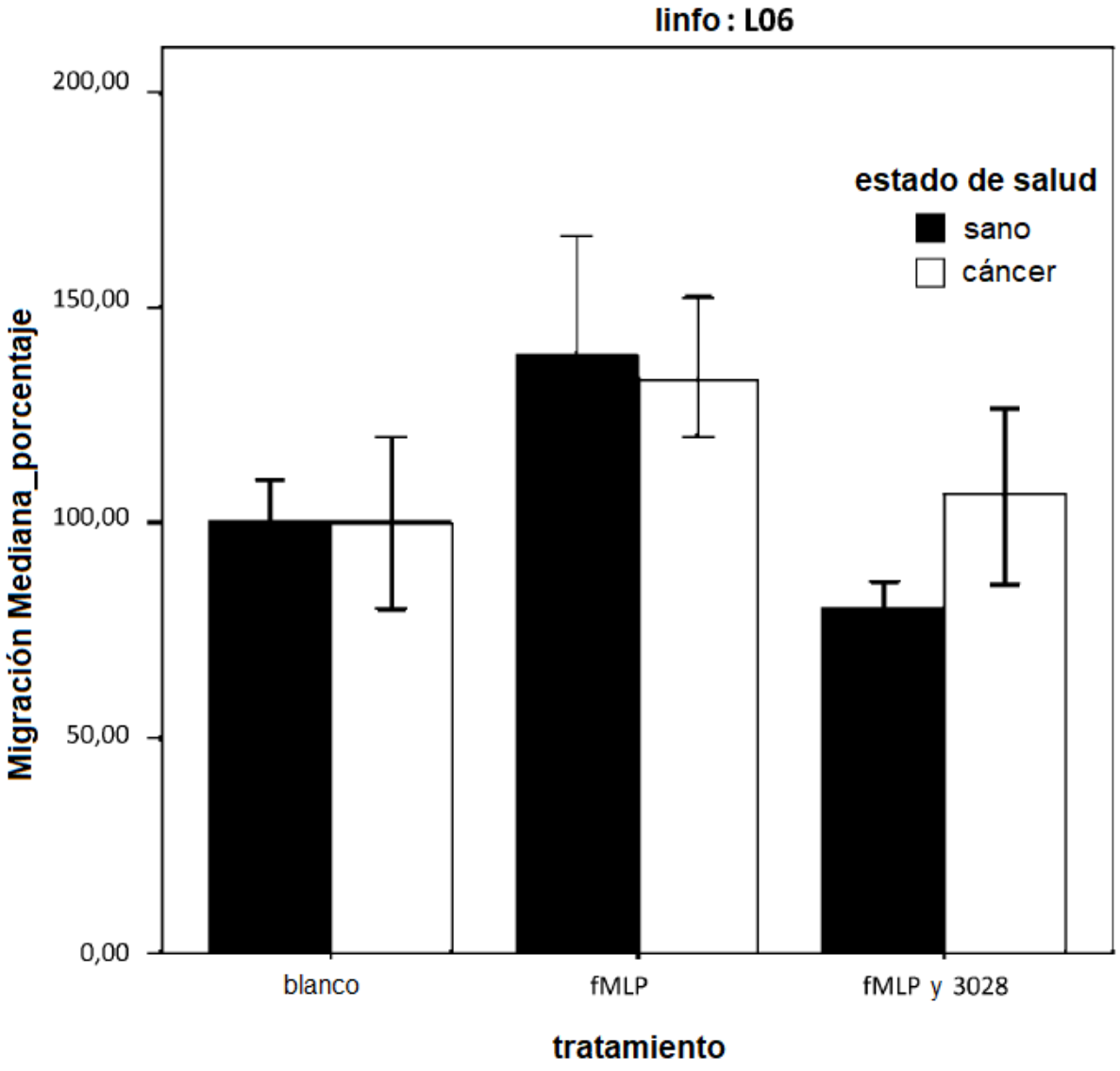

linfo : L06
200,00
150,00
100,00
50,00
0,00
Migración Mediana_porcentaje
estado de salud
sano
cáncer
blanco
fMLP
fMLP y 3028
tratamiento

FIG. 11

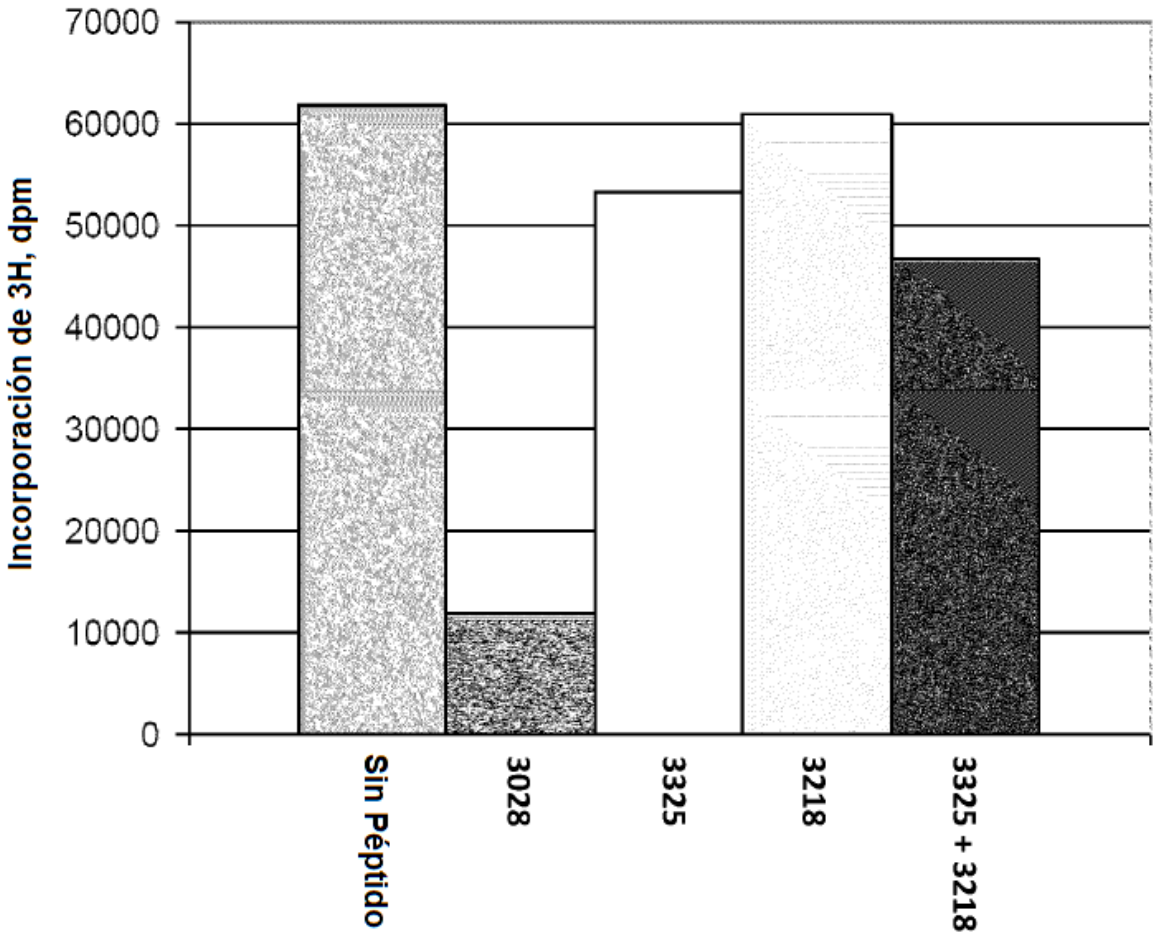

70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Incorporación de 3H, dpm
Sin Péptido
3028
3325
3218
3325 + 3218

FIG. 12

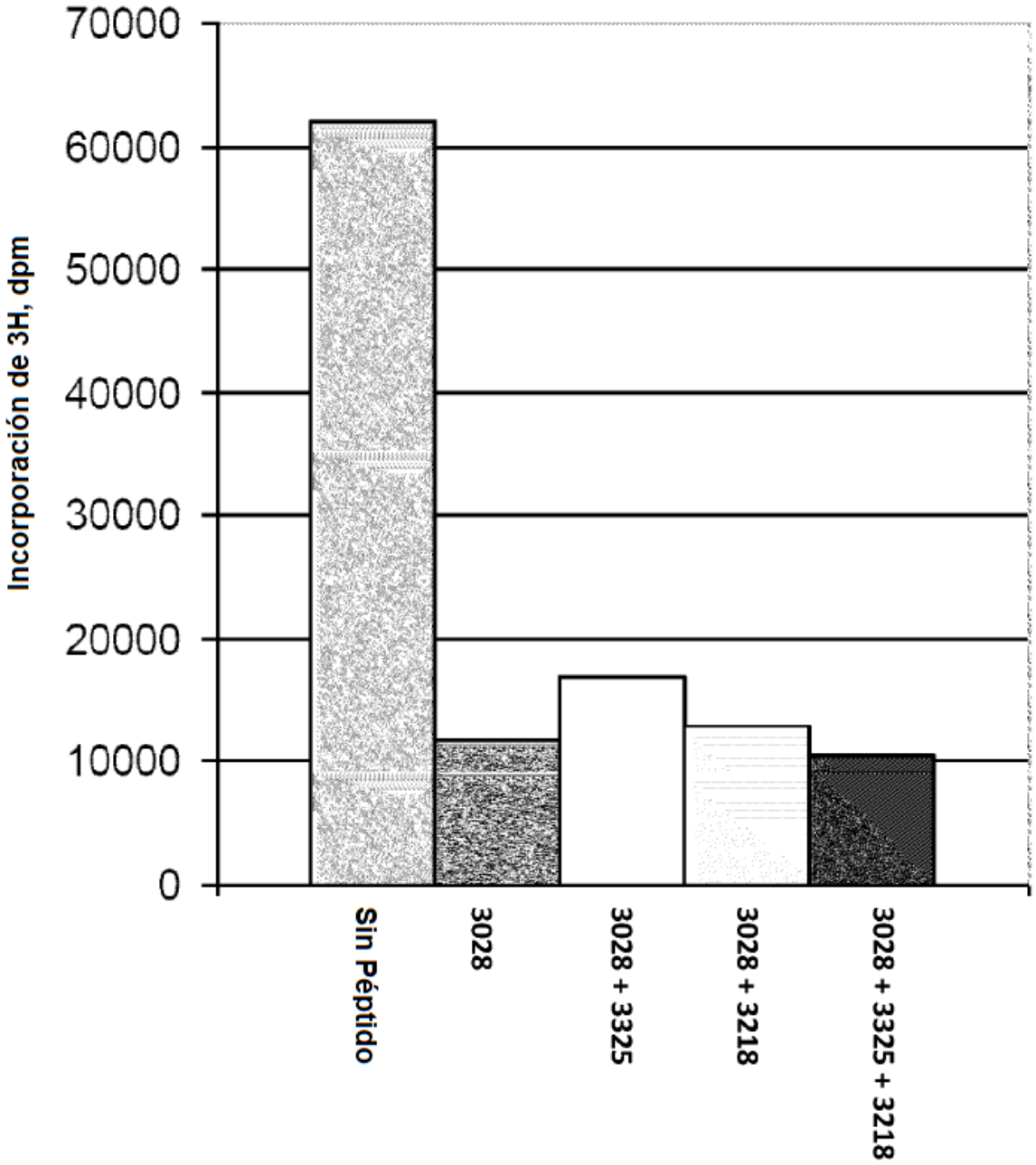

Incorporación de 3H, dpm
70000
60000
50000
40000
30000
20000
10000
0
Sin Péptido
3028
3028 + 3325
3028 + 3218
3028 + 3325 + 3218

FIG. 13

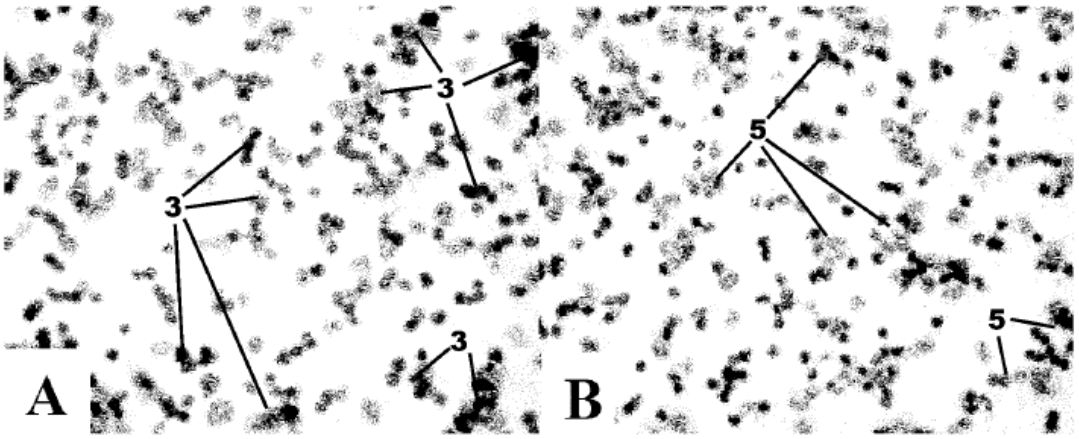


FIG. 14

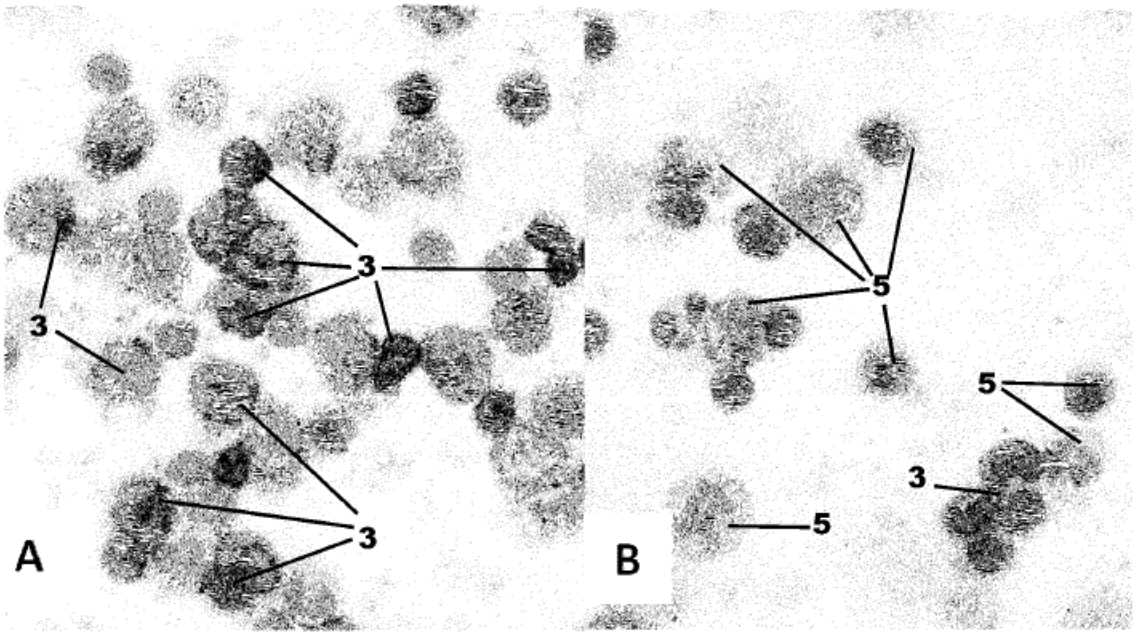


FIG. 15

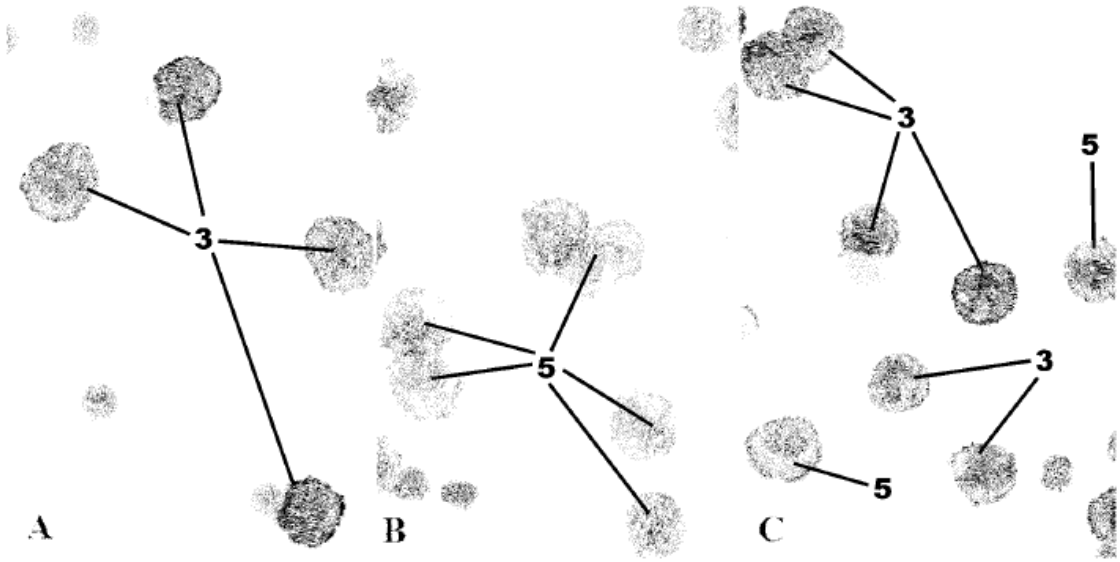


FIG. 16

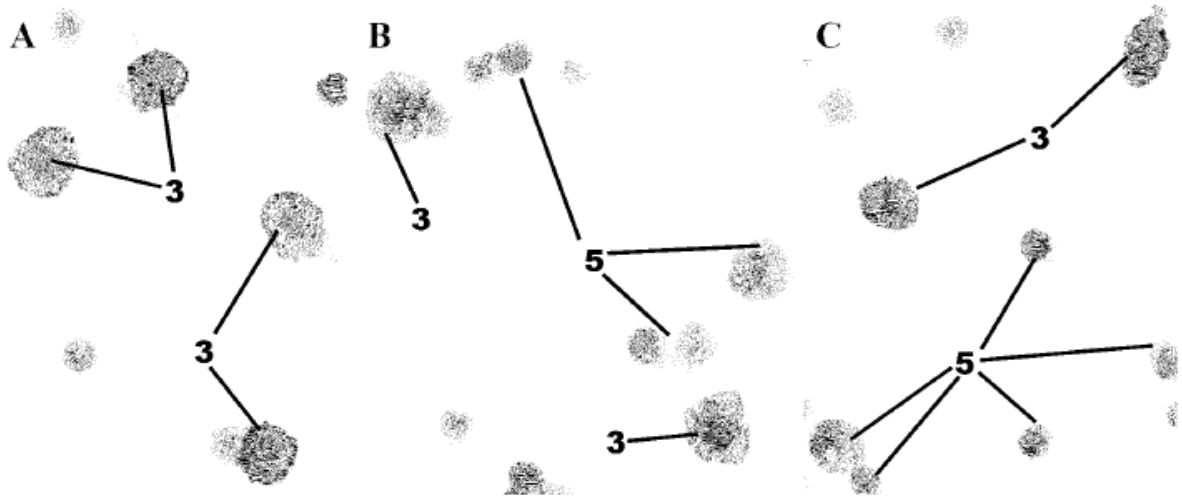


FIG. 17

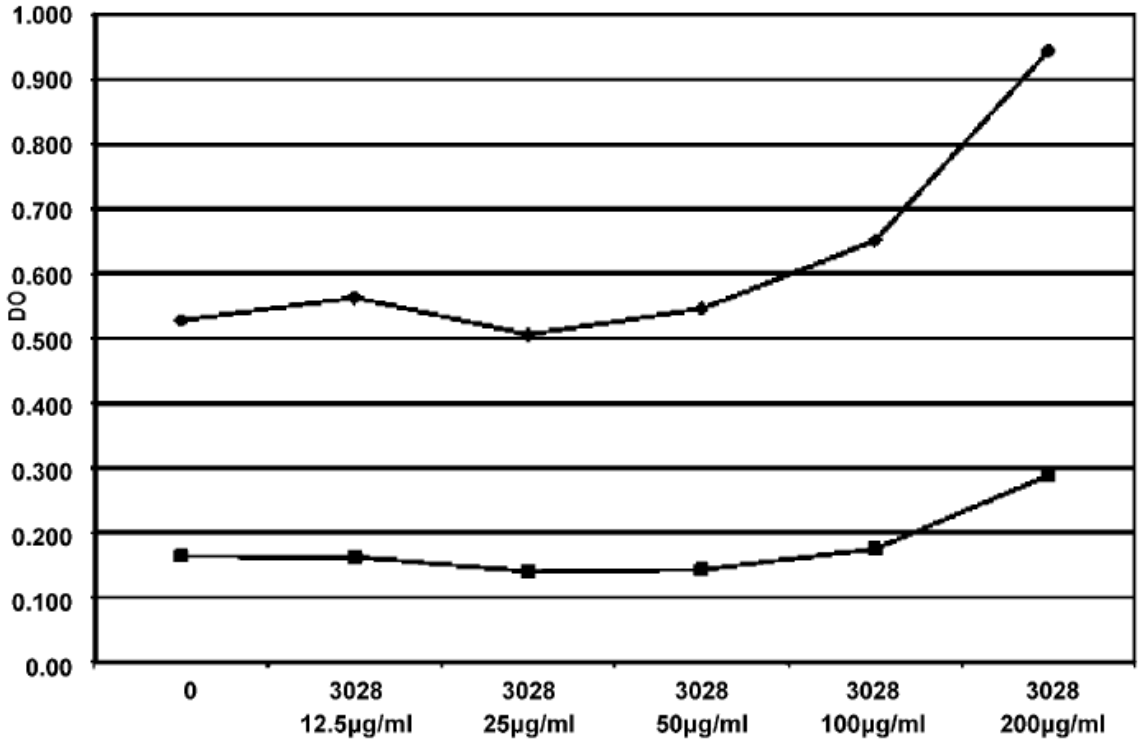


FIG. 18A

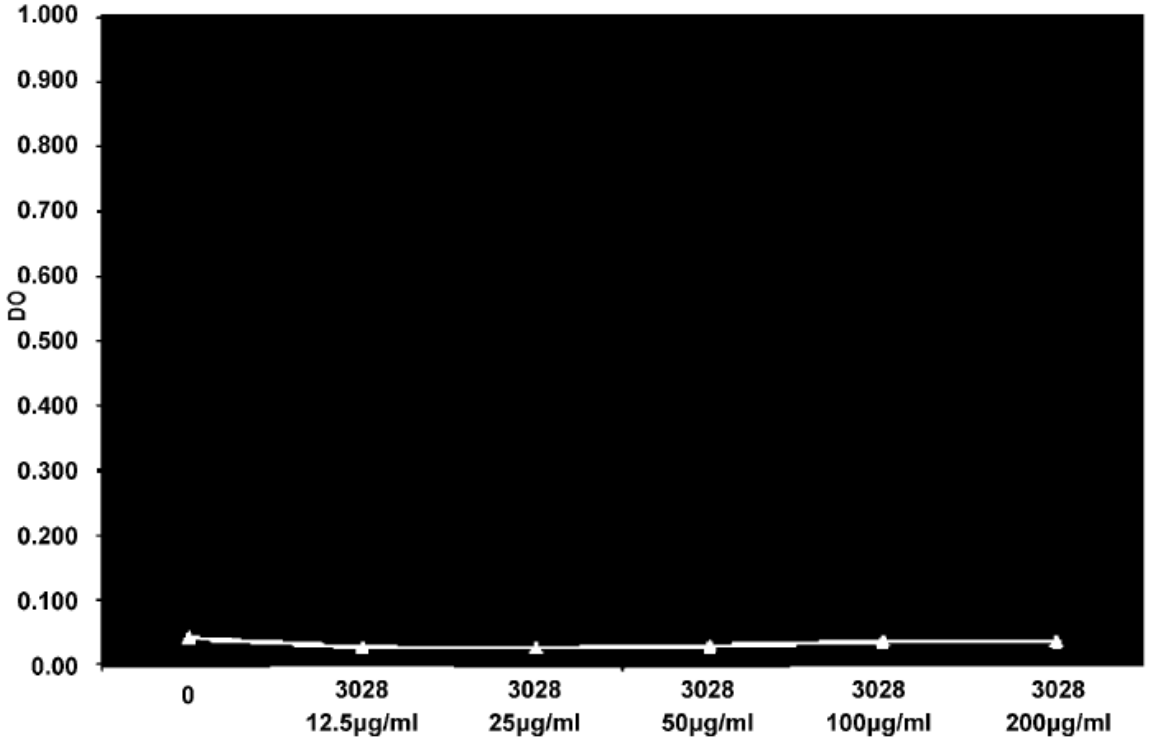


FIG. 18B

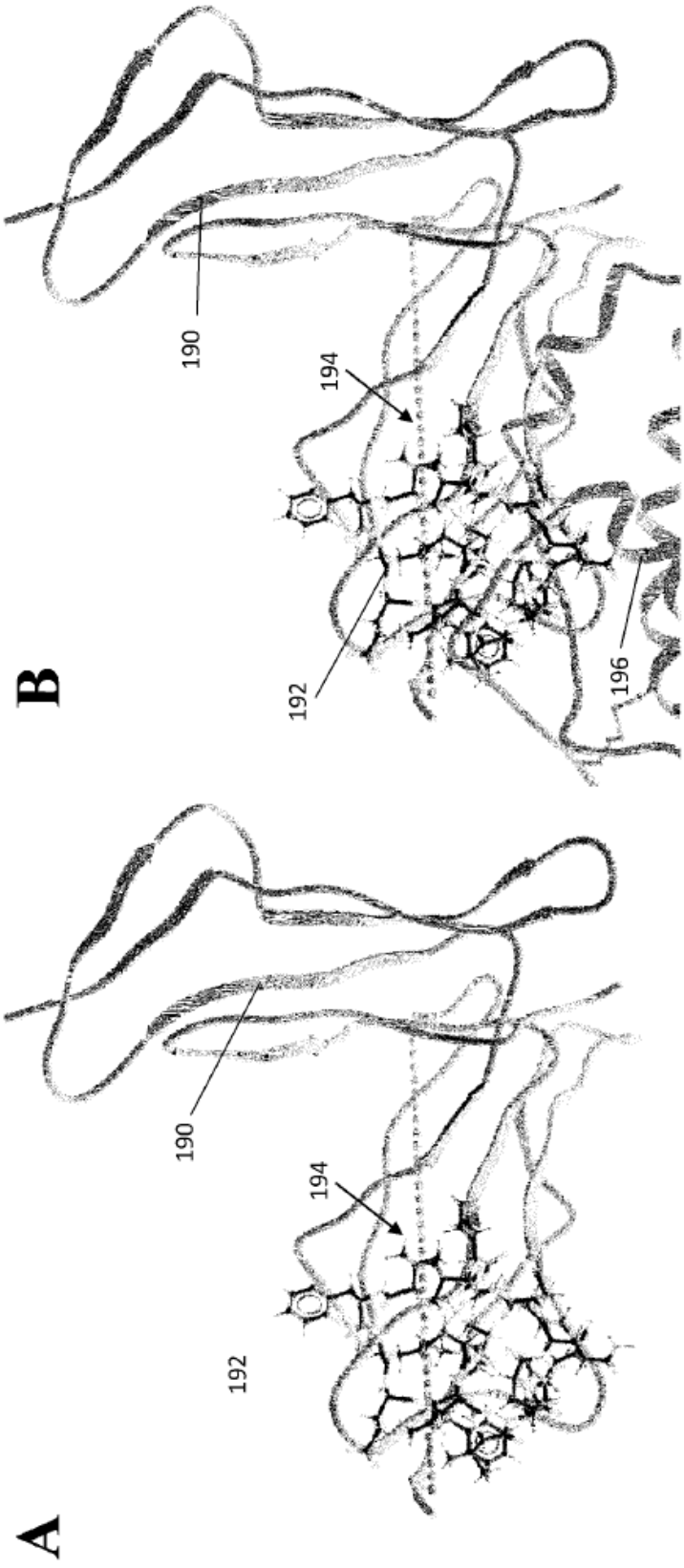


FIG. 19

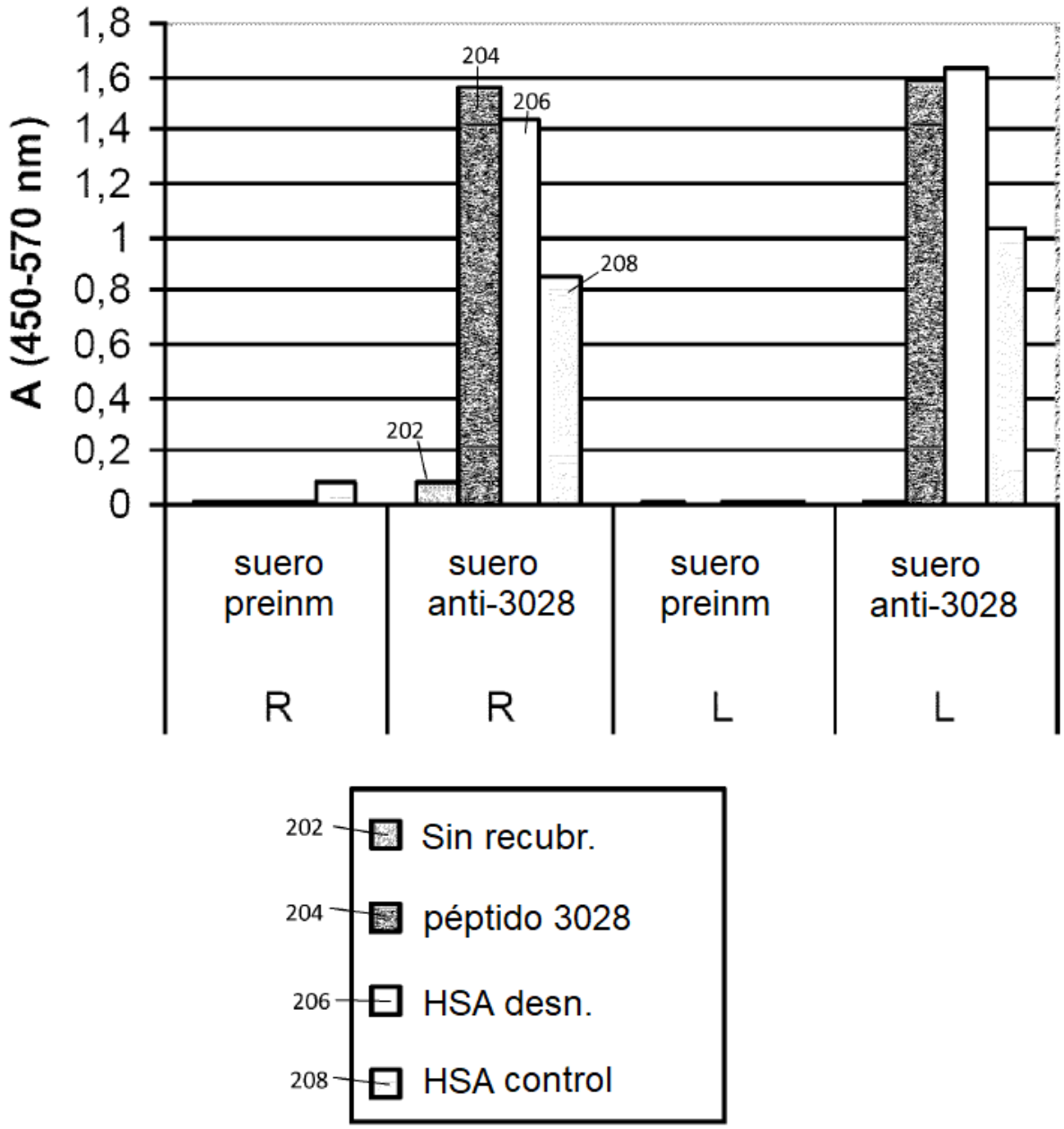

A (450-570 nm)
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
204
206
208
202
suero preinm
suero anti-3028
suero preinm
suero anti-3028
R
R
L
L
202 Sin recubr.
204 péptido 3028
206 HSA desn.
208 HSA control

FIG. 20

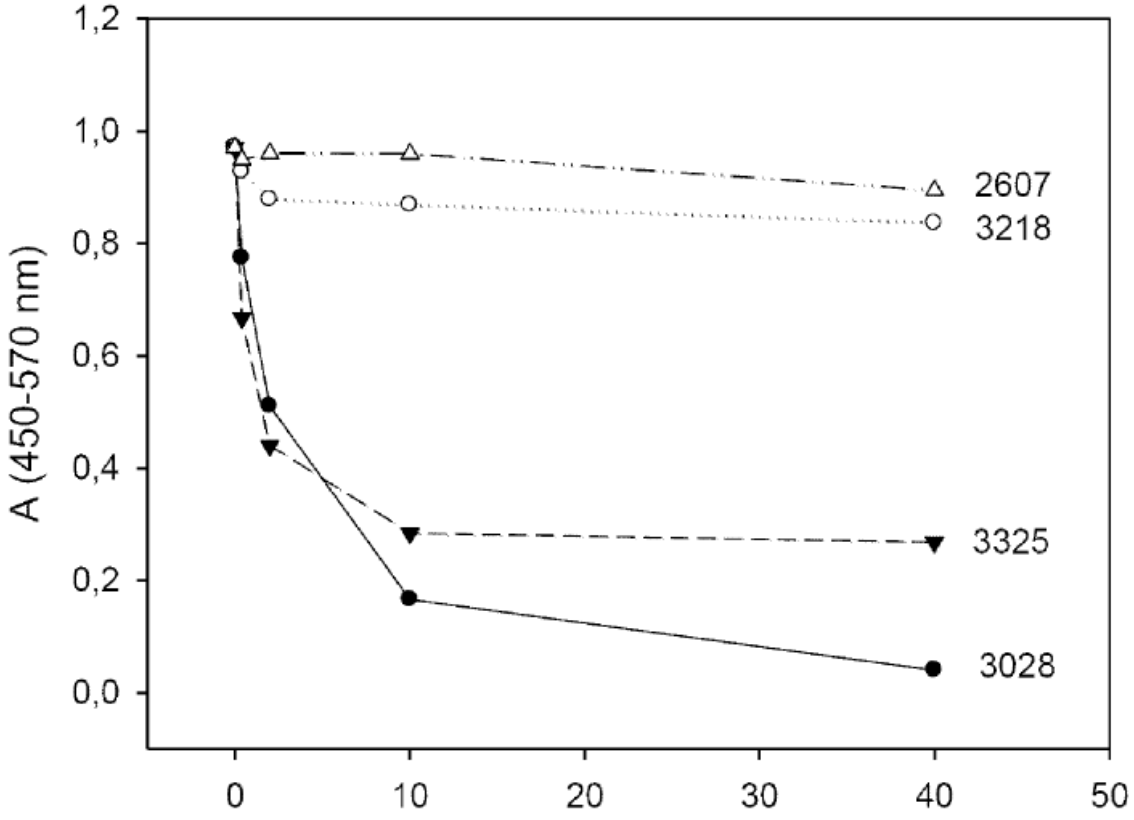

A (450-570 nm)
1,2
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
10
20
30
40
50
2607
3218
3325
3028

FIG. 21

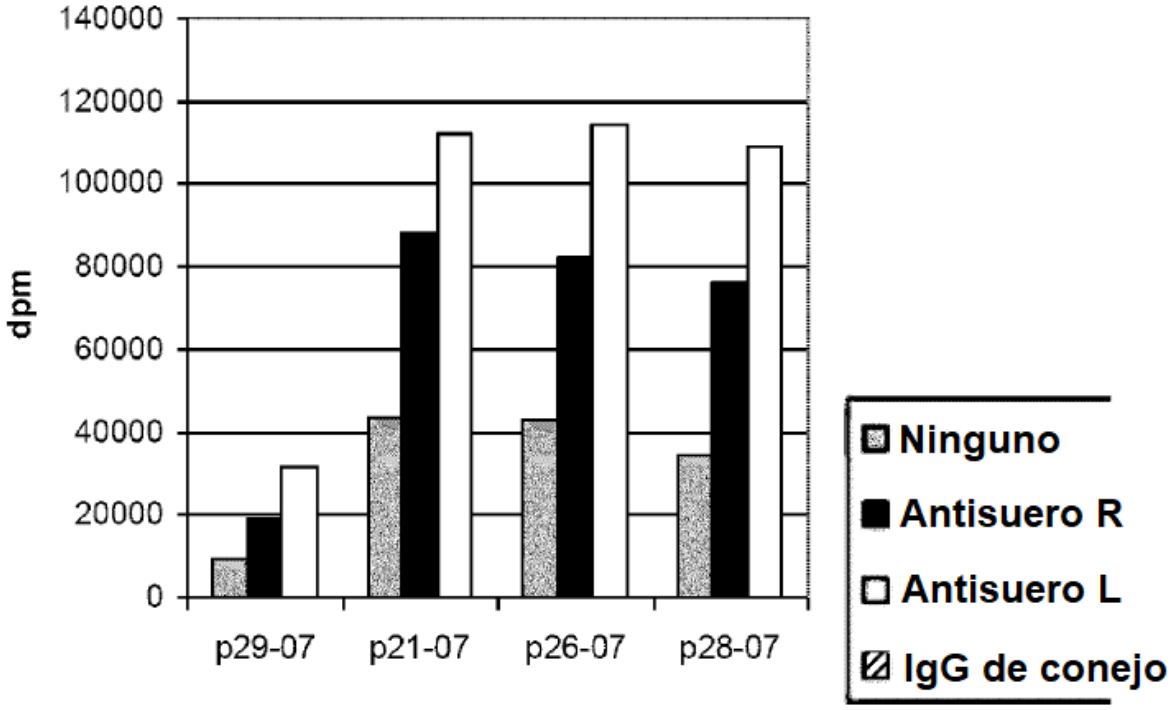


FIG. 22A

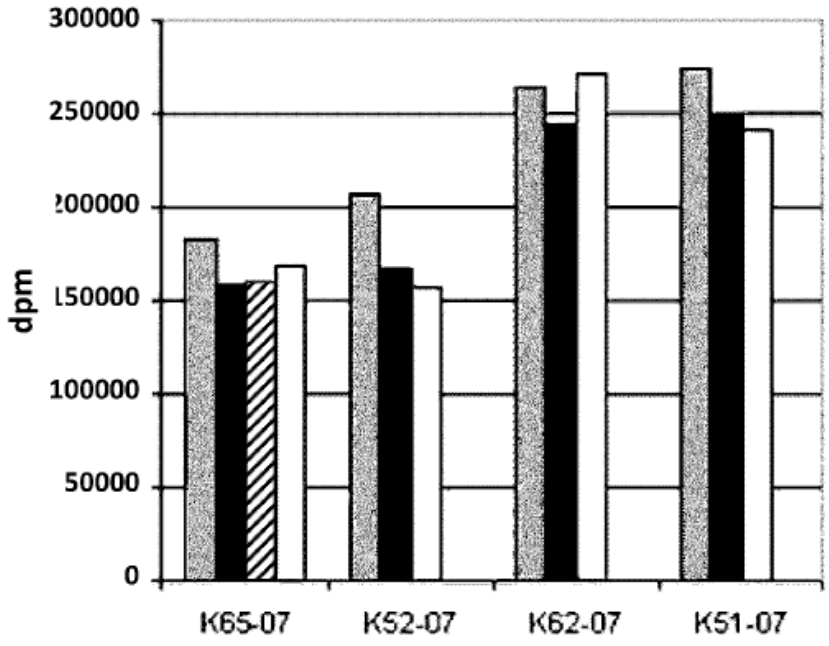
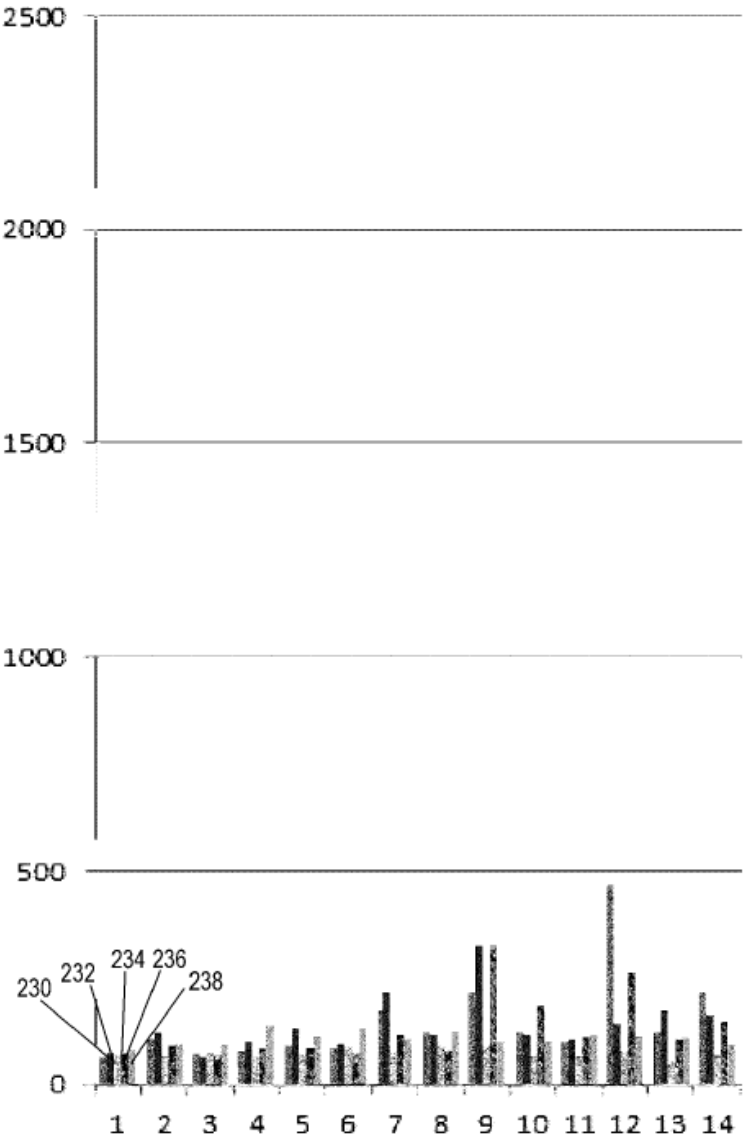


FIG. 22B



230 Ensayo: 16-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) sin péptido añadido ensayo en PBS-tampón Rampo 1/1.000

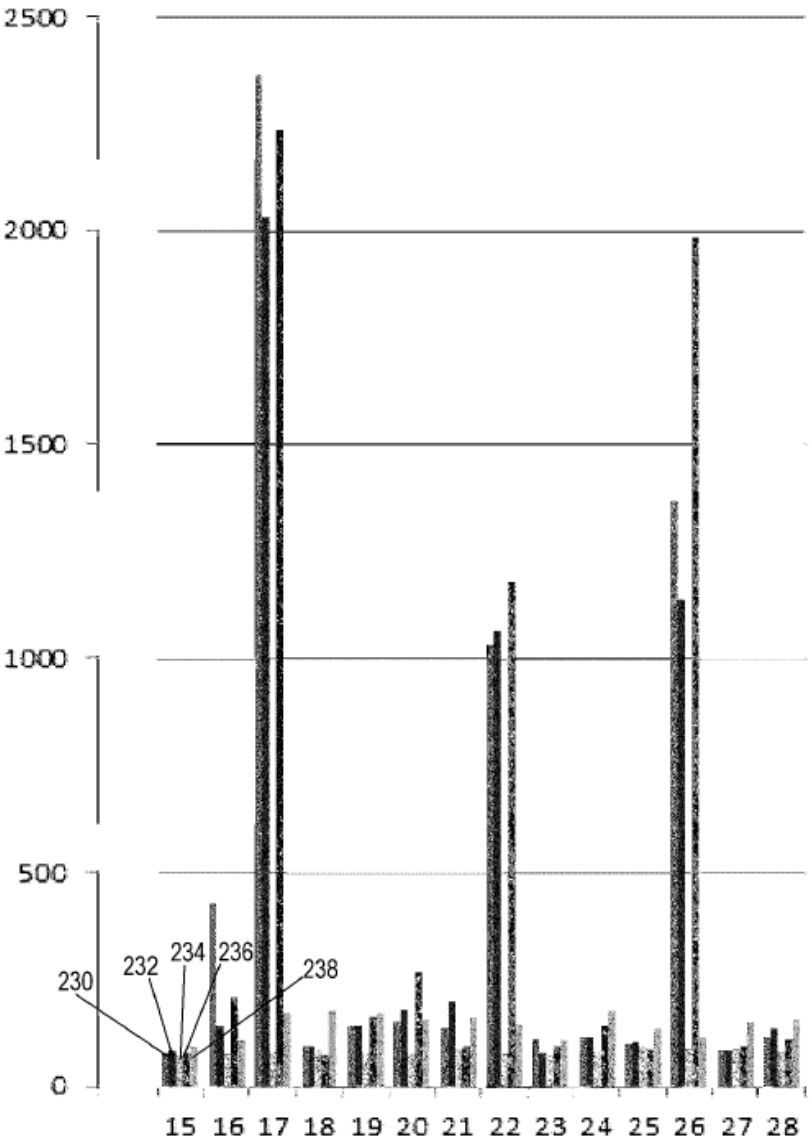
232 Ensayo: 17-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF027 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón Rampo 1/1.000

234 Ensayo: 18-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF029 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

236 Ensayo: 22-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) sin péptido añadido ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

238 Ensayo: 23-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF028 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

FIG. 23A



230 Ensayo: 16-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) sin péptido añadido ensayo en PBS-tampón Rampo 1/1.000

232 Ensayo: 17-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF027 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón Rampo 1/1.000

234 Ensayo: 18-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF029 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

236 Ensayo: 22-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) sin péptido añadido ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

238 Ensayo: 23-2-2011 PGE73 10 ug/ml+anti-his(1/1000) también añadido: SCF028 (0,5 mg/ml) ensayo en PBS-tampón+DMSO al 10 % Rampo 1/1.000

FIG. 23B

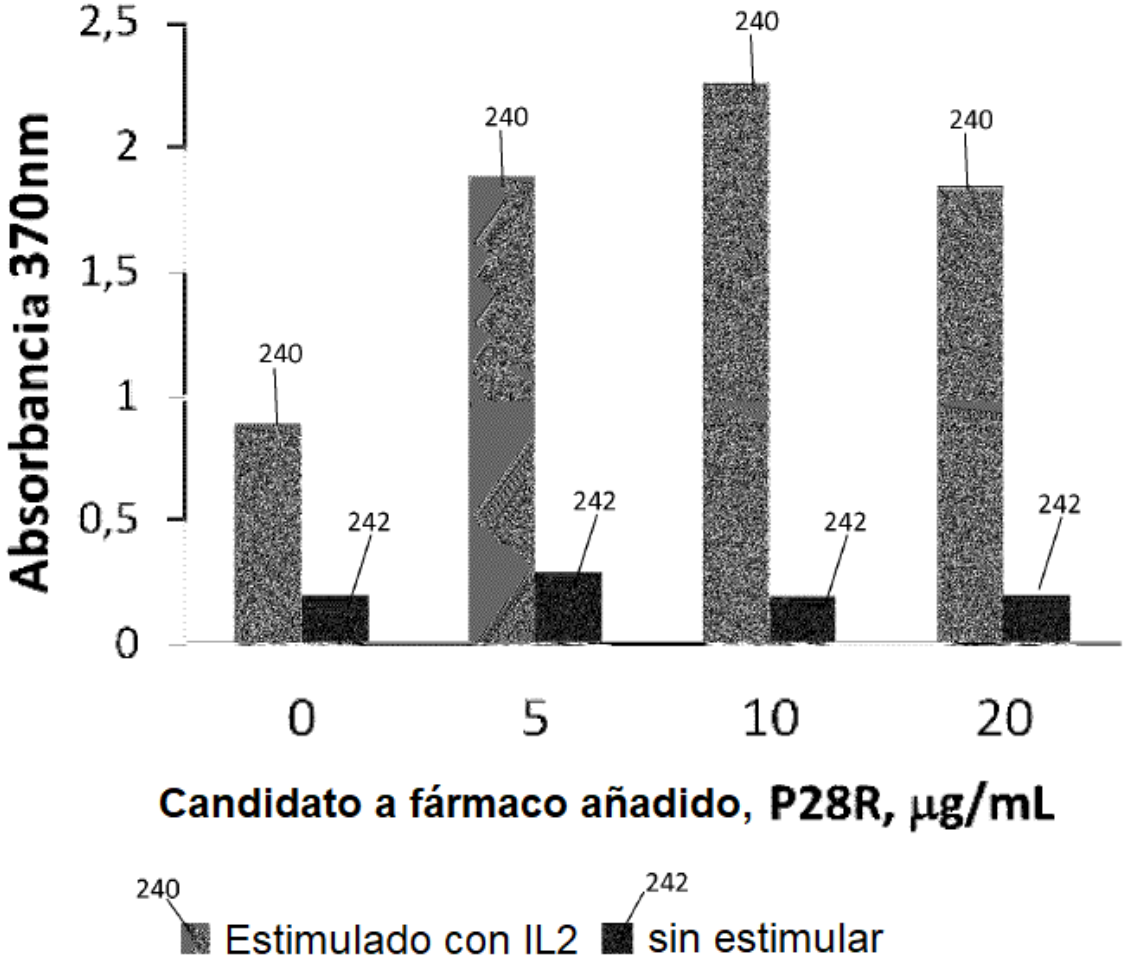

Absorbancia 370nm
2,5
2
1,5
1
0,5
0
240
242
240
242
240
242
240
242
0
5
10
20
Candidato a fármaco añadido, P28R, µg/mL
240
Estimulado con IL2
242
sin estimular

FIG. 24A

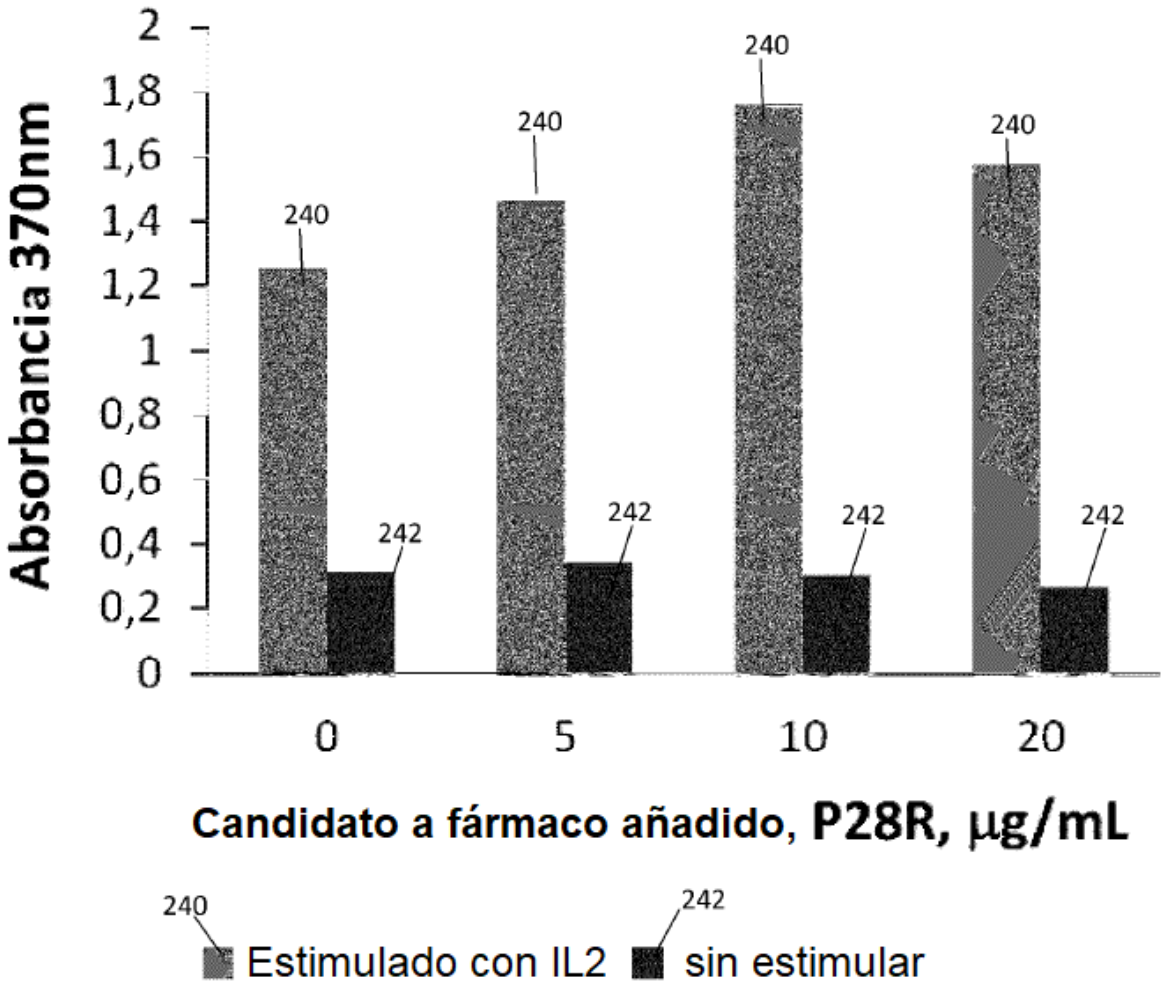

Absorbancia 370nm
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
240
242
240
242
240
242
240
242
0
5
10
20
Candidato a fármaco añadido, P28R, µg/mL
240
Estimulado con IL2
242
sin estimular

FIG. 24B

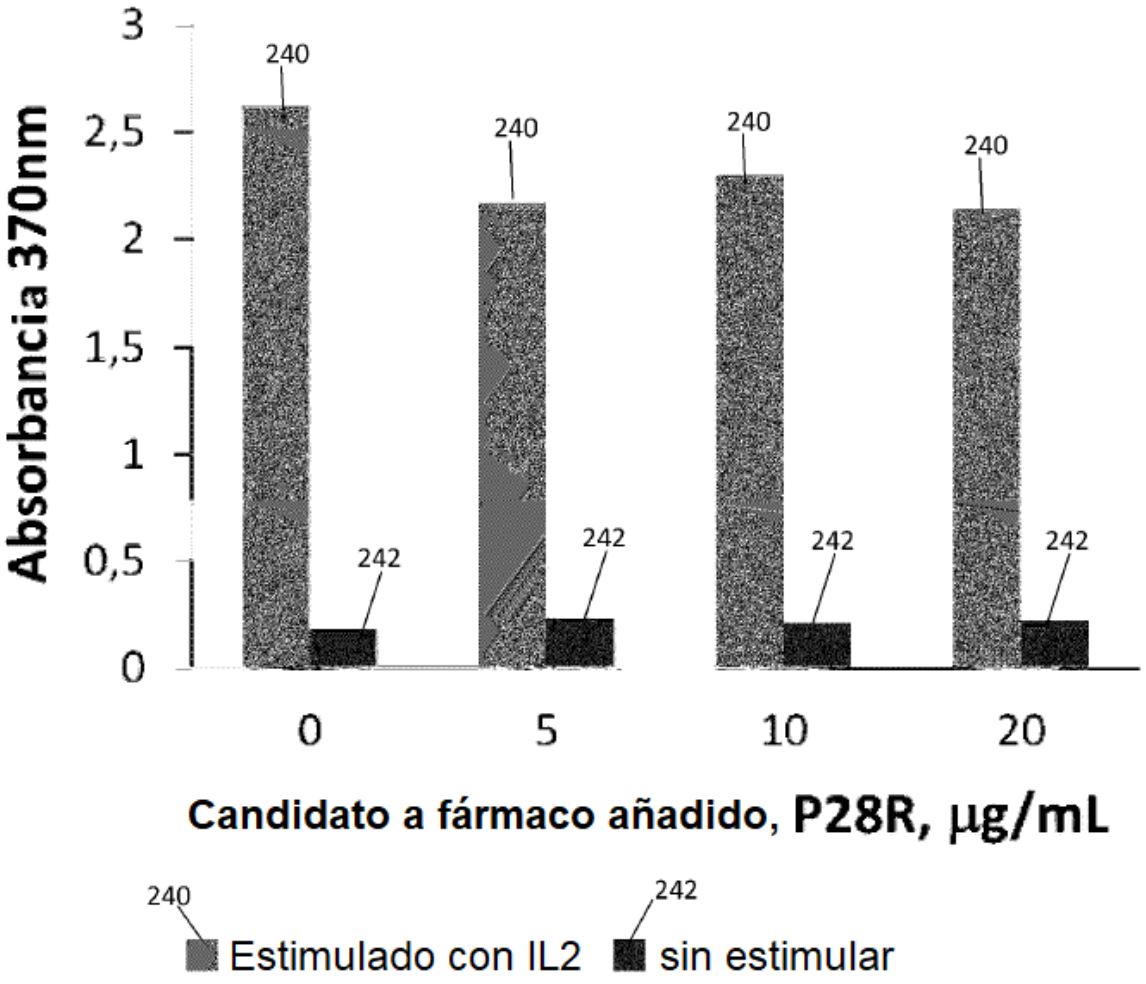

Absorbancia 370nm
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
240
242
0
5
10
20
Candidato a fármaco añadido, P28R, µg/mL
240
Estimulado con IL2
242
sin estimular

FIG. 24C

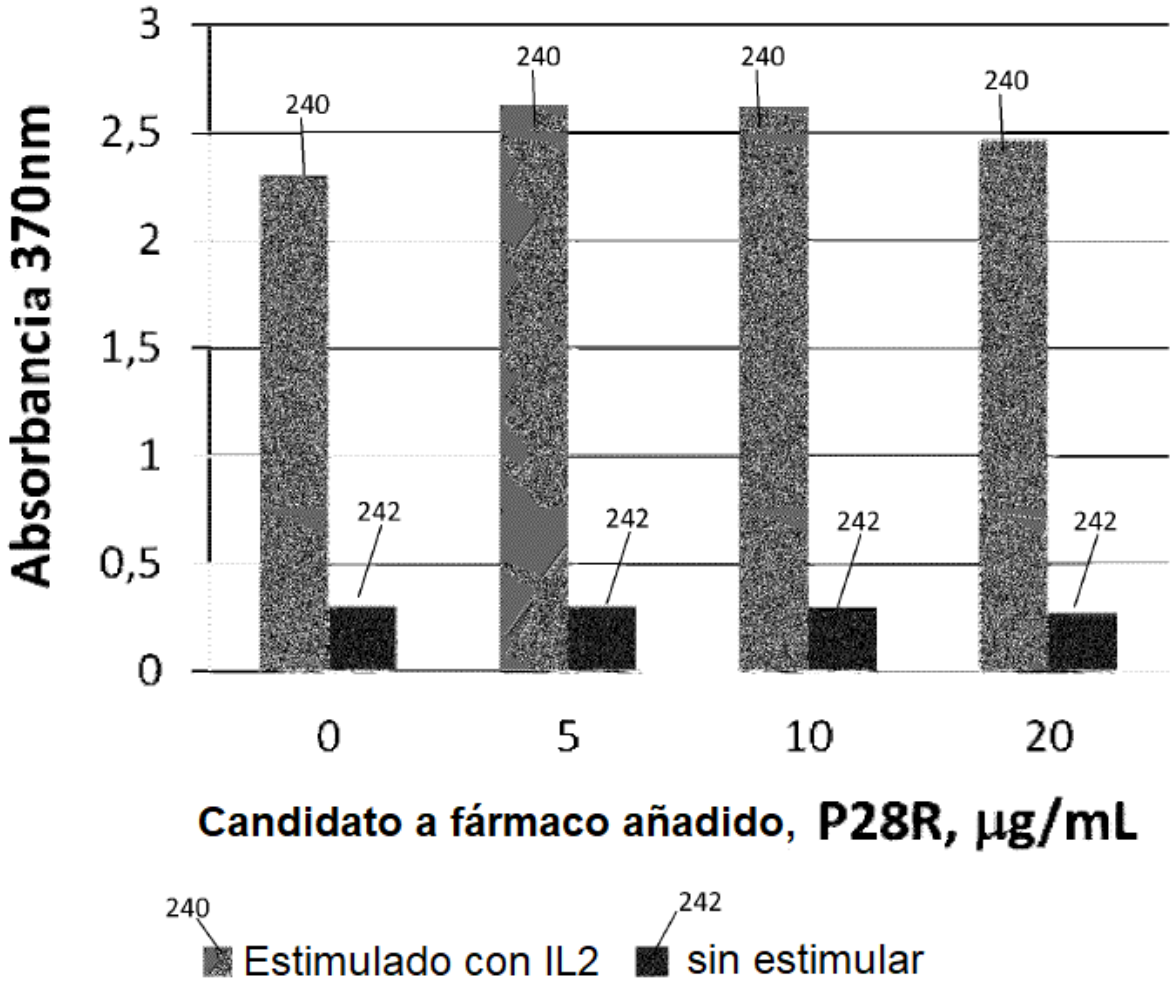

Absorbancia 370nm
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
240
242
0
5
10
20
Candidato a fármaco añadido, P28R, µg/mL
240
Estimulado con IL2
242
sin estimular

FIG. 24D

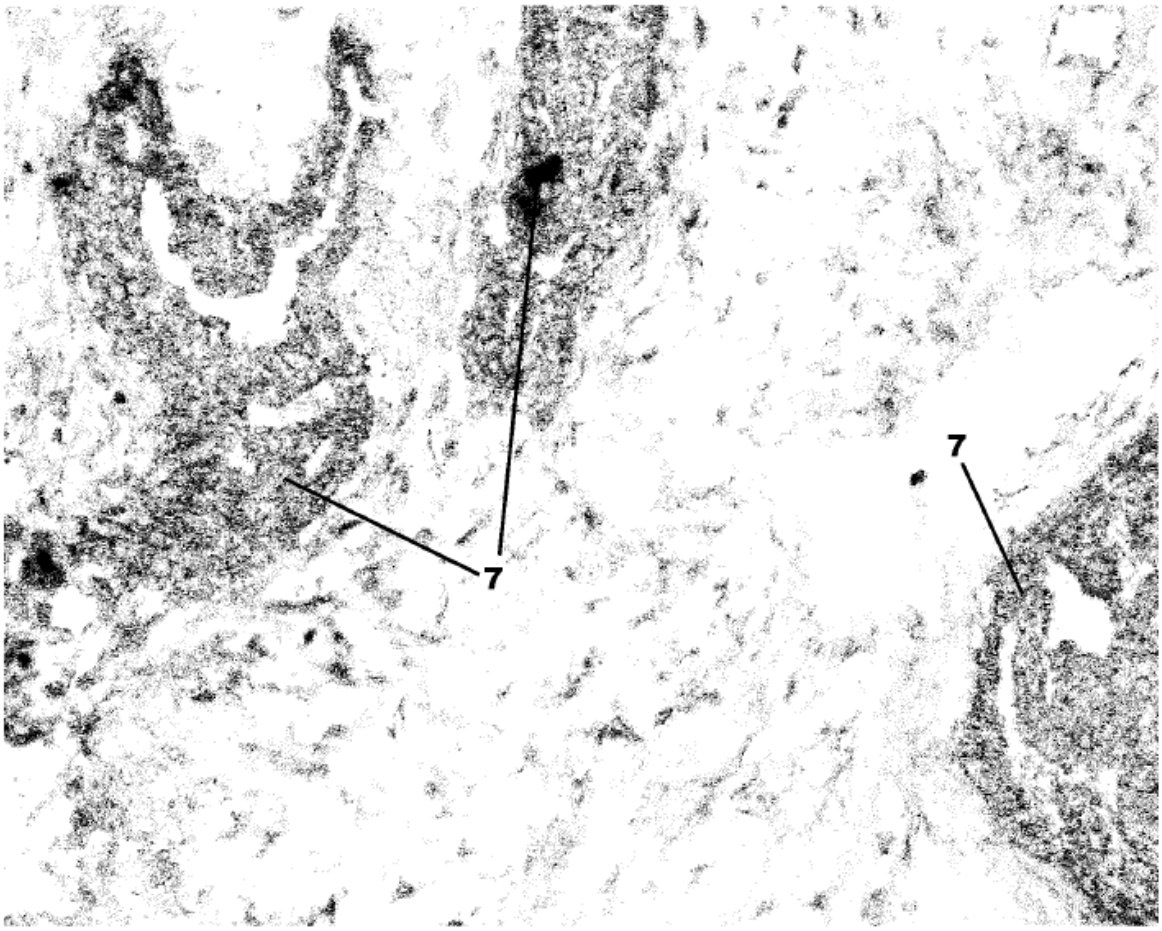


FIG. 25

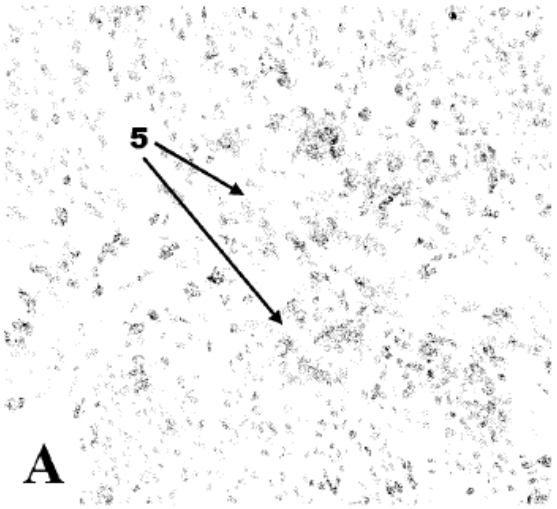


FIG. 26A

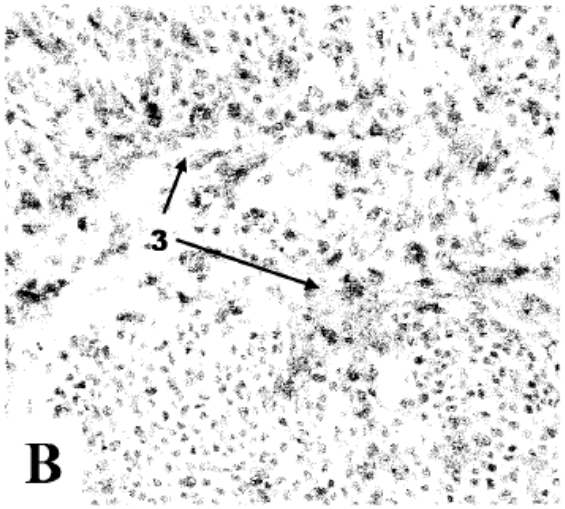


FIG. 26B

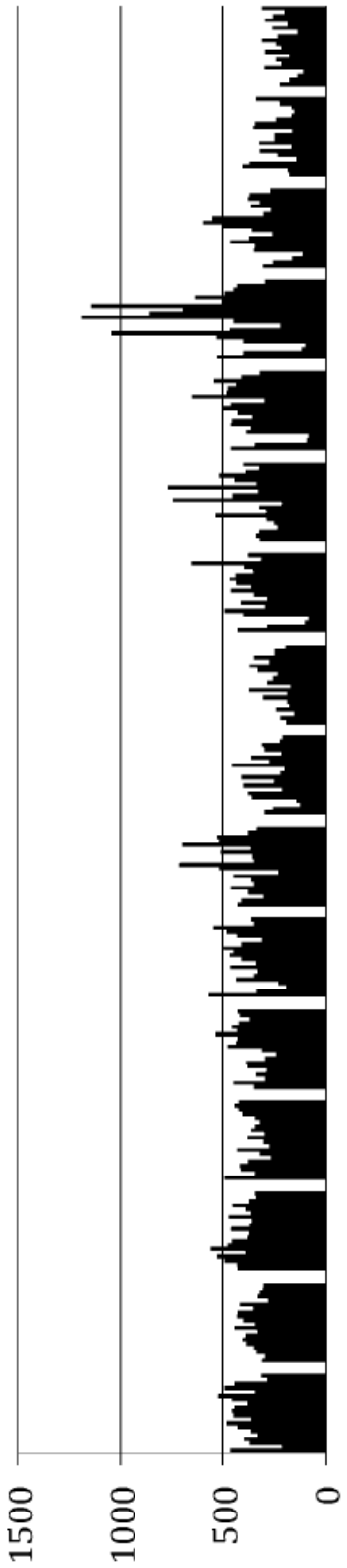


FIG. 27

Todas las sustituciones con valor de rampo superior a 500:

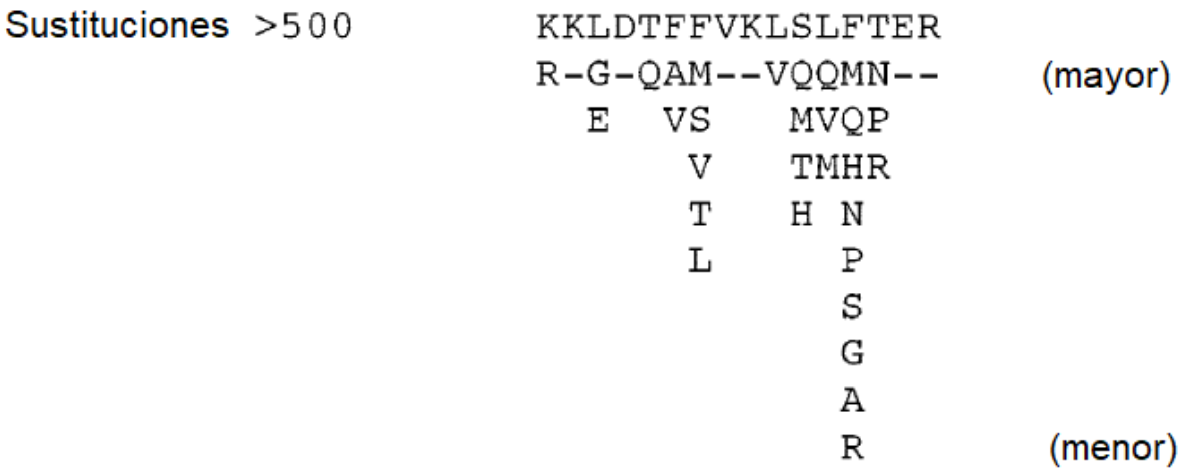


FIG. 28

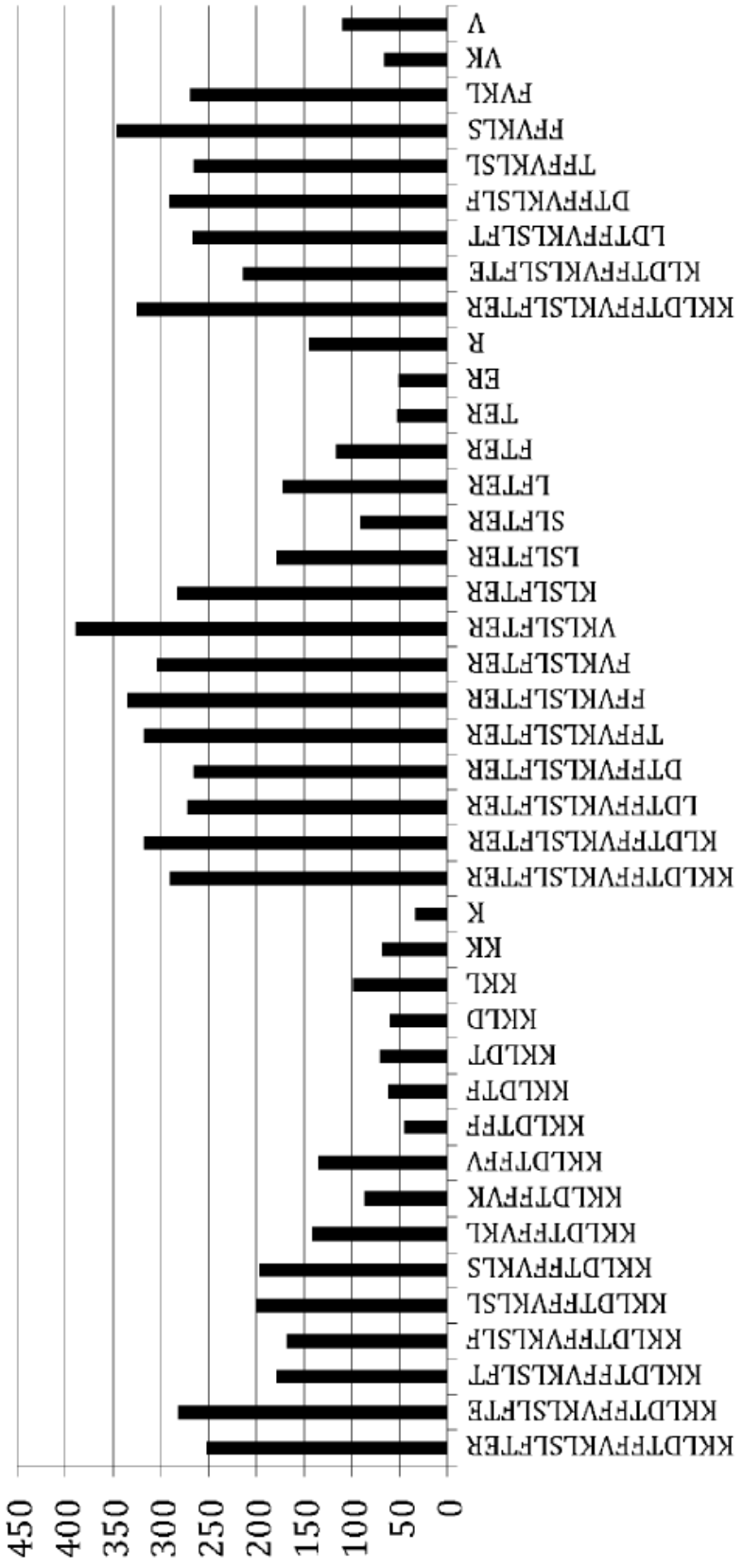

450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
KKLDTFFVKLSLFTER
KKLDTFFVKLSLFTE
KKLDTFFVKLSLFT
KKLDTFFVKLSLF
KKLDTFFVKLSL
KKLDTFFVKLS
KKLDTFFVKL
KKLDTFFVK
KKLDTFFV
KKLDTFF
KKLDTF
KKLDT
KKLD
KKL
KK
K
KKLDTFFVKLSLFTER
KLDTFFVKLSLFTER
LDTFFVKLSLFTER
DTFFVKLSLFTER
TFFVKLSLFTER
FFVKLSLFTER
FVKLSLFTER
VKLSLFTER
KLSLFTER
LSLFTER
SLFTER
LFTER
FTER
TER
ER
R
KKLDTFFVKLSLFTER
KLDTFFVKLSLFTE
LDTFFVKLSLFT
DTFFVKLSLF
TFFVKLSL
FFVKLS
FVKL
VK
V

FIG. 29

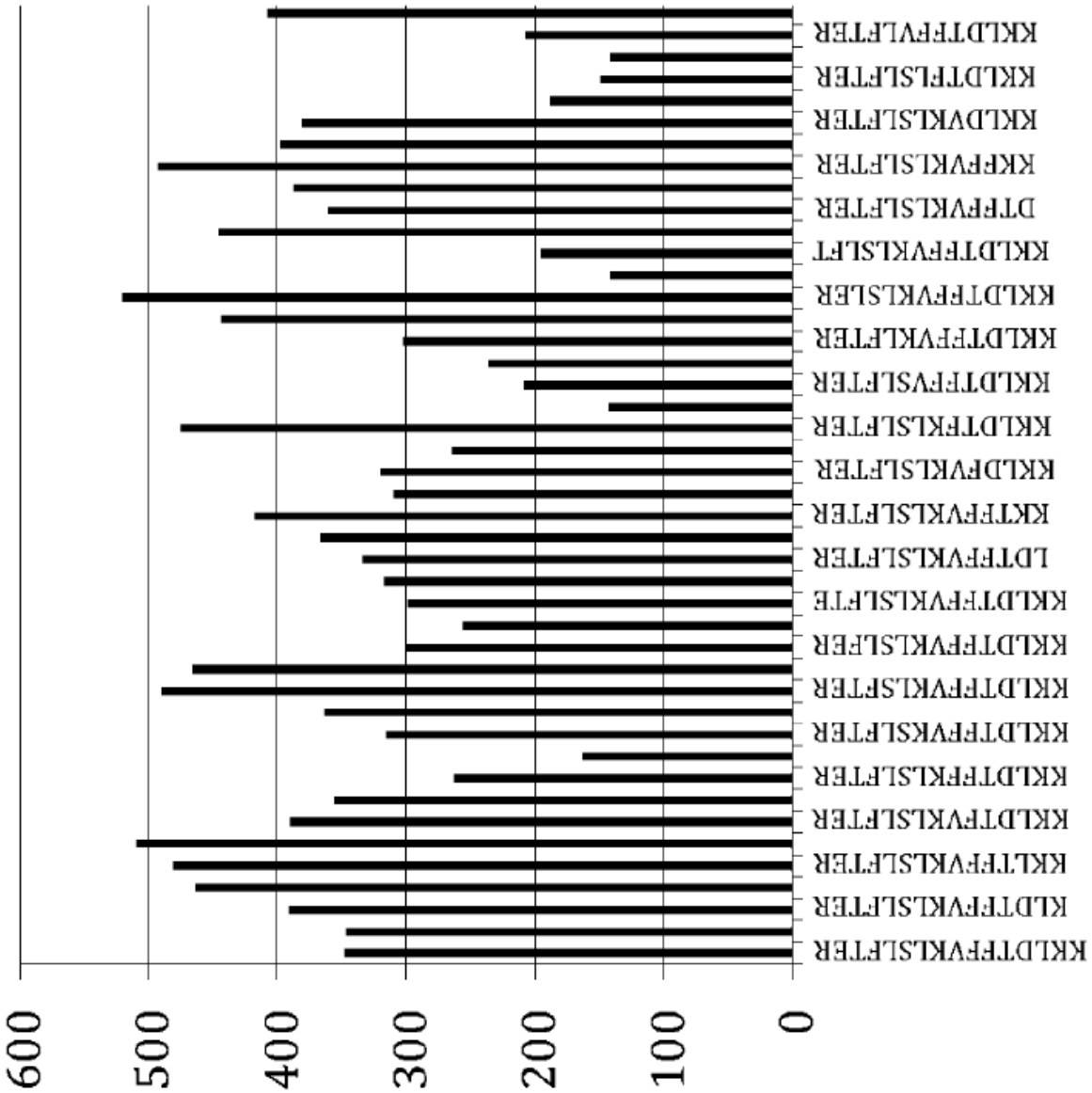

600
500
400
300
200
100
0
KKLDTFFVKLSLFTER
KLDTFFVKLSLFTER
KKLTFFVKLSLFTER
KKLDTFVKLSLFTER
KKLDTFFKLSLFTER
KKLDTFFVKSLFTER
KKLDTFFVKLSFTER
KKLDTFFVKSLFER
KKLDTFFVKLSLFTE
LDTFFVKLSLFTER
KKTFFVKLSLFTER
KKLDFVKLSLFTER
KKLDTFKLSLFTER
KKLDTFFVSLFTER
KKLDTFFVKLFTER
KKLDTFFVKLSLER
KKLDTFFVKLSLFT
DTFFVKLSLFTER
KKFFVKLSLFTER
KKLDVKLSLFTER
KKLDTFLSLFTER
KKLDTFFVLFTER

FIG. 30A

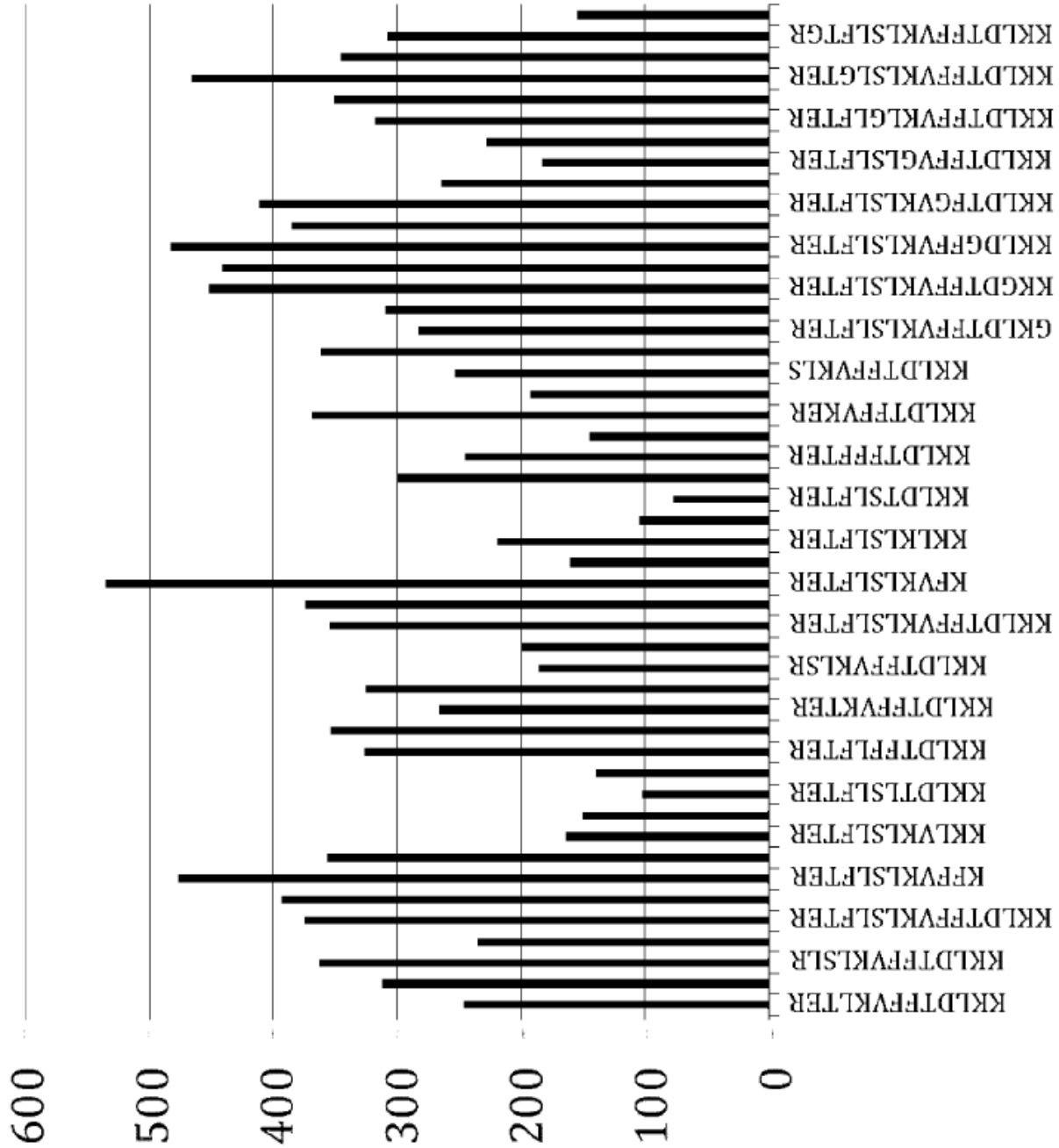
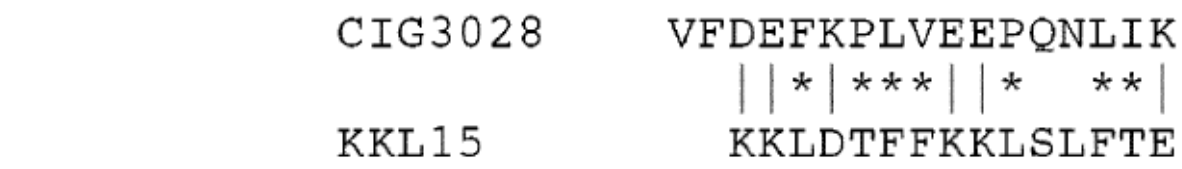

KKLDTFFVKLTER
KKLDTFFVKLSLR
KKLDTFFVKLSLTER
KFFVKLSLFTER
KKLVKLSLFTER
KKLDTLSLFTER
KKLDTFFLFTER
KKLDTFFVKTER
KKLDTFFVKLSR
KKLDTFFVKLSLFTER
KFVKLSLFTER
KKLKLSLFTER
KKLDTSLFTER
KKLDTFFFTER
KKLDTFFVKER
KKLDTFFVKLS
GKLDTFFVKLSLFTER
KKGDTFFVKLSLFTER
KKLDGFFVKLSLFTER
KKLDTFGVKLSLFTER
KKLDTFFVGLSLFTER
KKLDTFFVKLGLFTER
KKLDTFFVKLSLGTER
KKLDTFFVKLSLFTGR
600
500
400
300
200
100
0

FIG. 30B



| = Interacción electrostática favorable
* = Interacción hidrófoba favorable

FIG. 31

C	L	A	L	N	-	V	M	C	G							
		R		I			F									

							C	L	A	L	N	V	M	C	G	
									R		I		F			

	K	K	L	D	T	F	F	V	K	L	S	L	F	T	E	R
	A		A	A	C	A	L	F	R	A	H	A	A	F	D	F
	D		C	E	M	I	M	G		F	M	H	C	G		K
	E		D	I	N	M	Q	L		G	N	I	G	H		N
	G		E	V	P	N	S	P		I	Q	M	H	I		R
	H		F	W	Q	P	T	R		M	T	N	I	L		T
	I		G	Y	R	T	V			N		Q	L	M		Y
	L		H		S	V				P		R	M	N		
	M		I		W					Q		S	N	P		
	N		K		Y					R		T	P	S		
	P		M							S		V	Q	V		
	Q		N							T		W	R	W		
	R		Q							V			S			
	T		R							Y			T			
	V		S										V			
	K		T										W			
			V													

FIG. 32

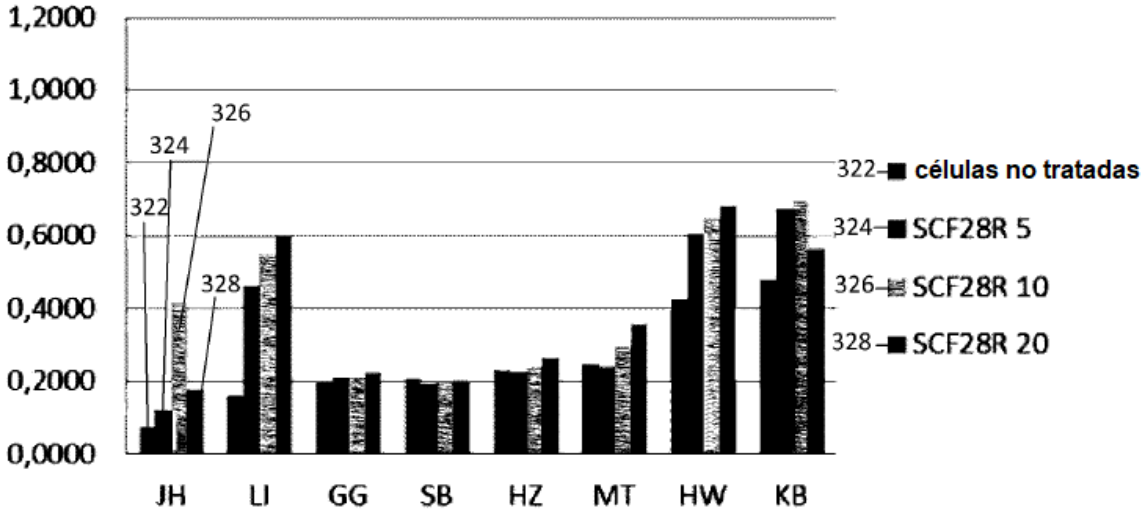


FIG. 33A

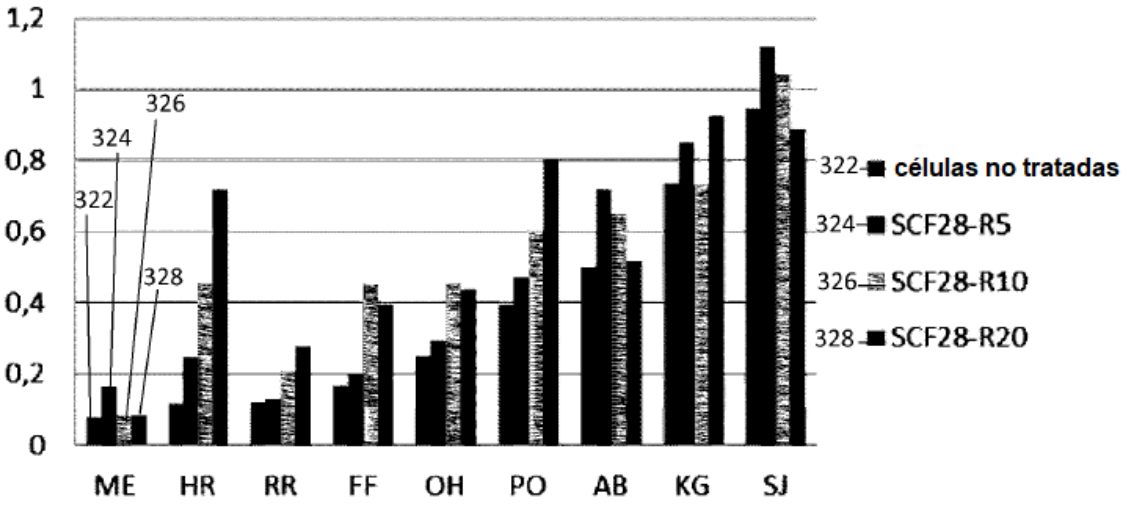


FIG. 33B

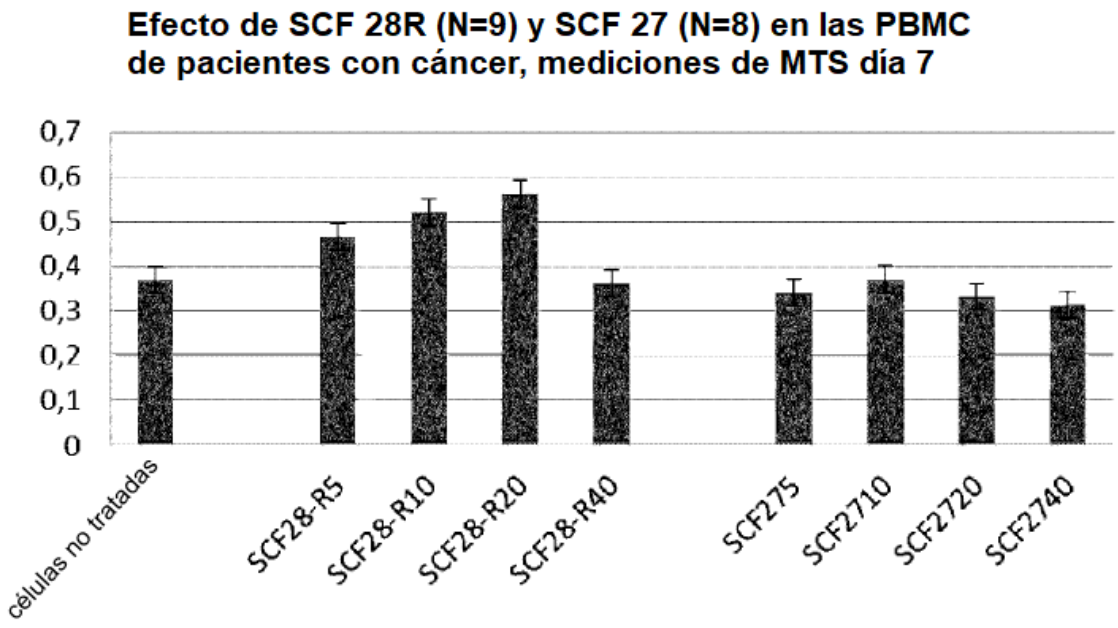

Efecto de SCF 28R (N=9) y SCF 27 (N=8) en las PBMC de pacientes con cáncer, mediciones de MTS día 7
0,7
0,6
0,5
0,4
0,3
0,2
0,1
0
células no tratadas
SCF28-R5
SCF28-R10
SCF28-R20
SCF28-R40
SCF275
SCF2710
SCF2720
SCF2740

FIG. 34

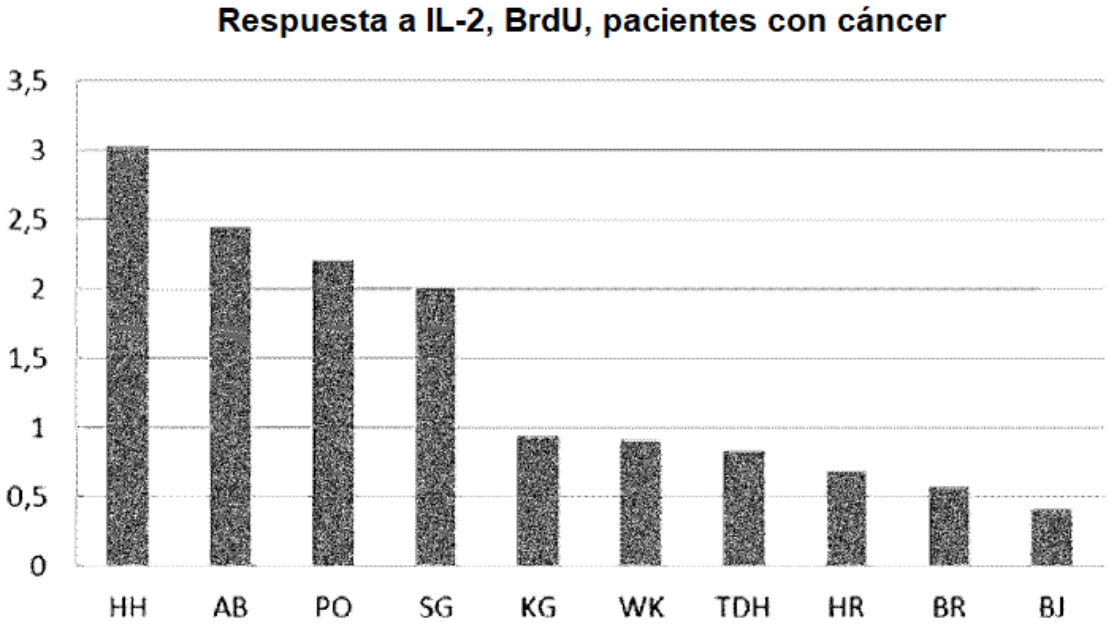

Respuesta a IL-2, BrdU, pacientes con cáncer
3,5
3
2,5
2
1,5
1
0,5
0
HH
AB
PO
SG
KG
WK
TDH
HR
BR
BJ

FIG. 35

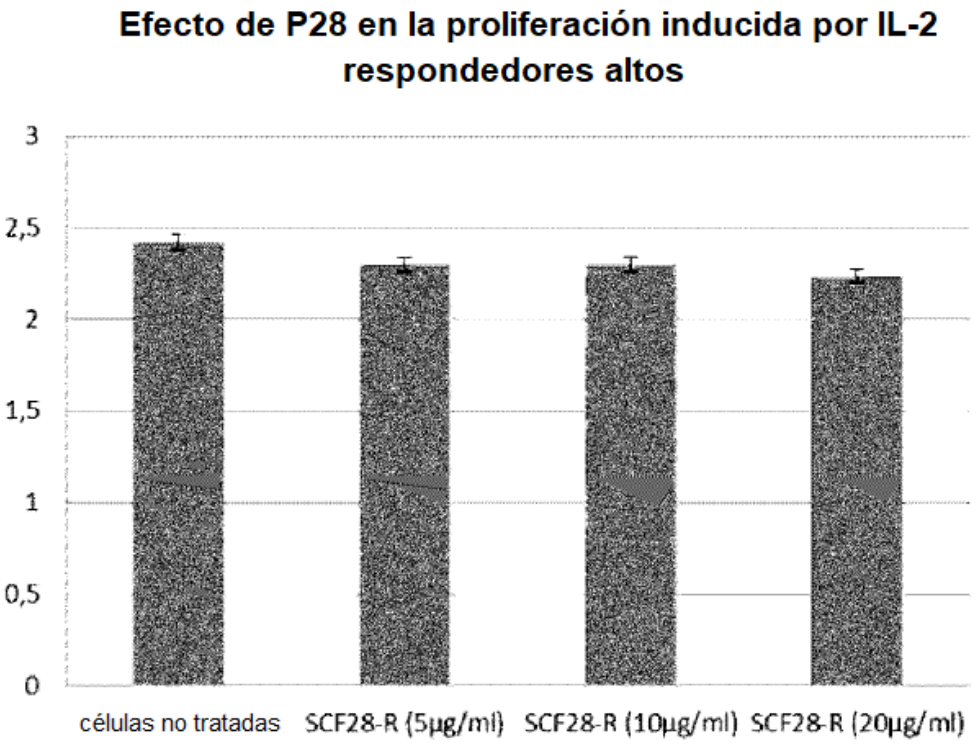


FIG. 36A

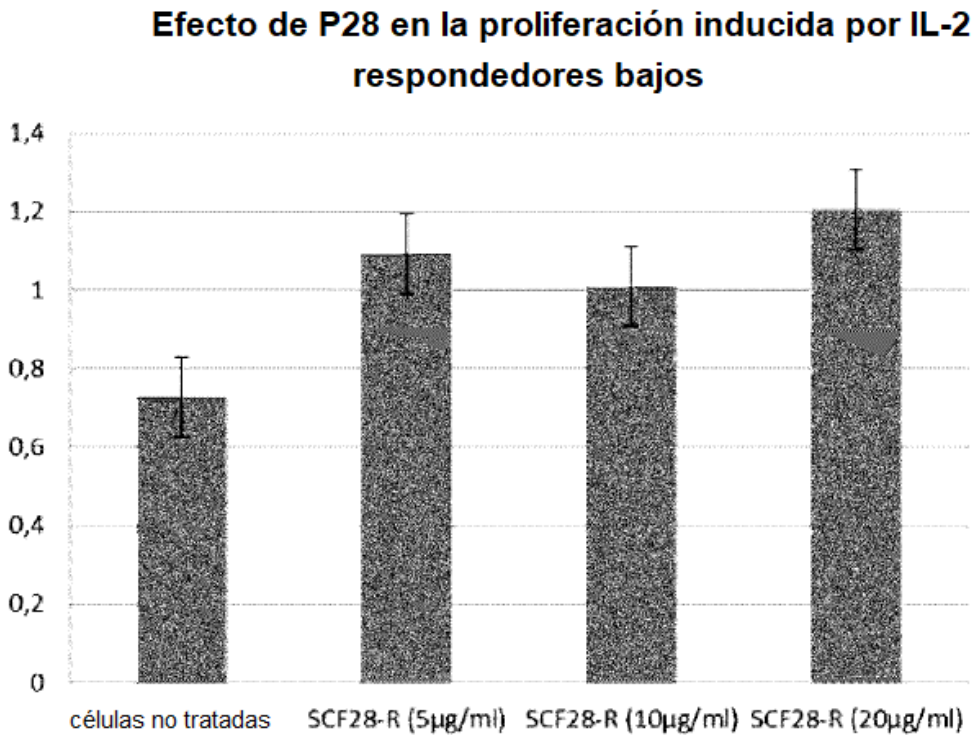


FIG. 36B

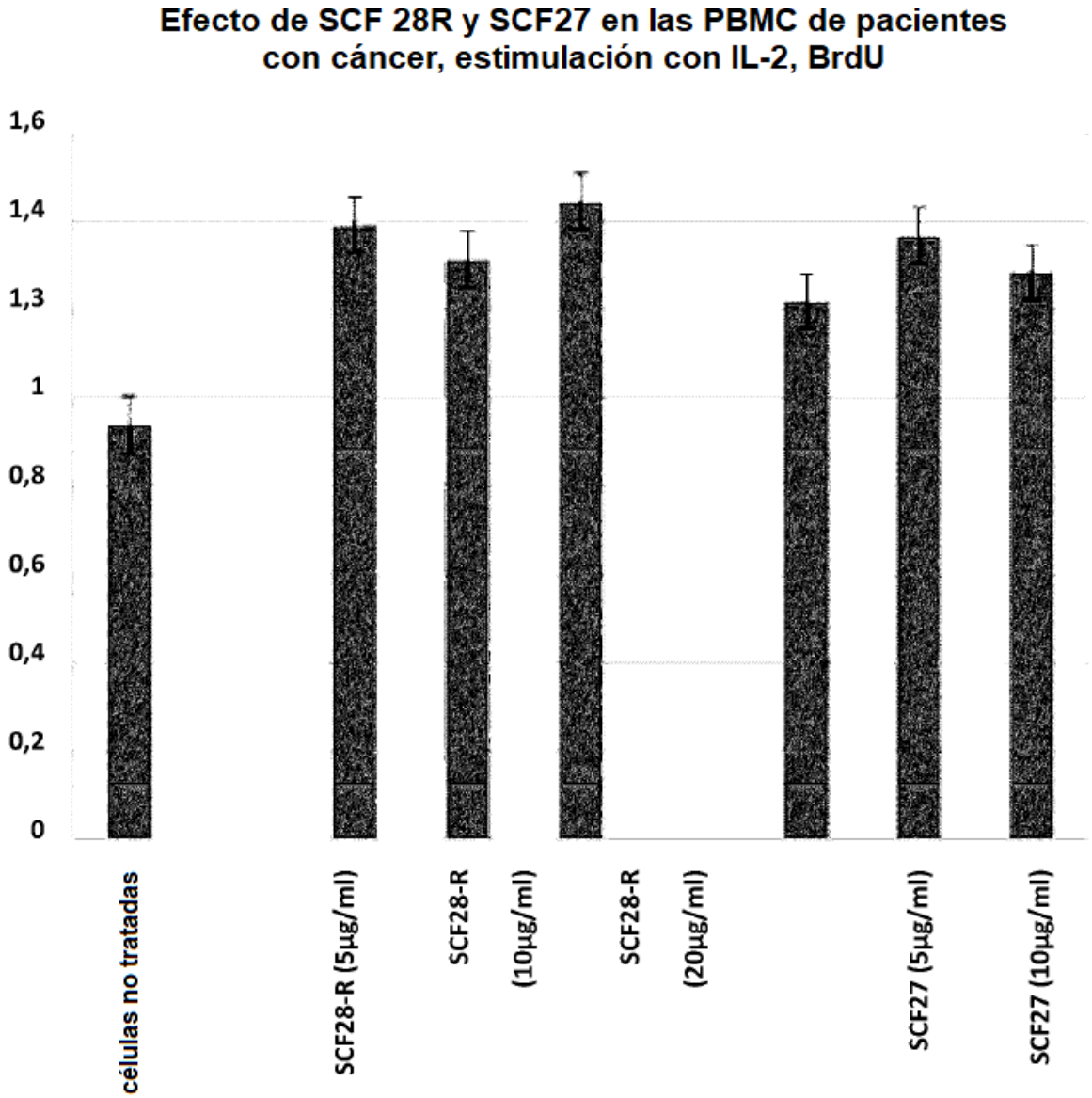

Efecto de SCF 28R y SCF27 en las PBMC de pacientes con cáncer, estimulación con IL-2, BrdU
1,6
1,4
1,3
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
células no tratadas
SCF28-R (5µg/ml)
SCF28-R (10µg/ml)
SCF28-R (20µg/ml)
SCF27 (5µg/ml)
SCF27 (10µg/ml)

FIG. 37

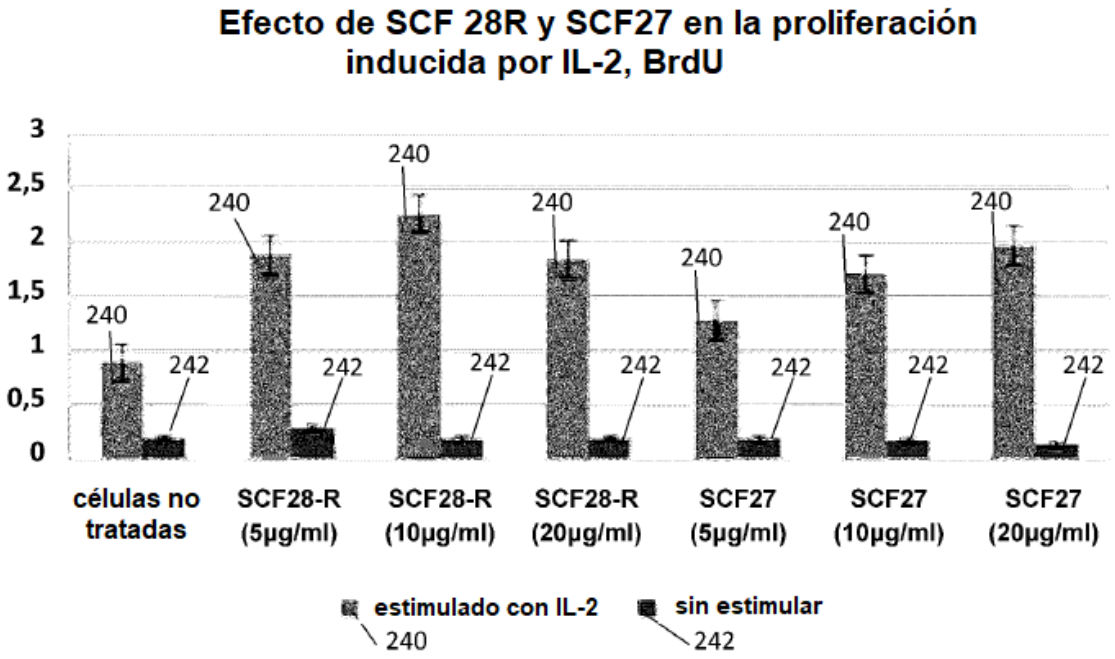


FIG. 38A

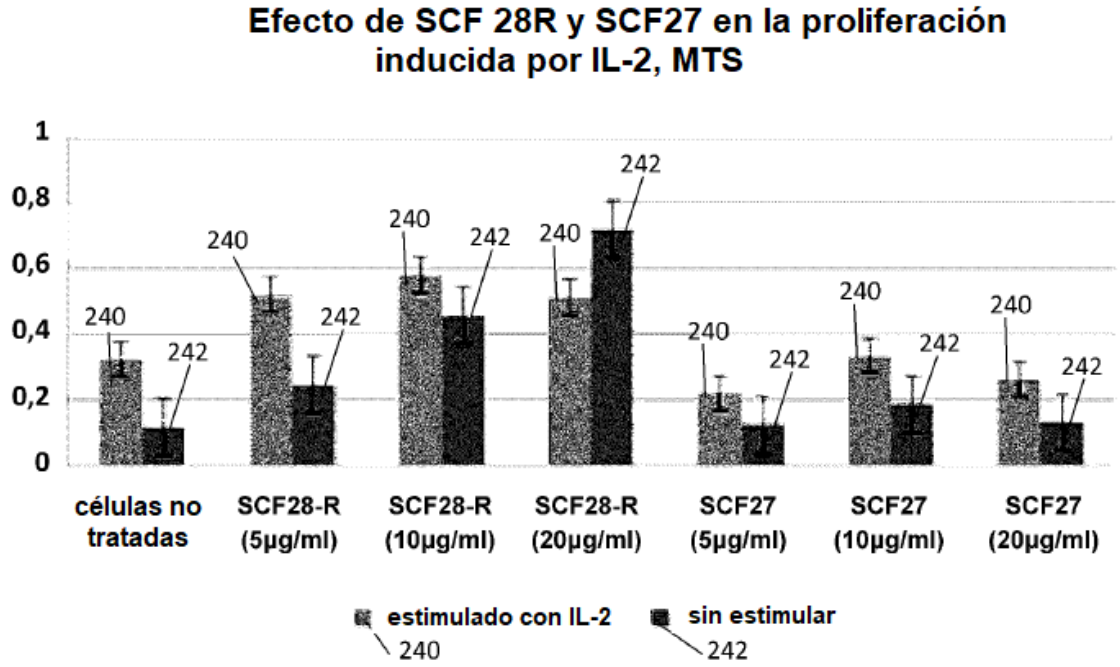


FIG. 38B

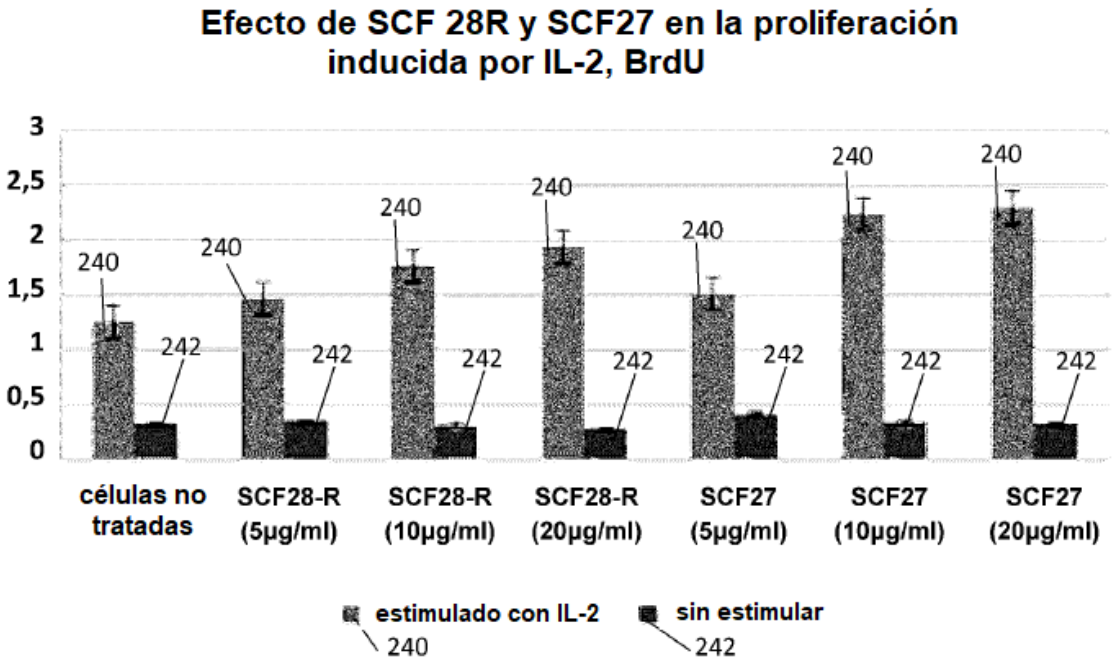


FIG. 38C

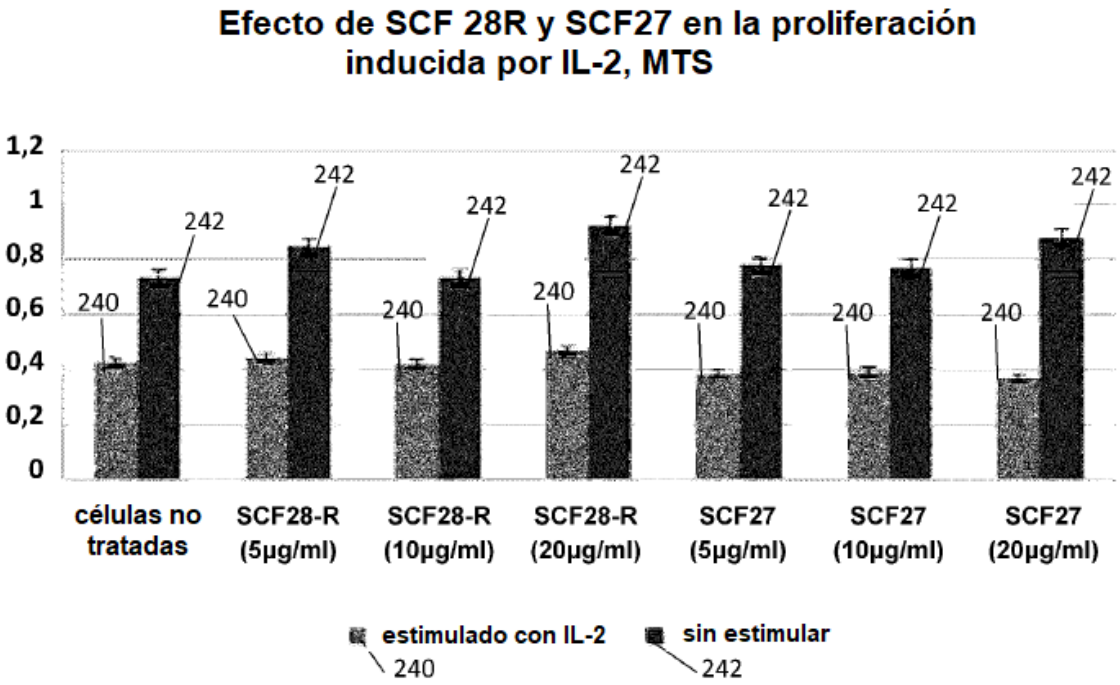


FIG. 38D

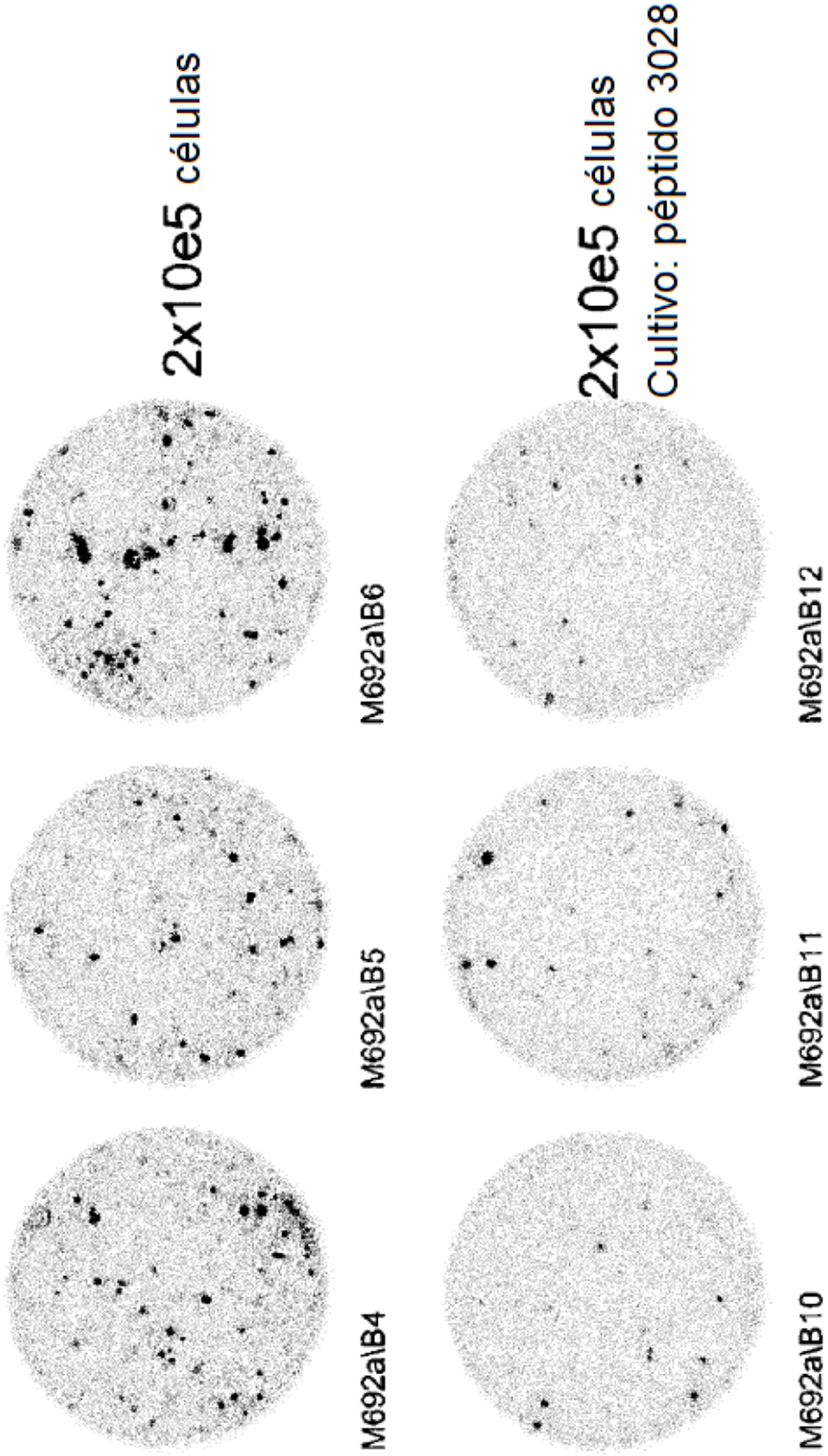

2x10e5 células
M692a\B6
M692a\B5
M692a\B4
2x10e5 células
Cultivo: péptido 3028
M692a\B12
M692a\B11
M692a\B10

FIG. 39

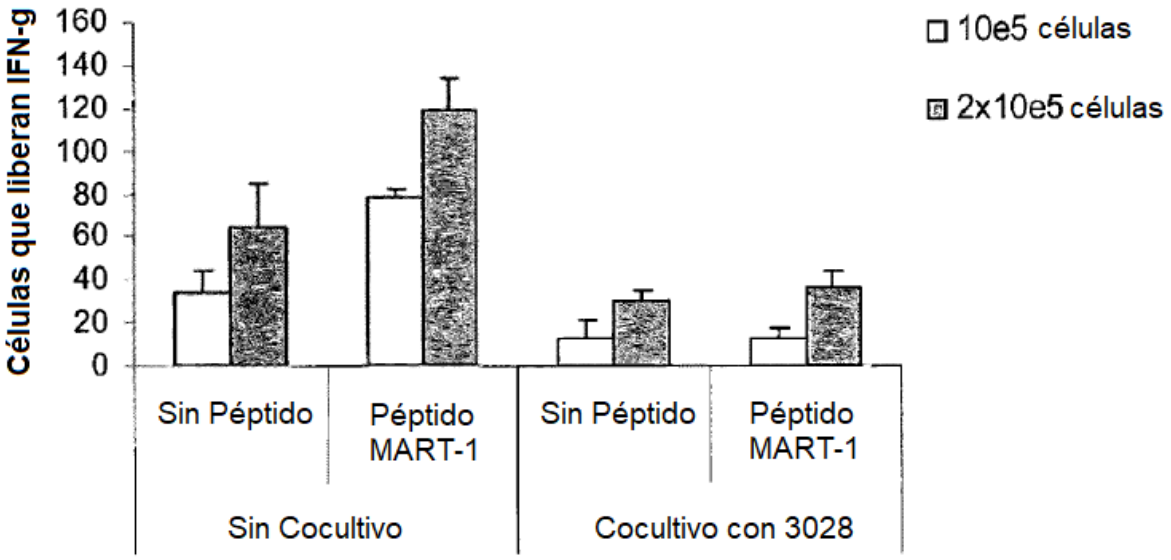

Células que liberan IFN-g
160
140
120
100
80
60
40
20
0
10e5 células
2x10e5 células
Sin Péptido
Péptido MART-1
Sin Péptido
Péptido MART-1
Sin Cocultivo
Cocultivo con 3028

FIG. 40

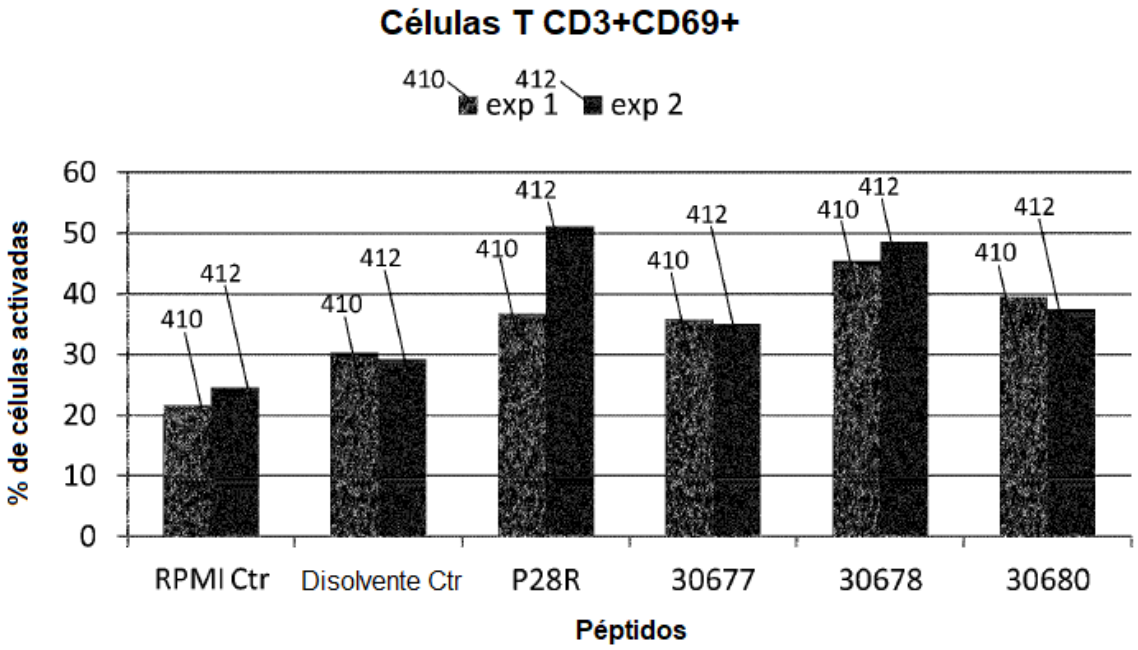


FIG. 41A

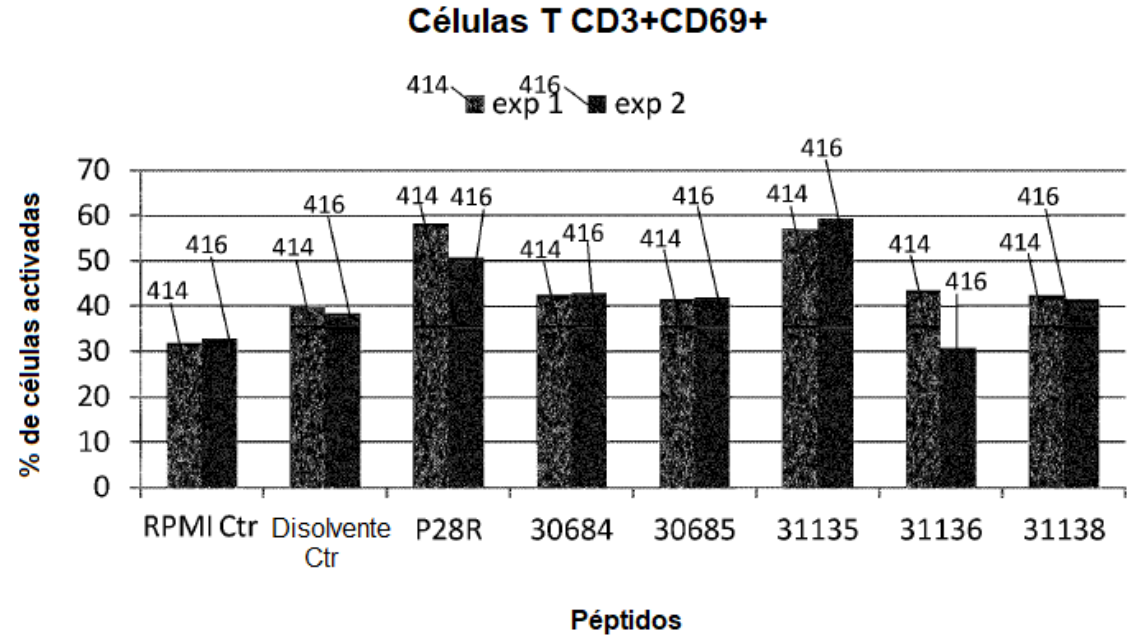


FIG. 41B

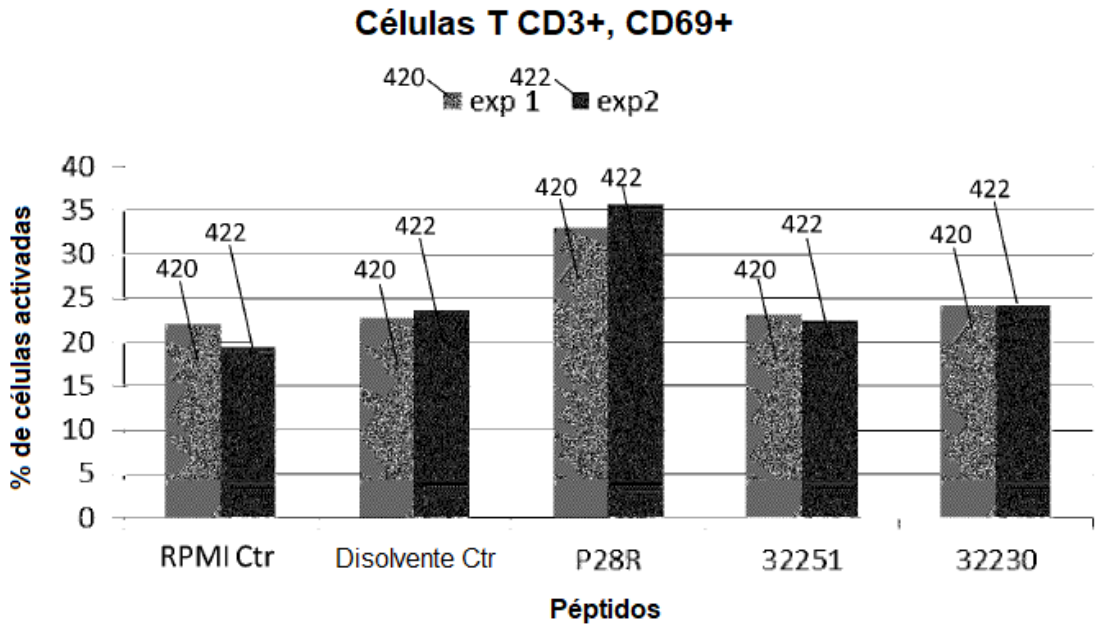


FIG. 42A

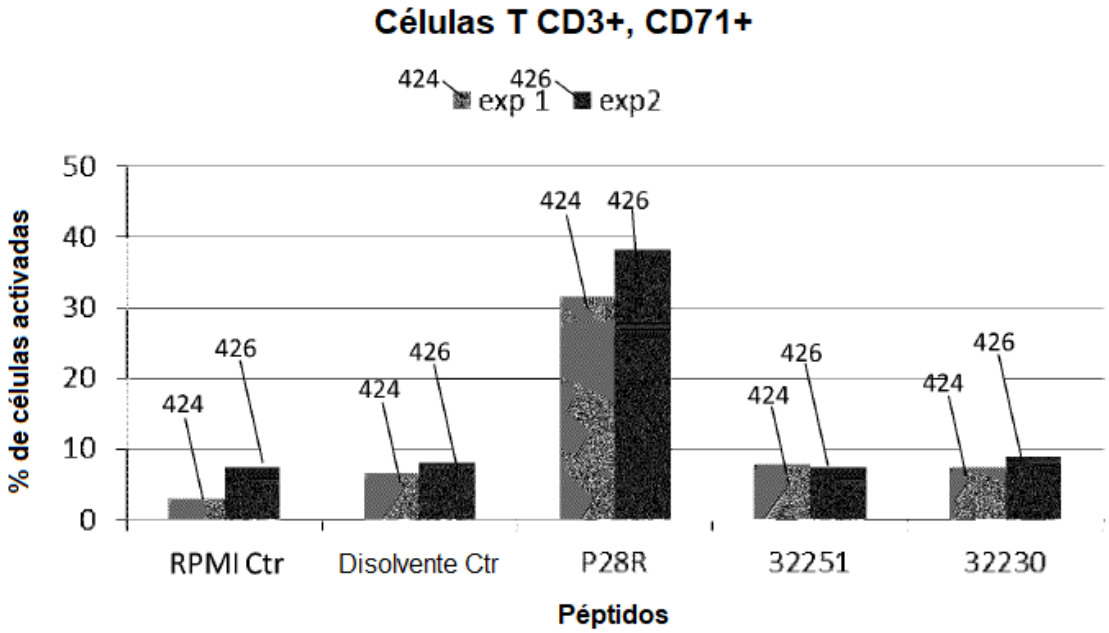


FIG. 42B

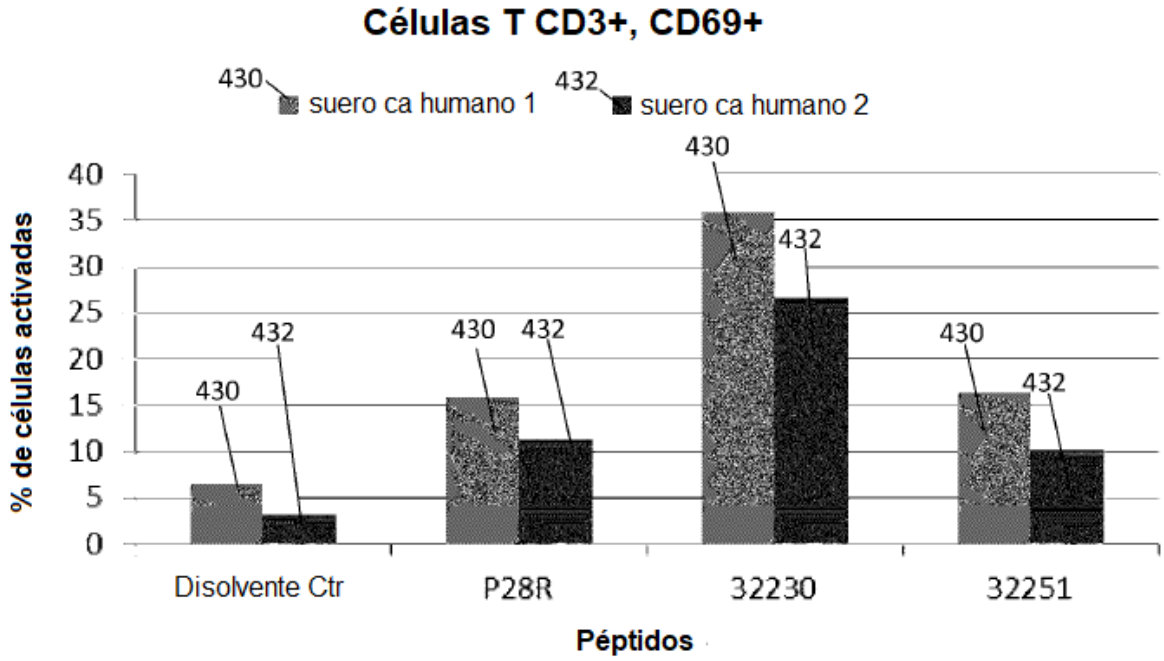

Células T CD3+, CD69+
430
suero ca humano 1
432
suero ca humano 2
% de células activadas
40
35
30
25
20
15
10
5
0
Disolvente Ctr
P28R
32230
32251
Péptidos

FIG. 43

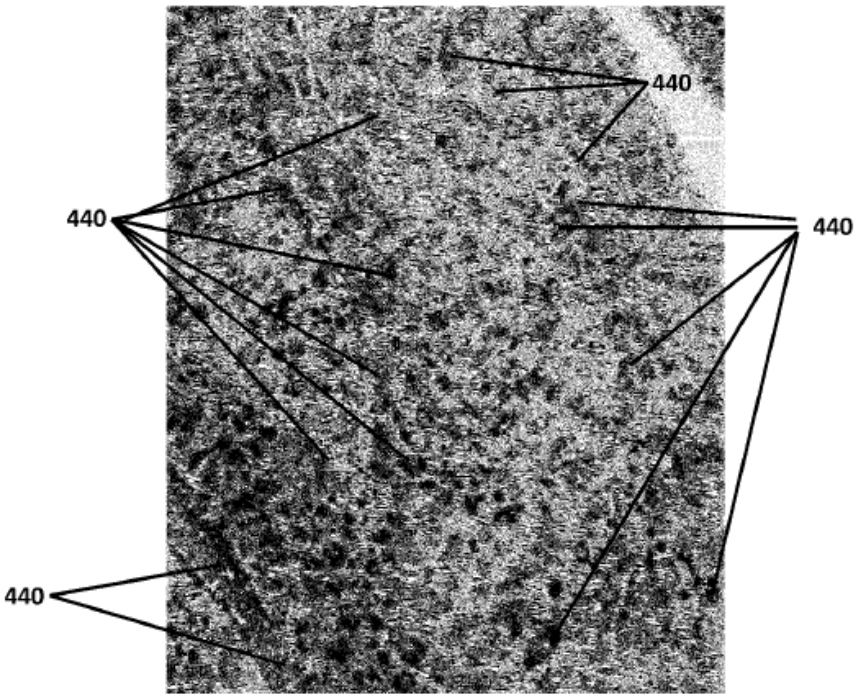


FIG. 44A

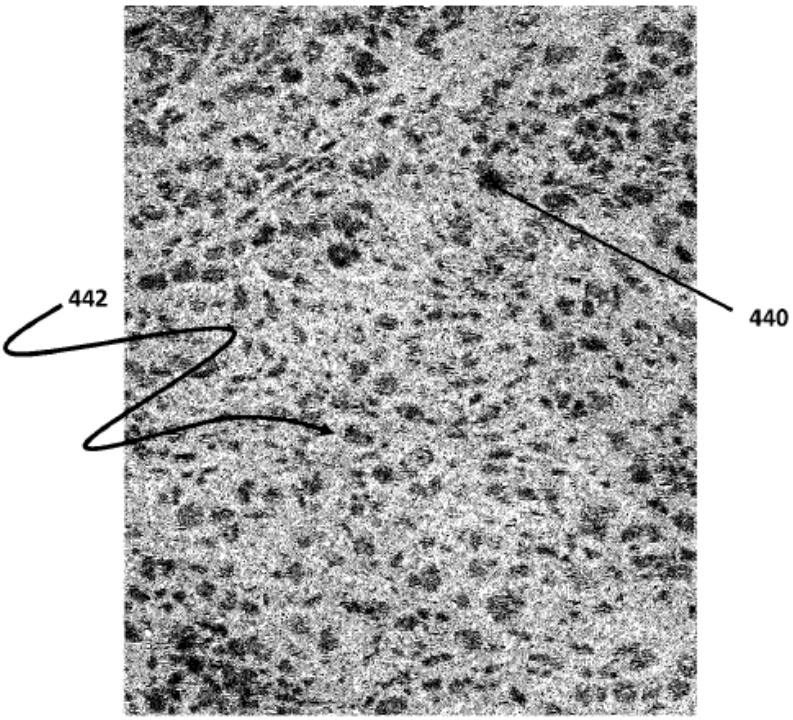


FIG. 44B

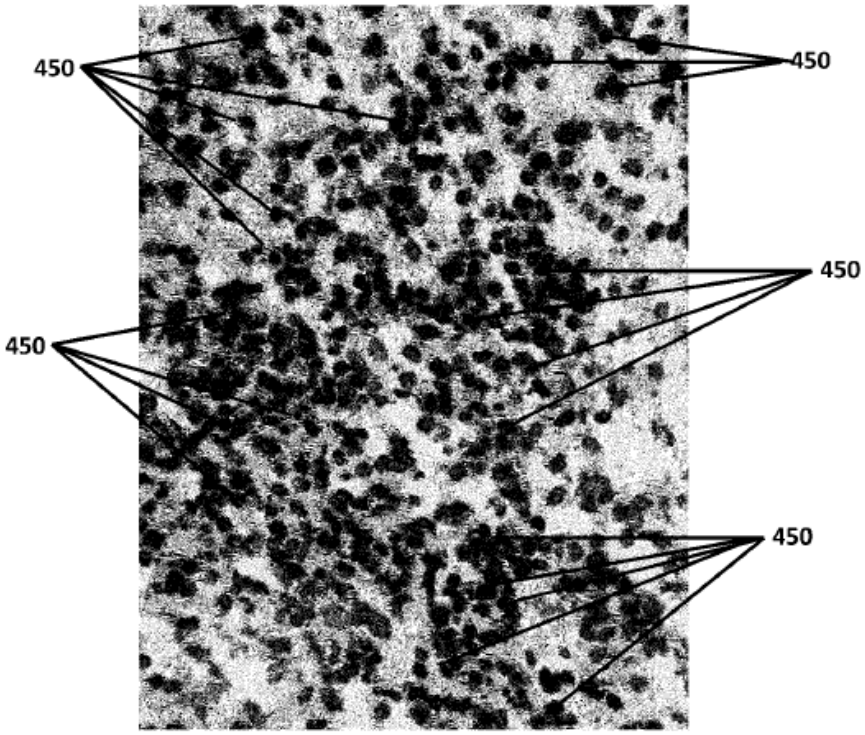


FIG. 45A

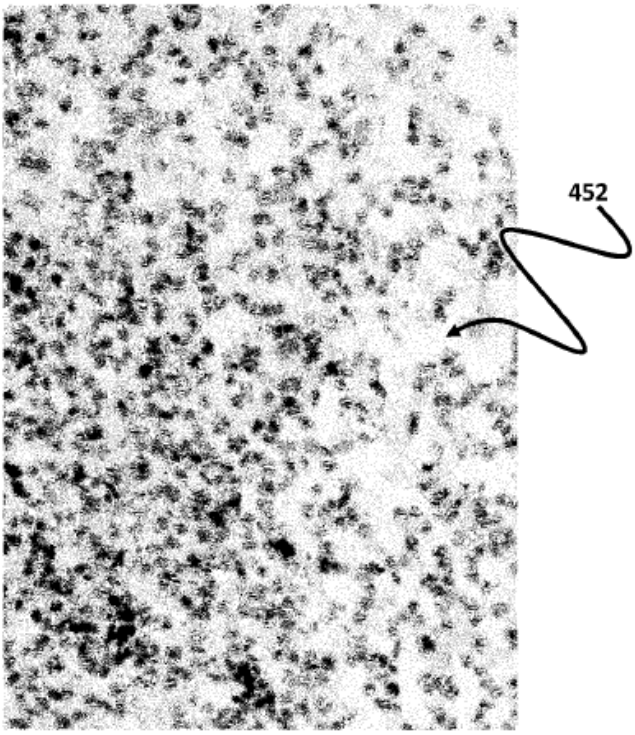


FIG. 45B

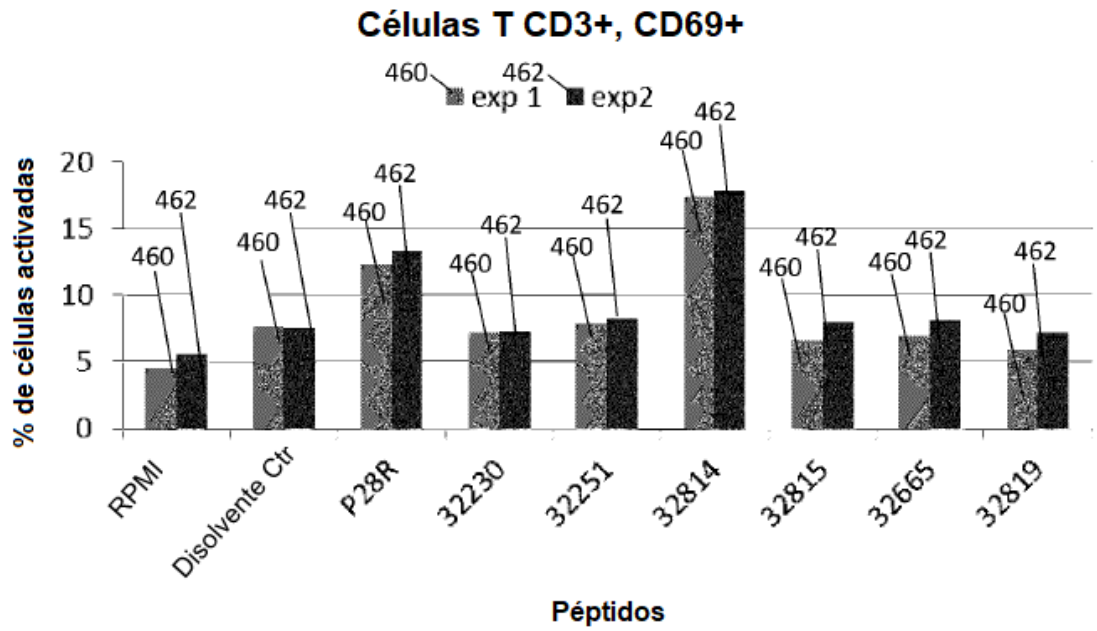


FIG. 46A

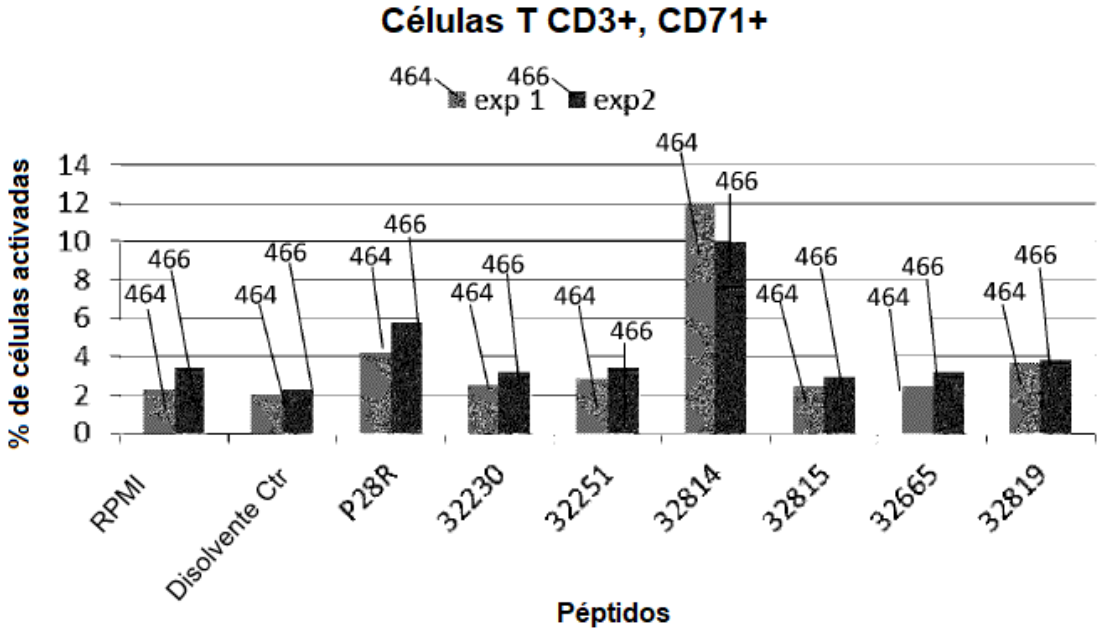


FIG. 46B

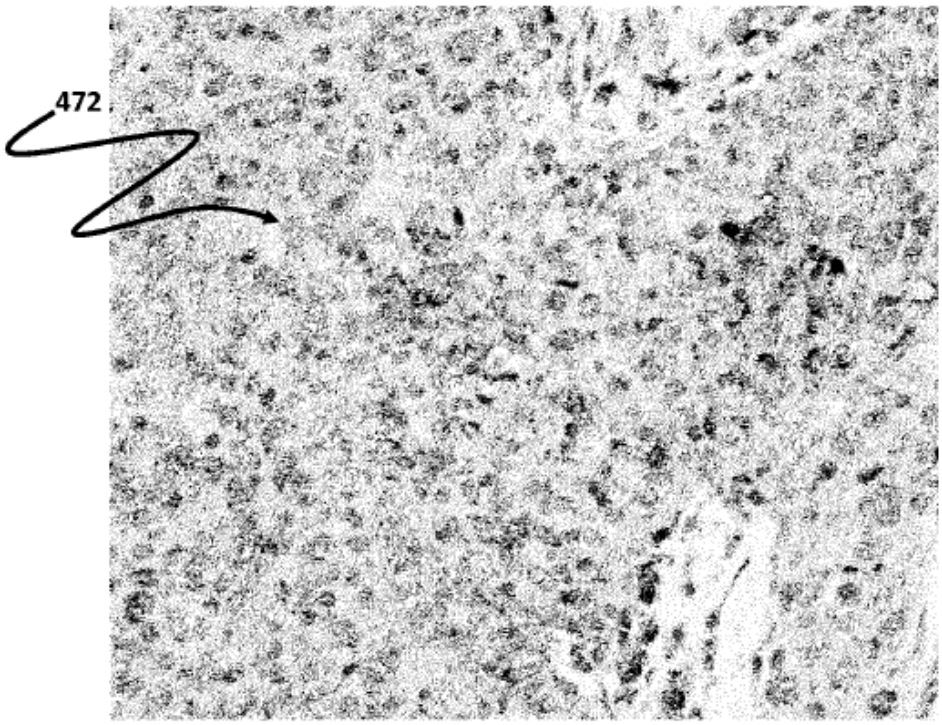


FIG. 47A

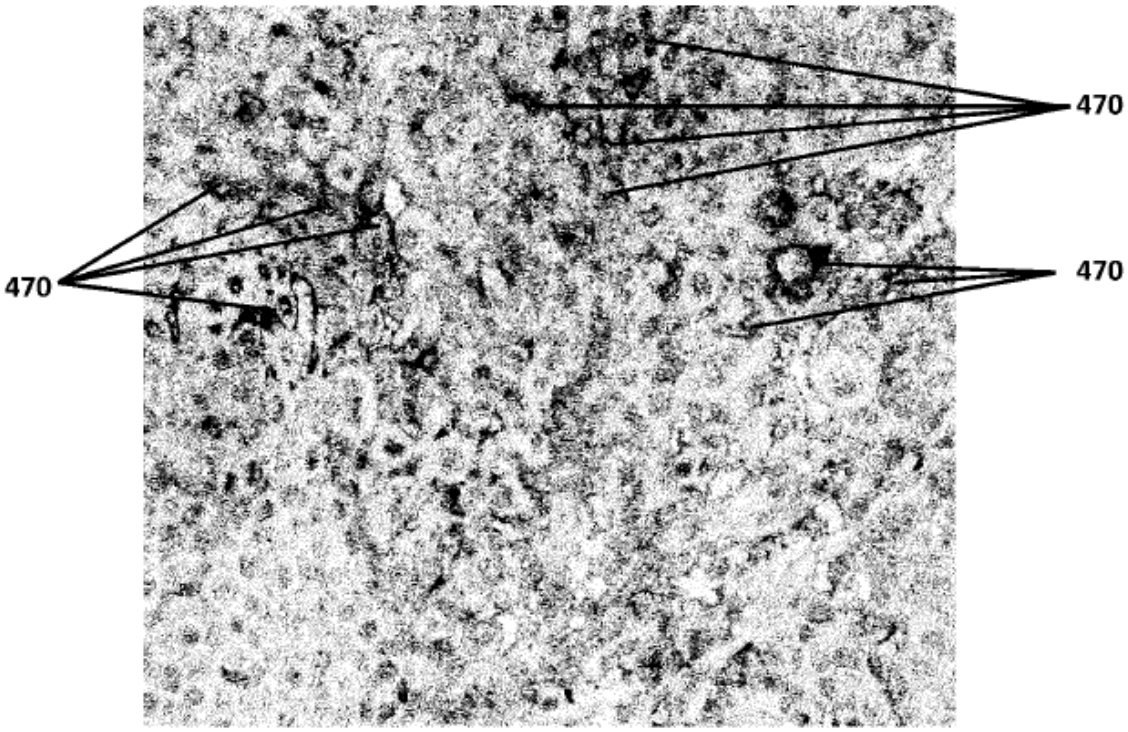


FIG. 47B

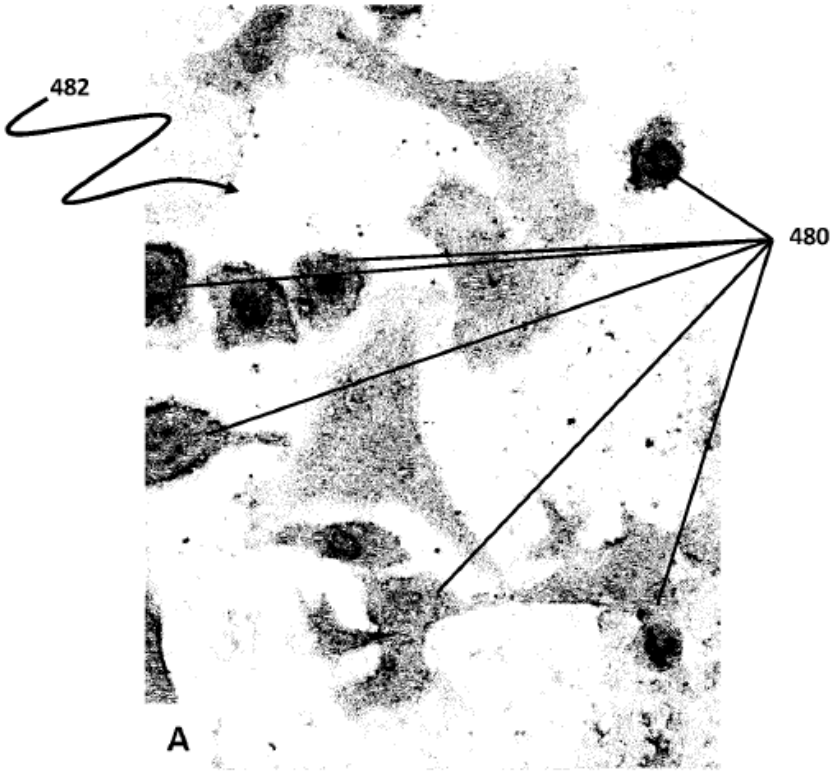


FIG. 48A

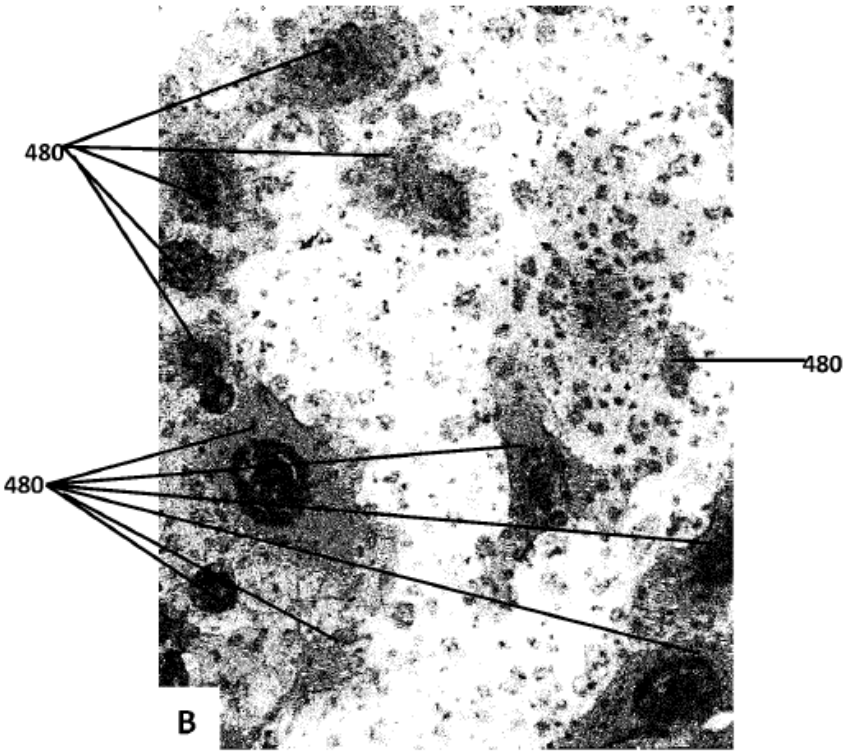


FIG. 48B

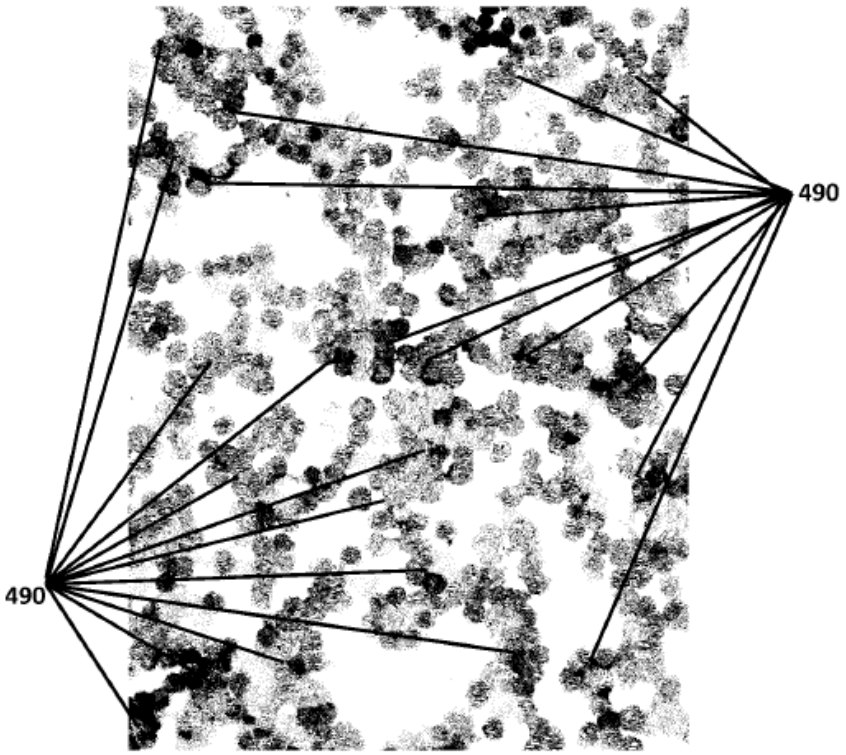


FIG. 49A

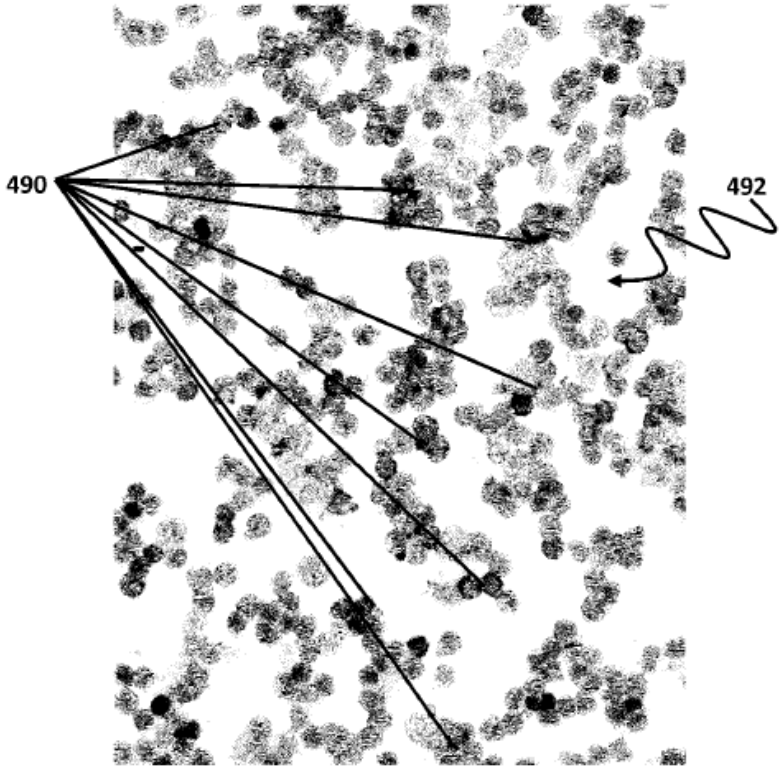


FIG. 49B

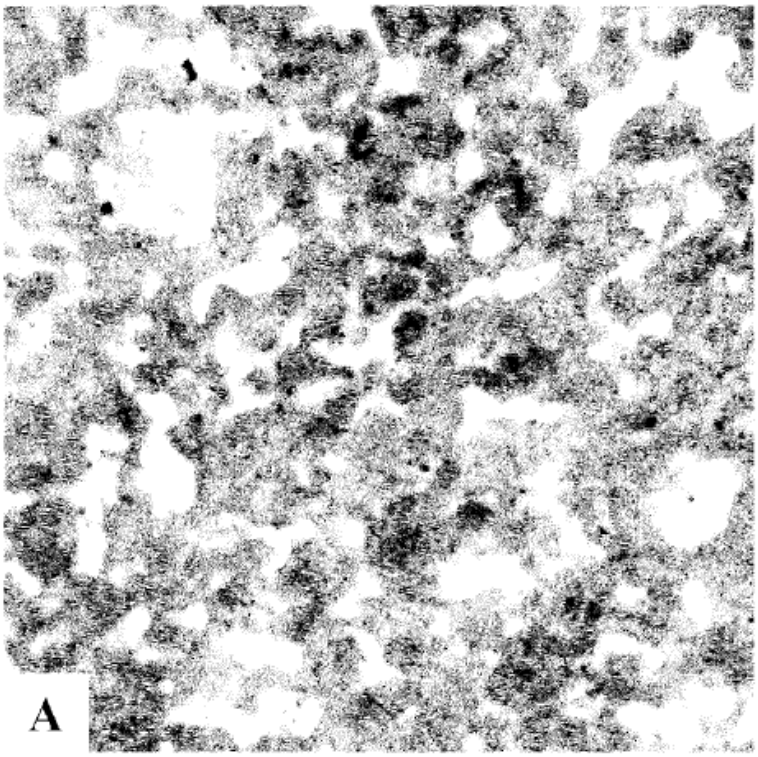


FIG. 50A

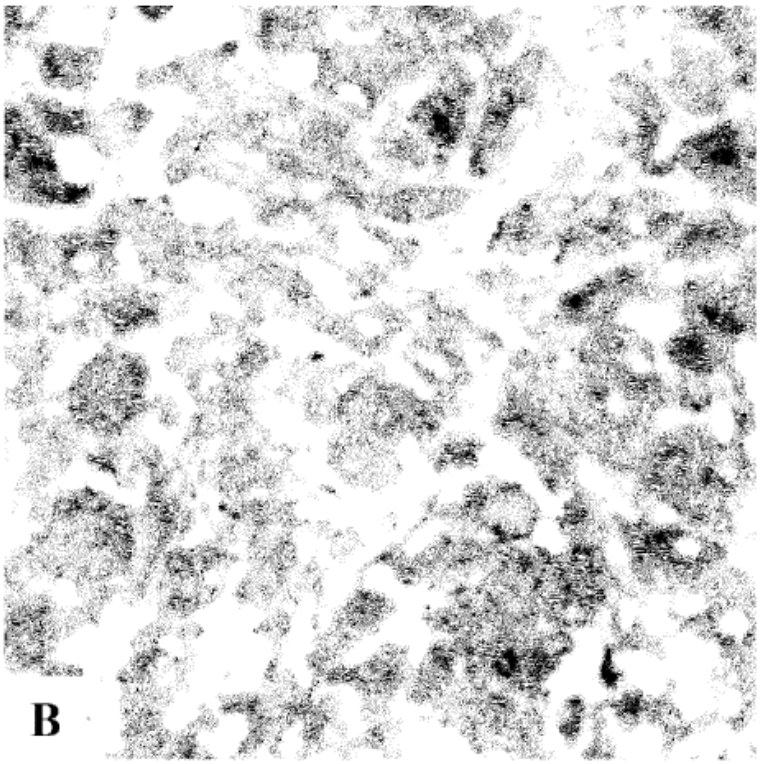


FIG. 50B

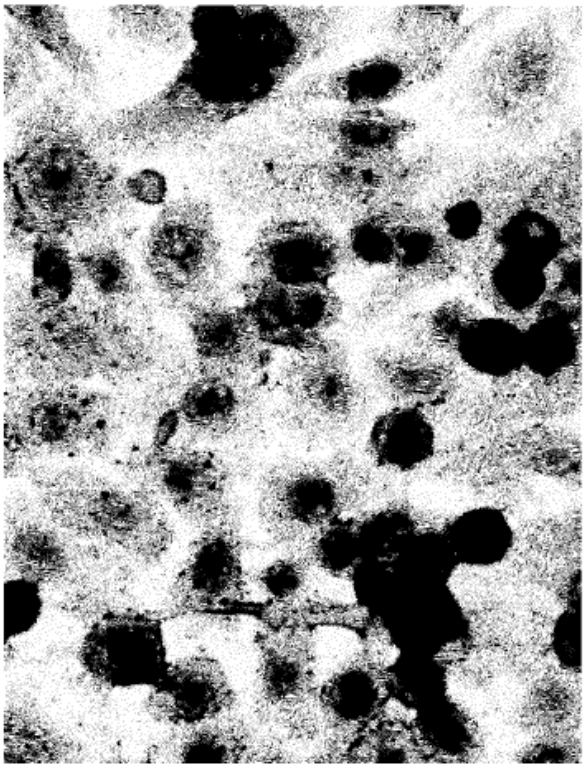


FIG. 51A



FIG. 51B

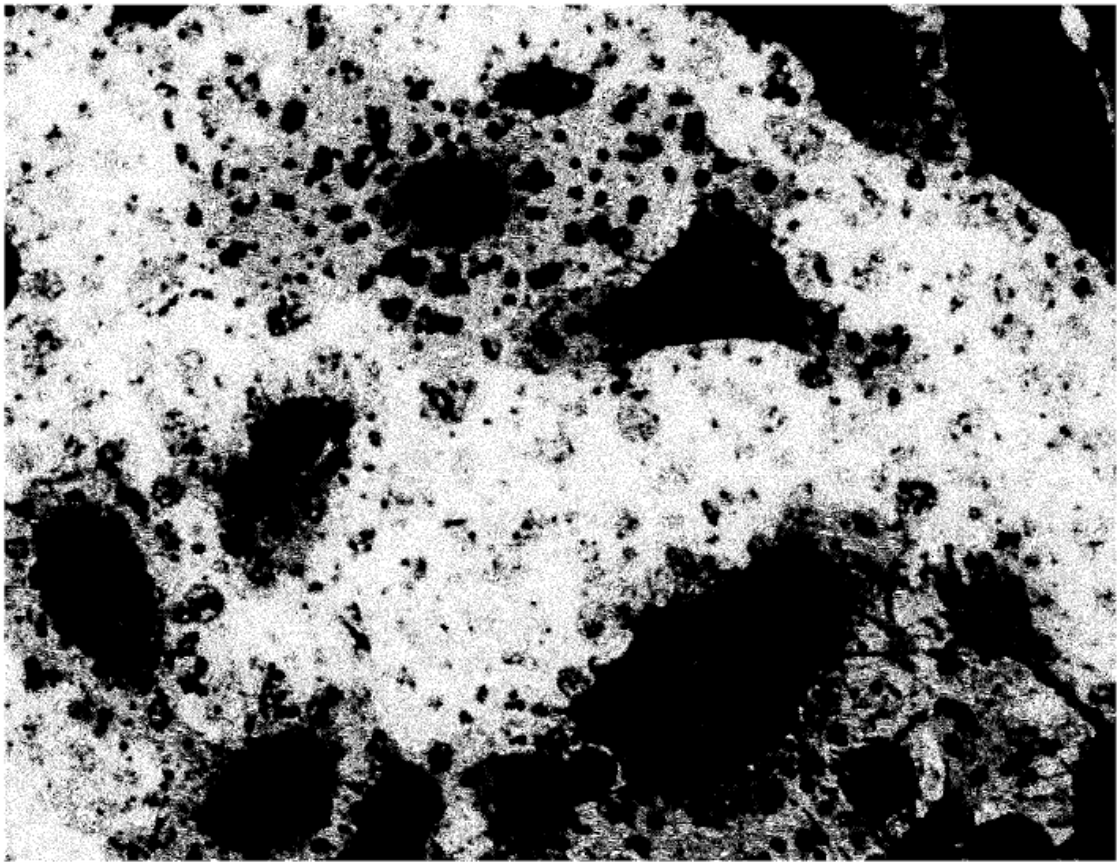


FIG. 52

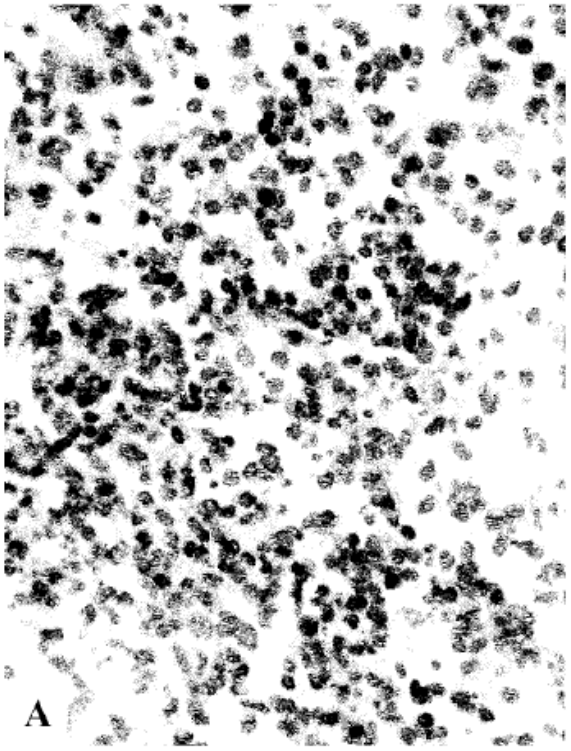


FIG. 53A

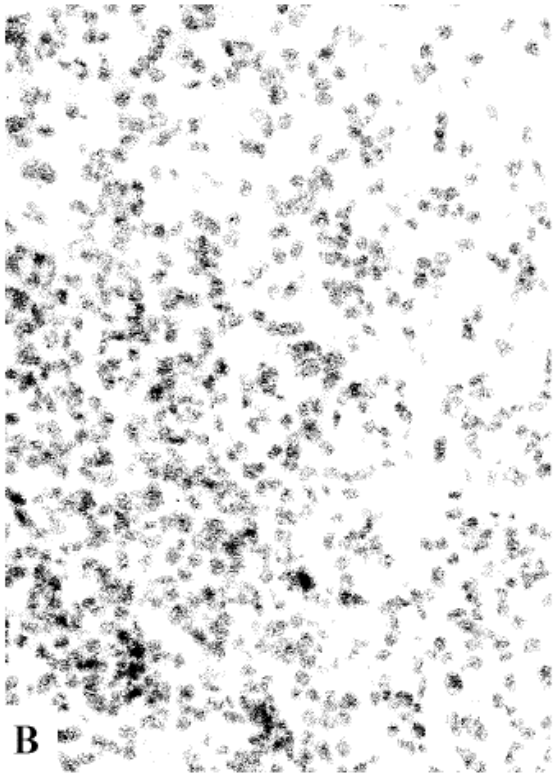


FIG. 53B

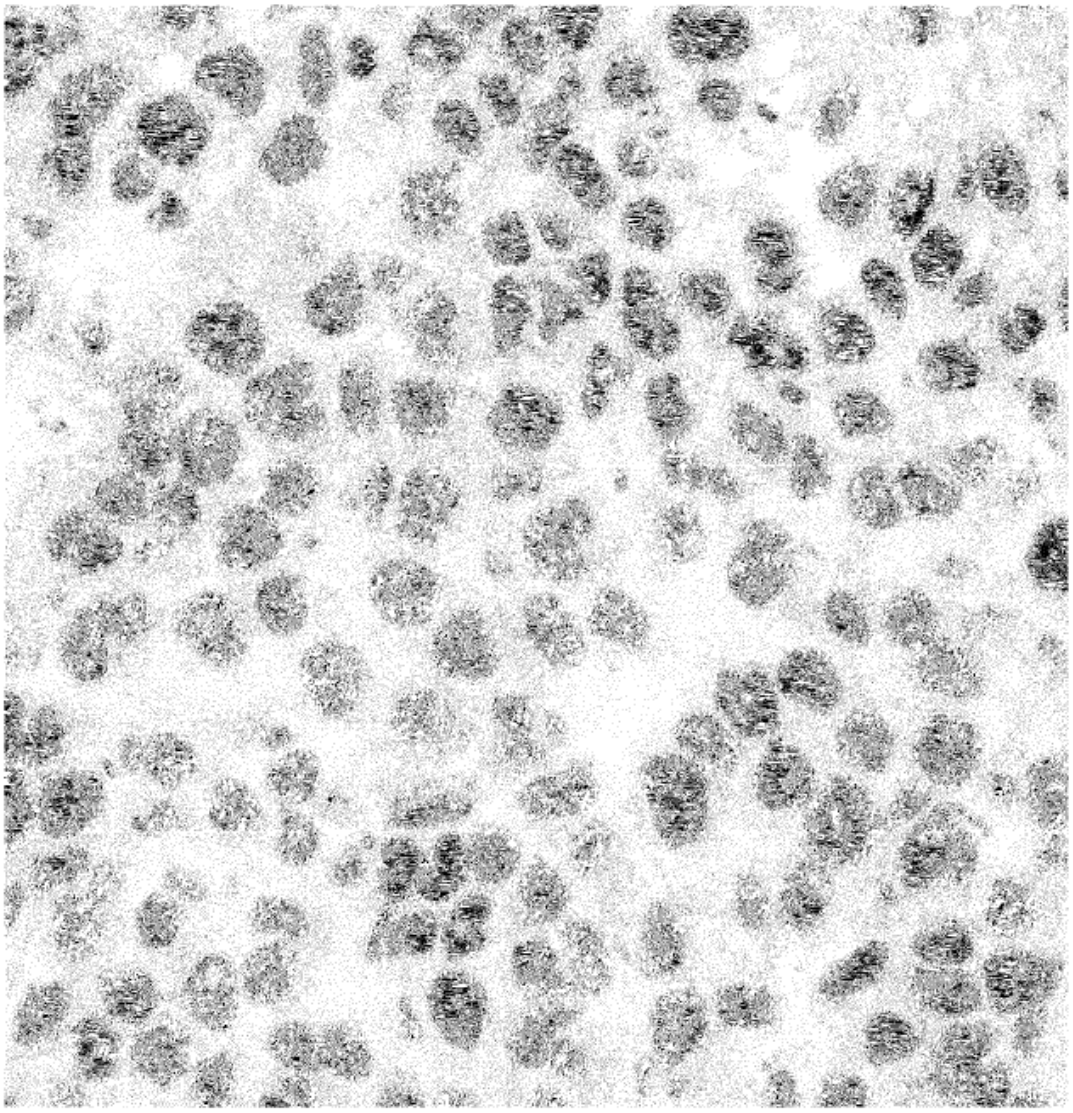


FIG. 54

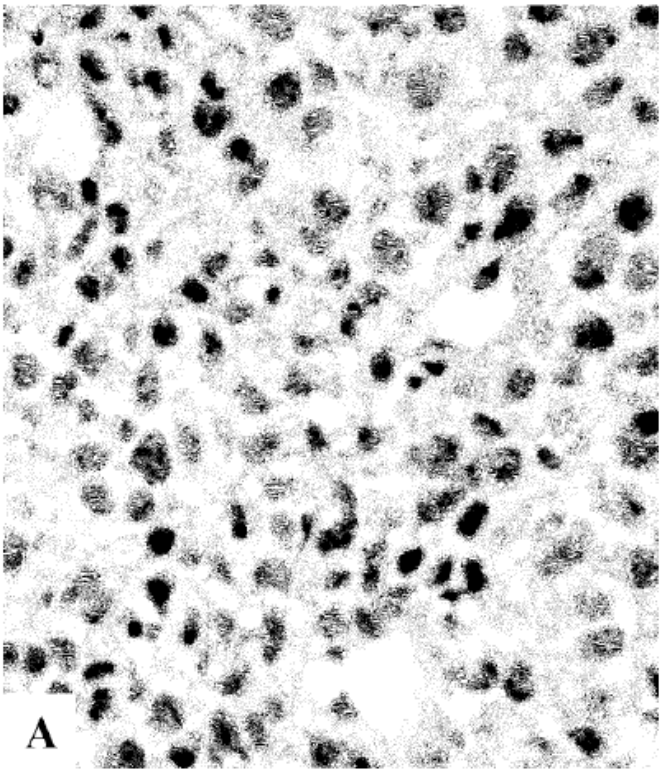


FIG. 55A

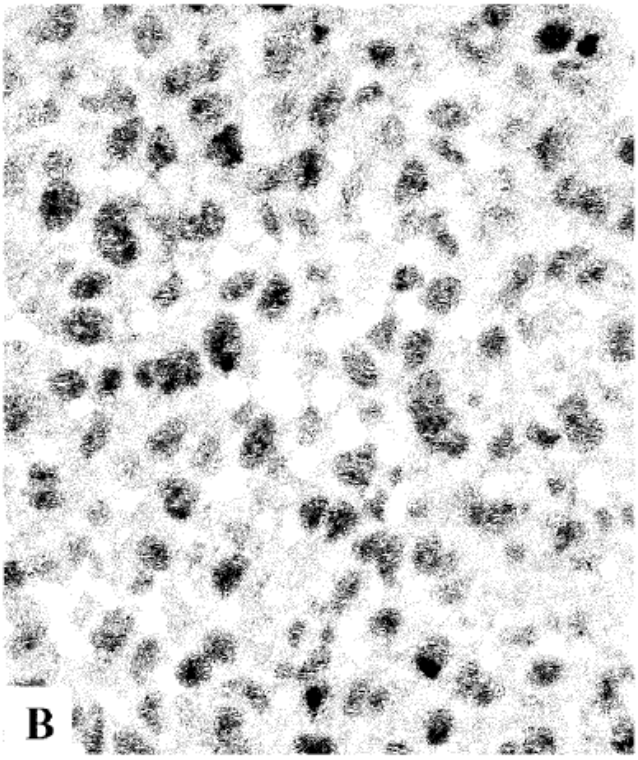


FIG. 55B

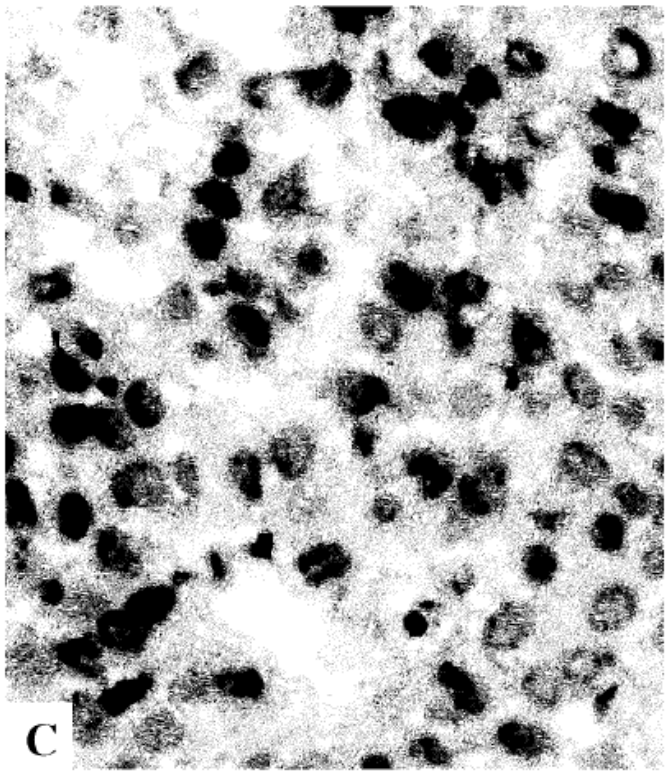


FIG. 55C

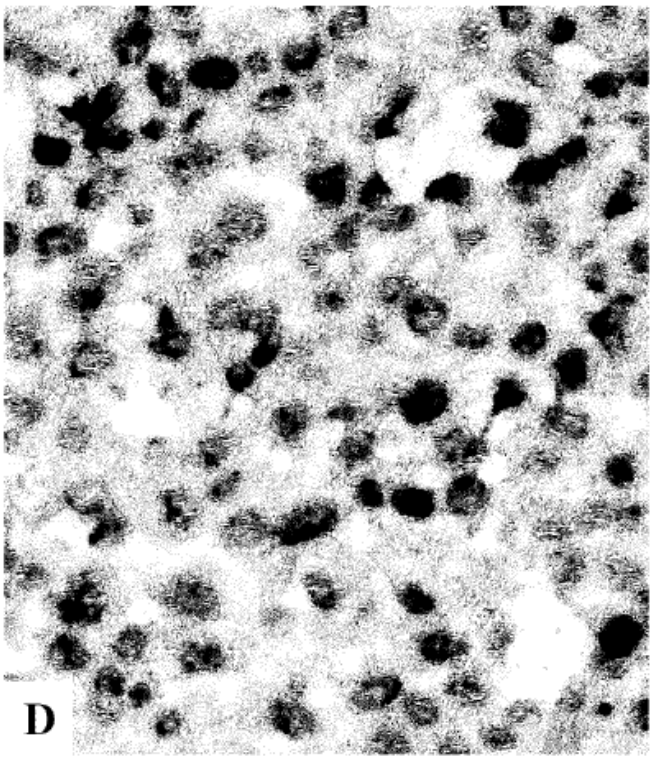


FIG. 55D

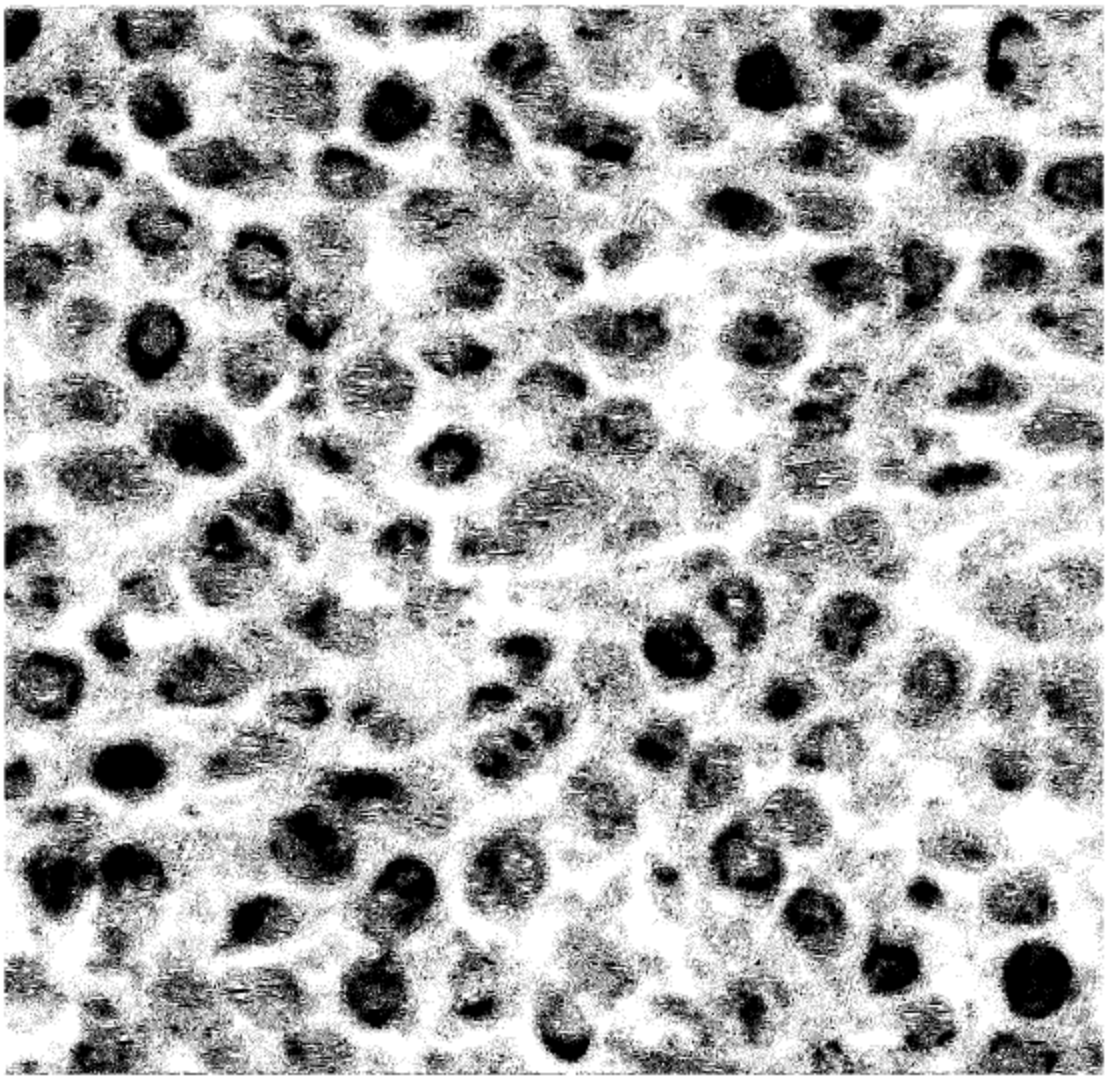


FIG. 56

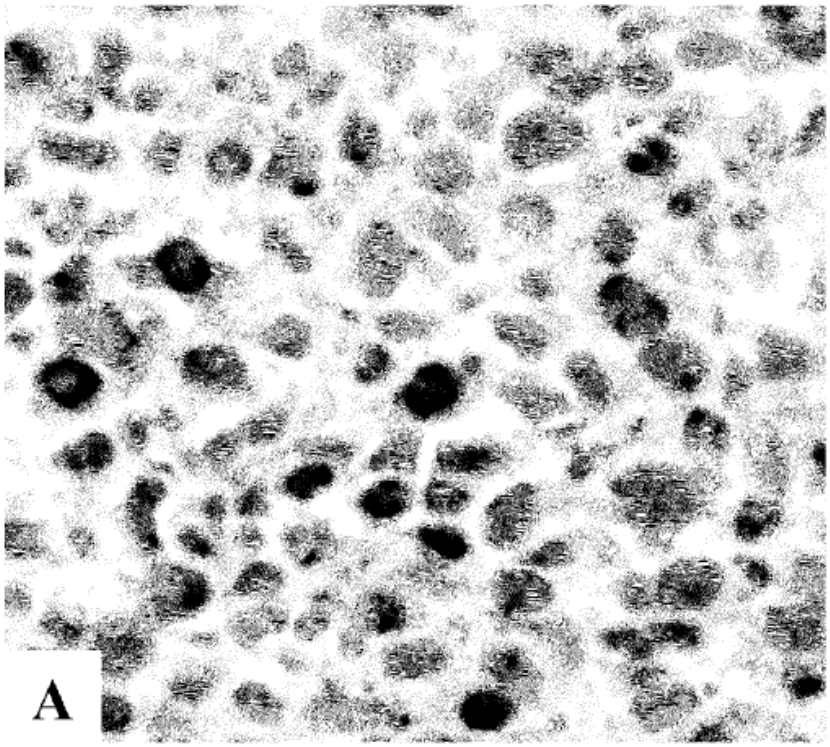


FIG. 57A

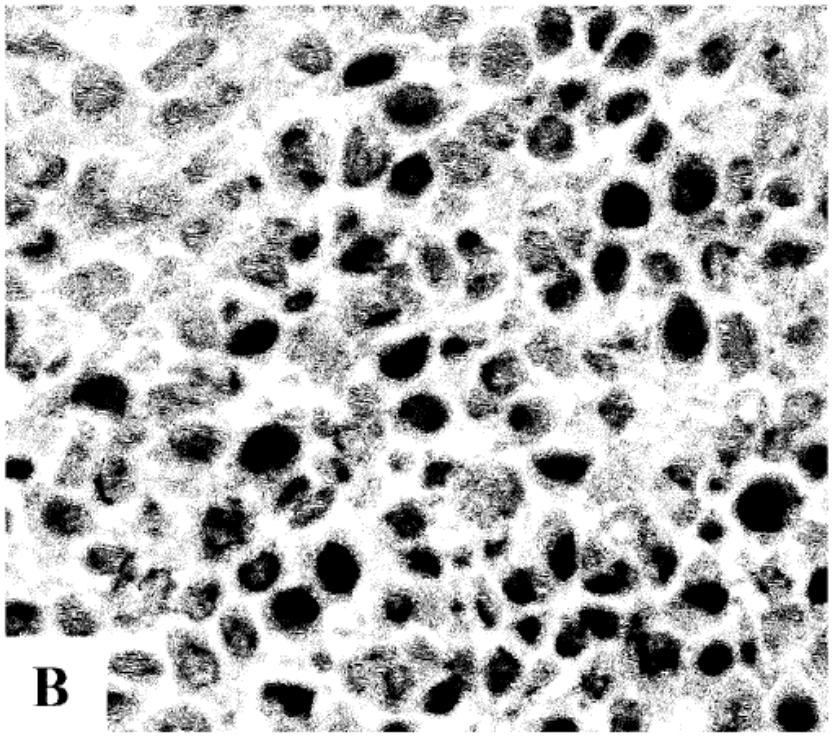


FIG. 57B

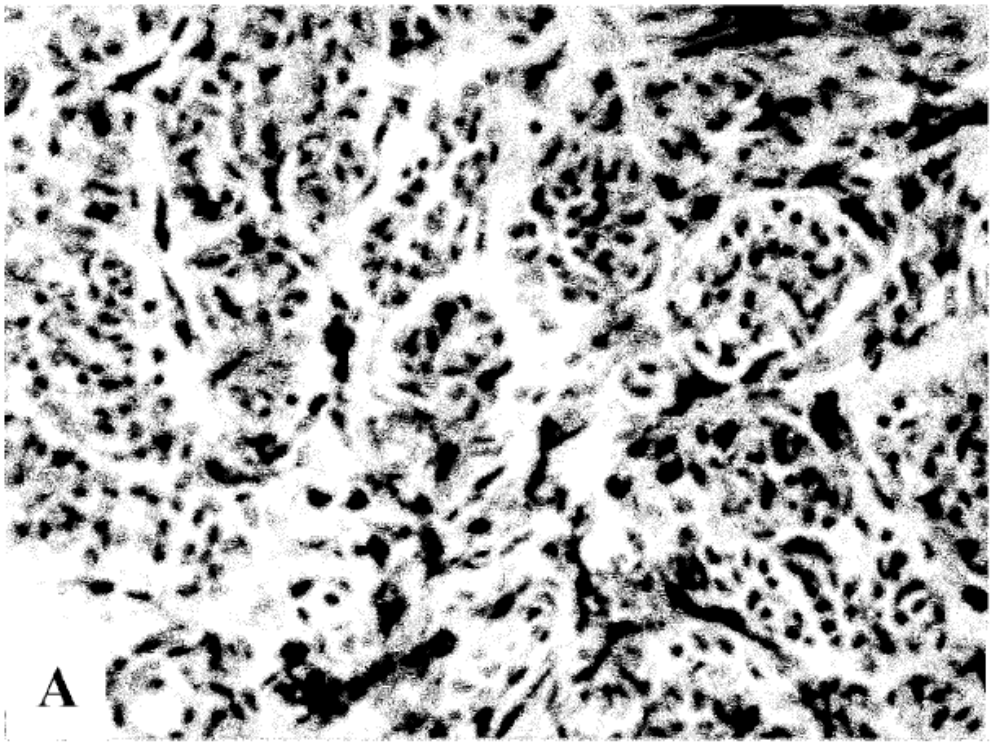


FIG. 58A

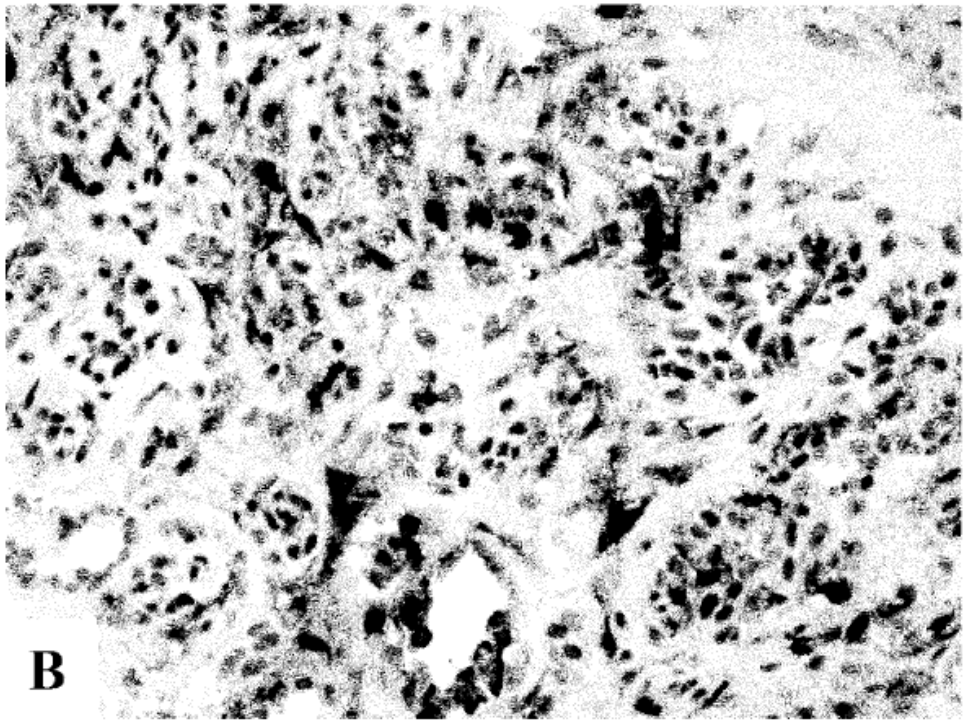


FIG. 58B

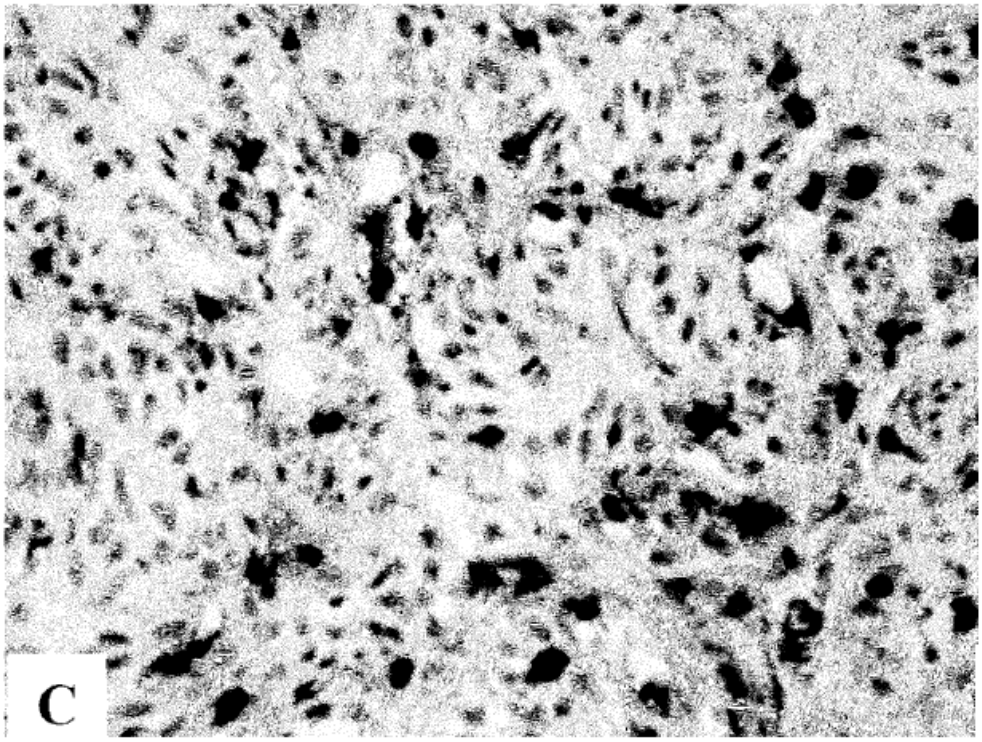


FIG. 58C

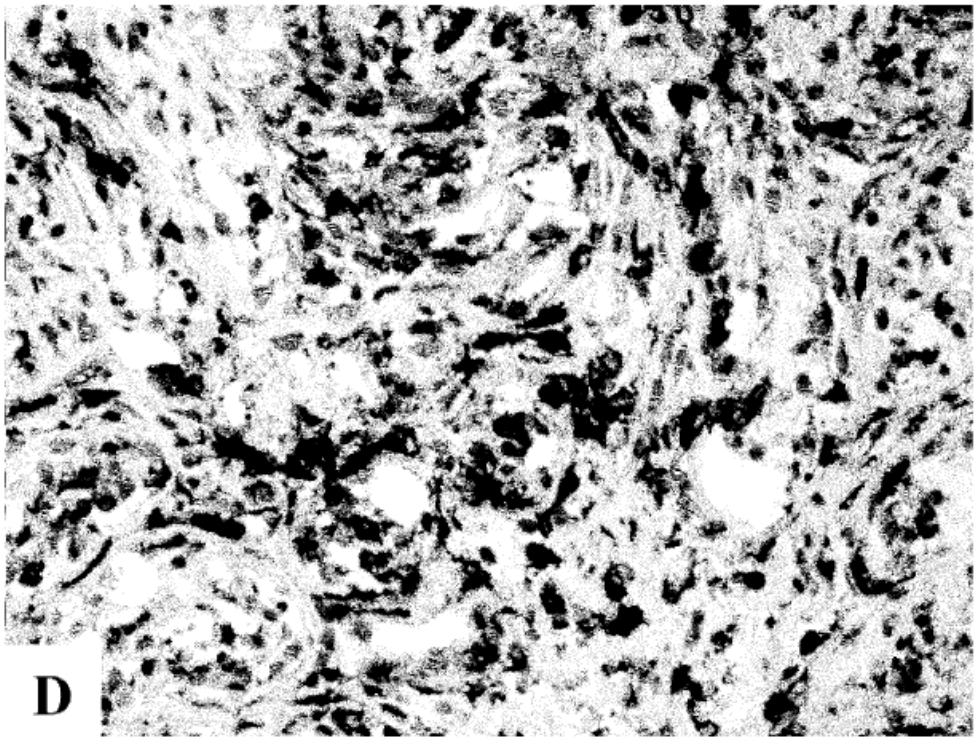


FIG. 58D

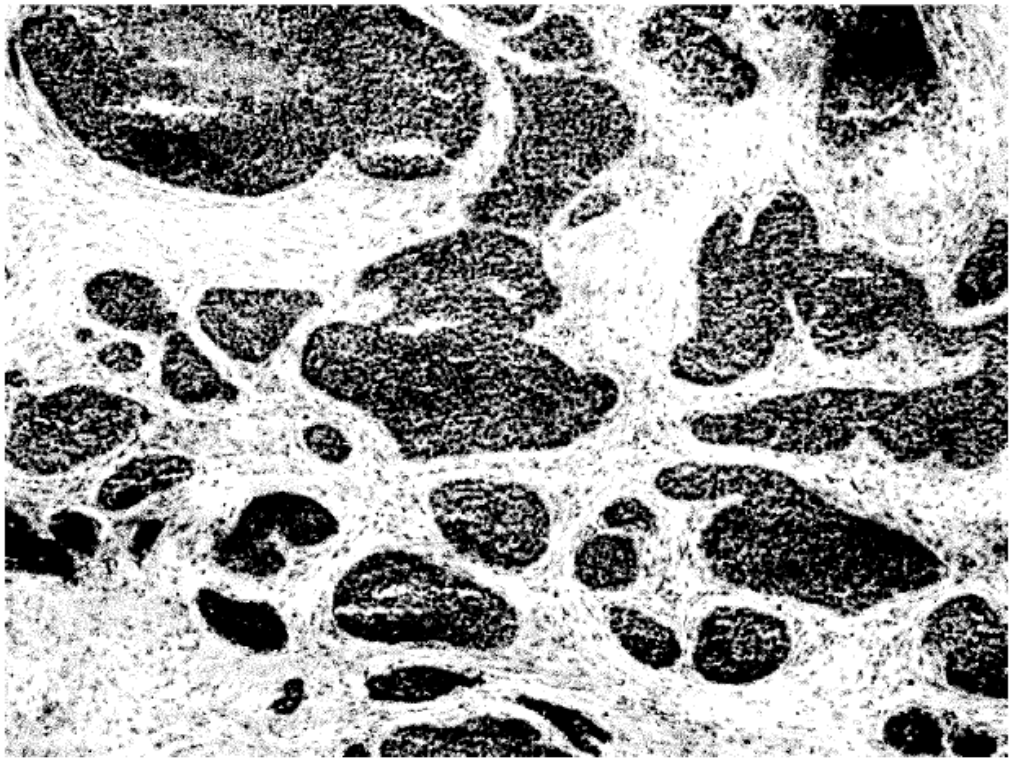


FIG. 59

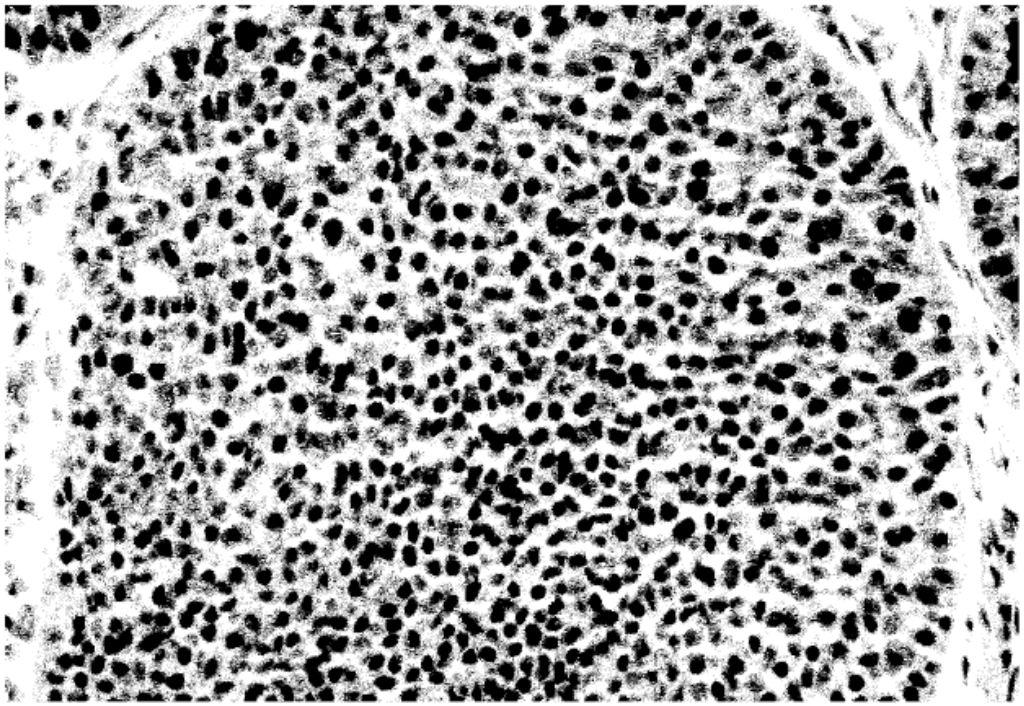


FIG. 60

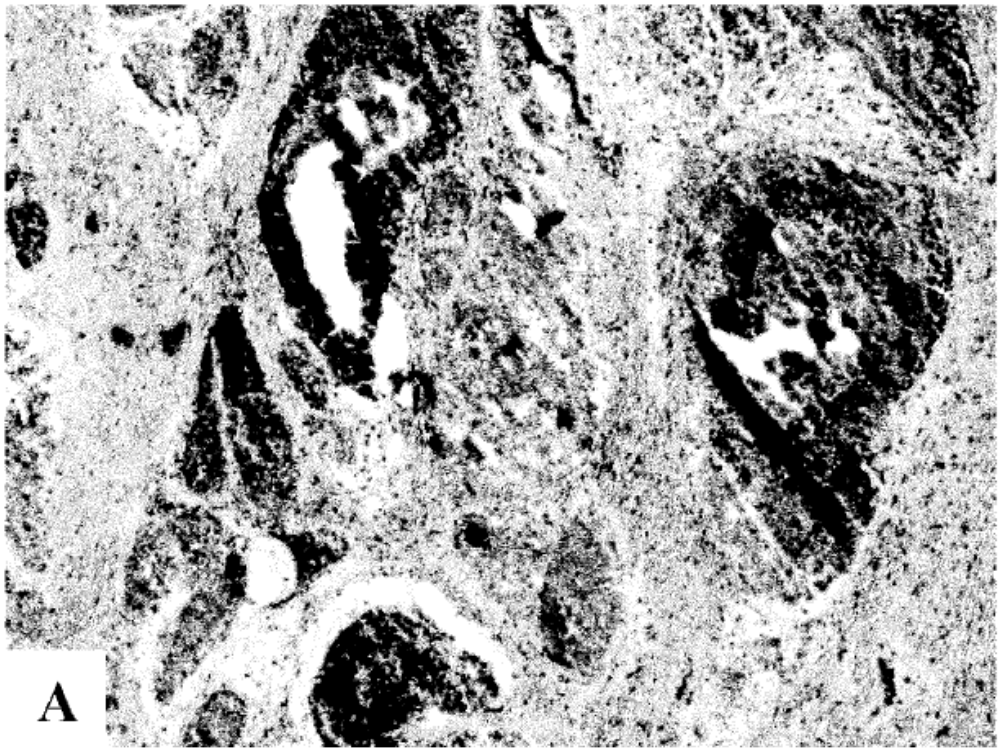


FIG. 61A

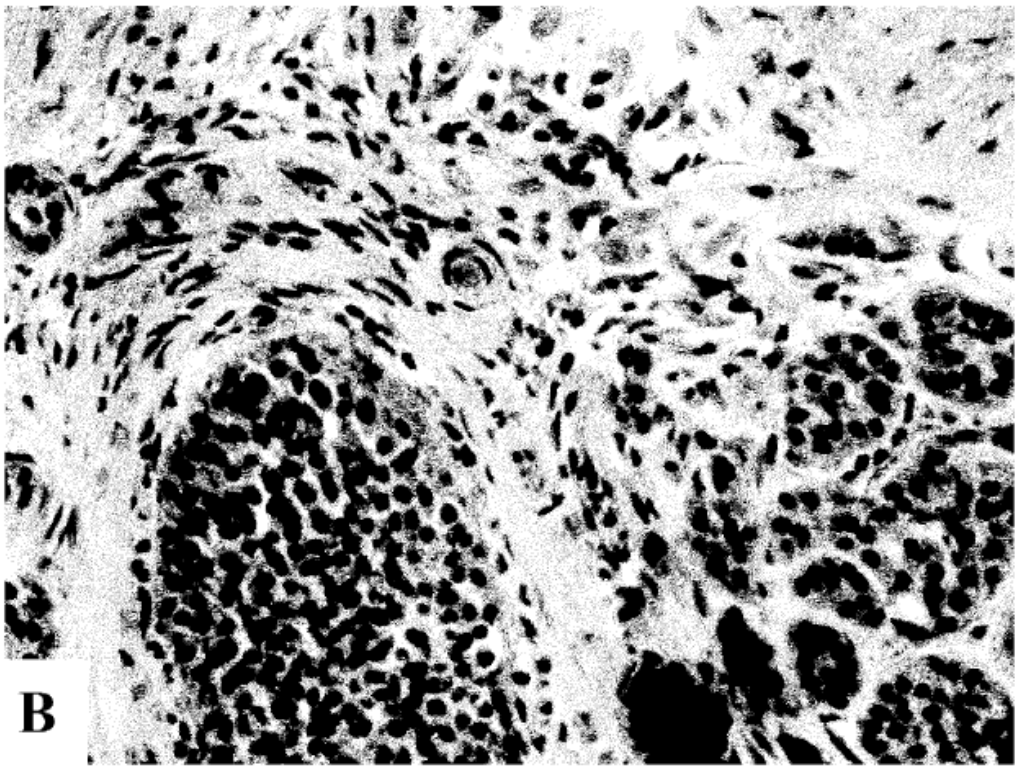


FIG. 61B

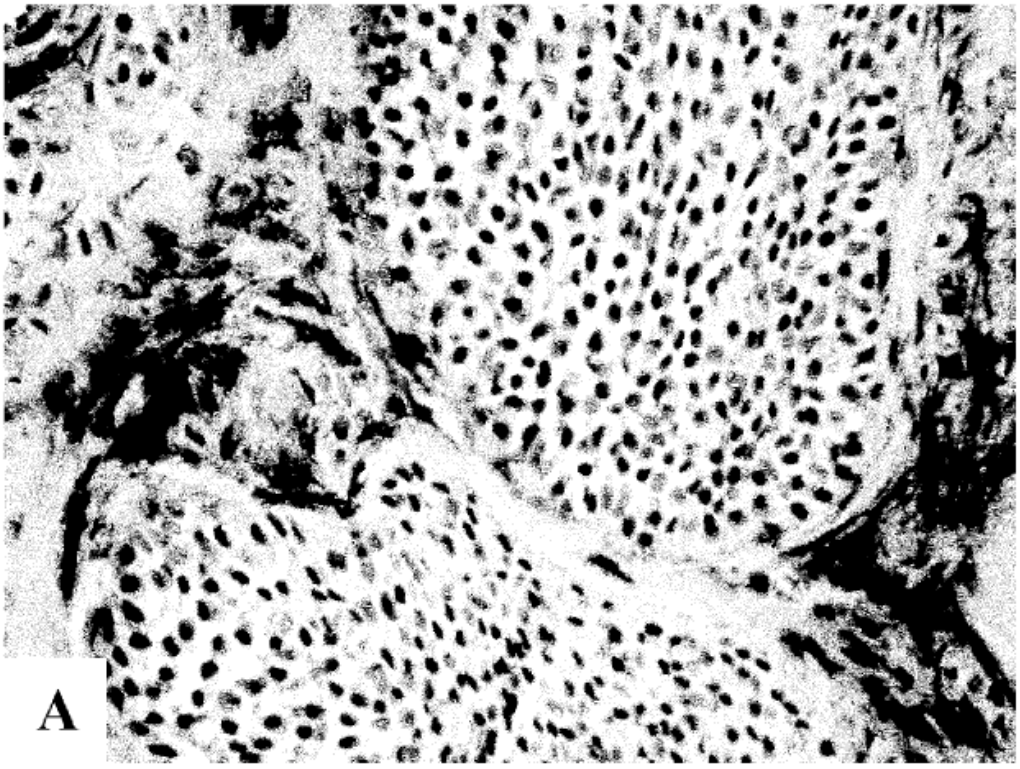


FIG. 62A

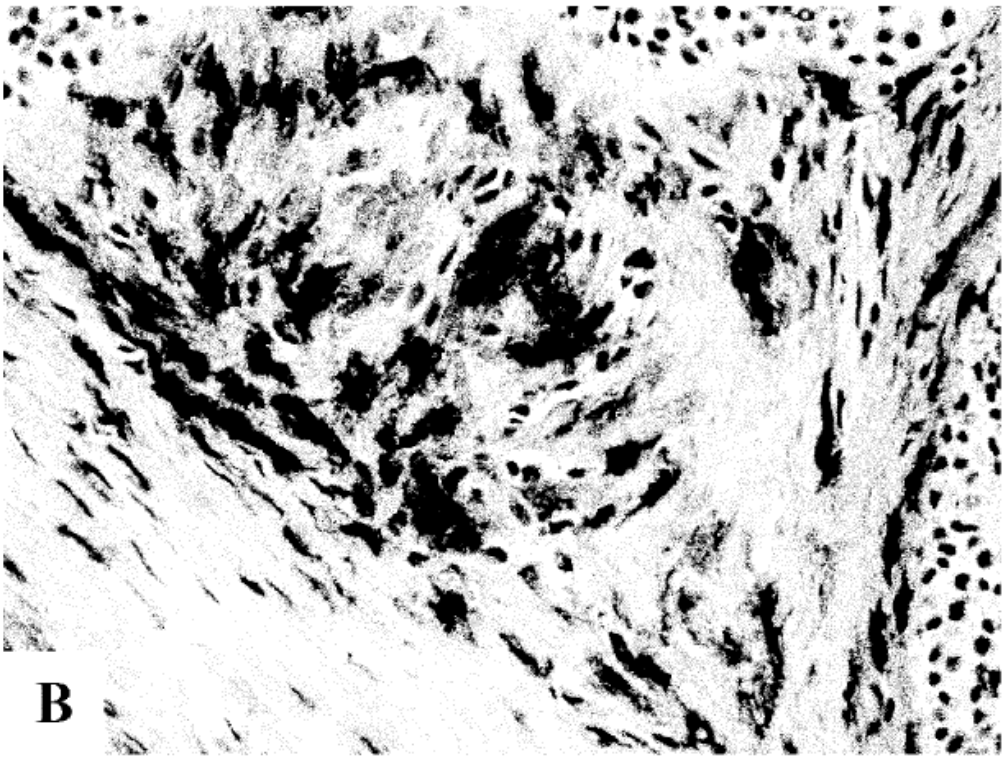


FIG. 62B

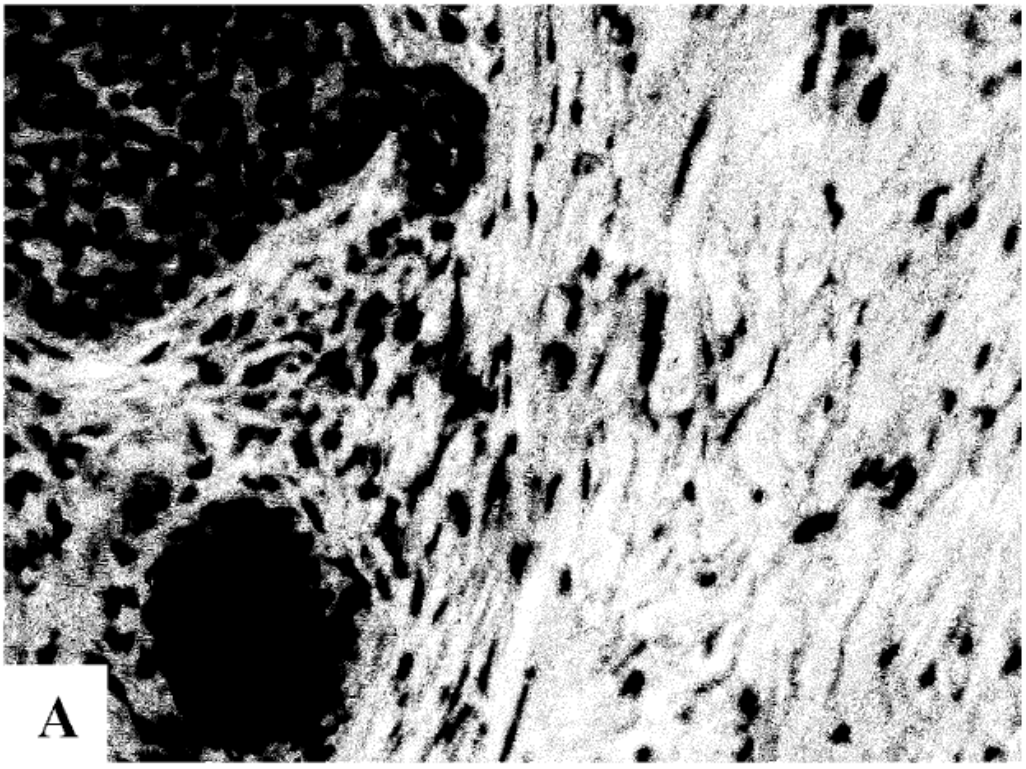


FIG. 63A

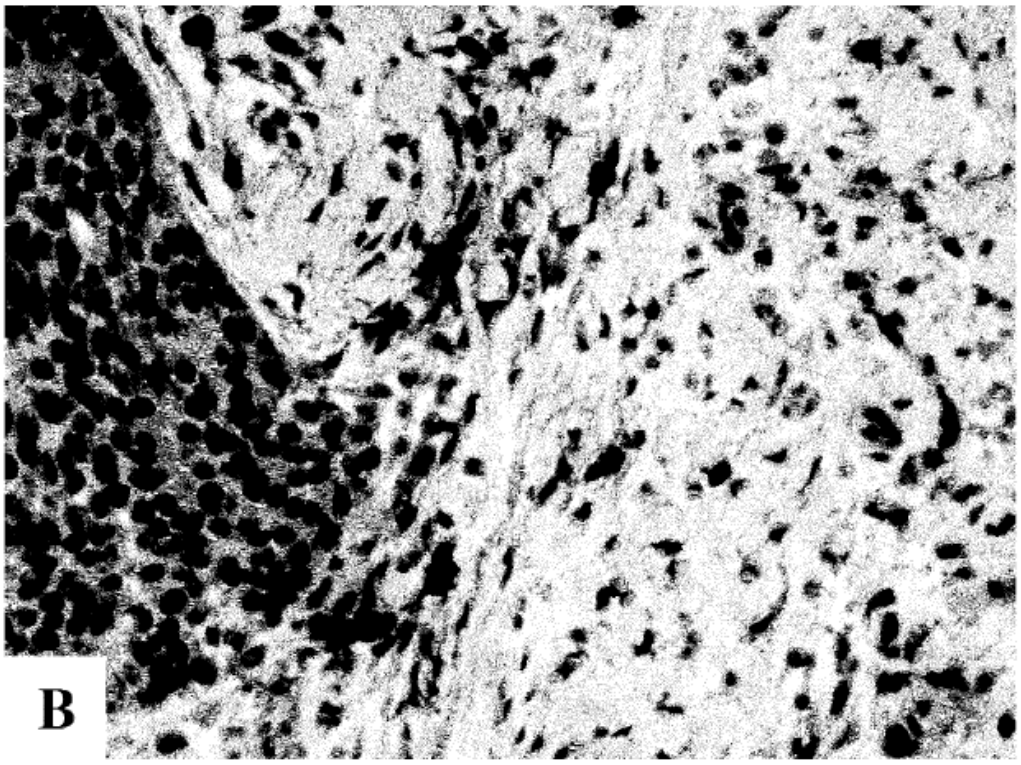


FIG. 63B

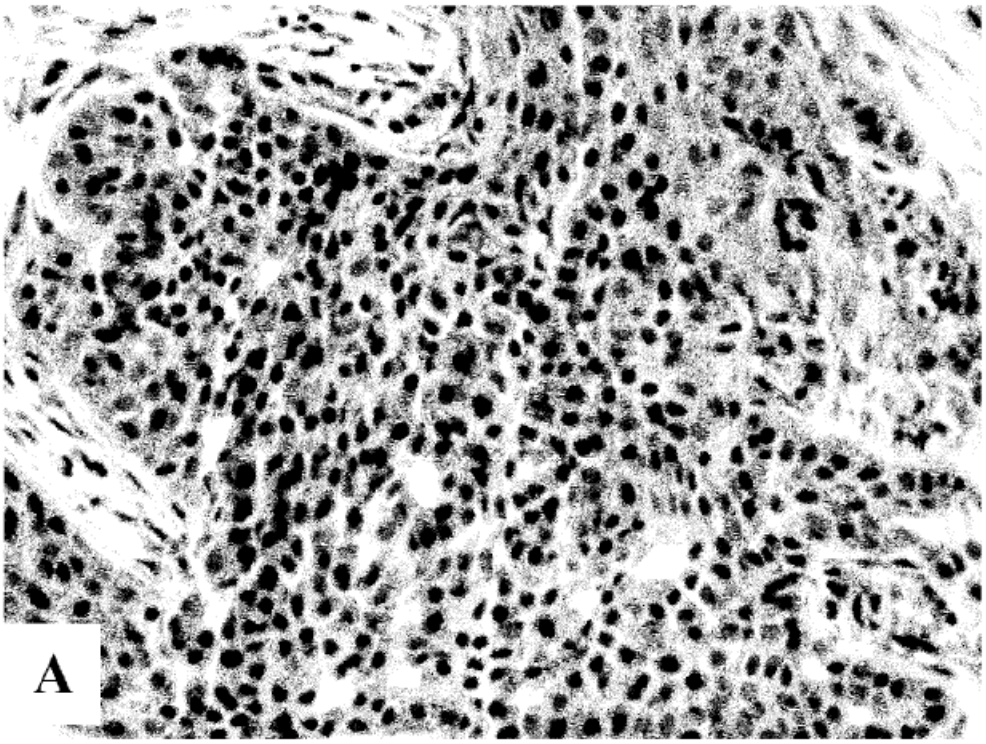


FIG. 64A

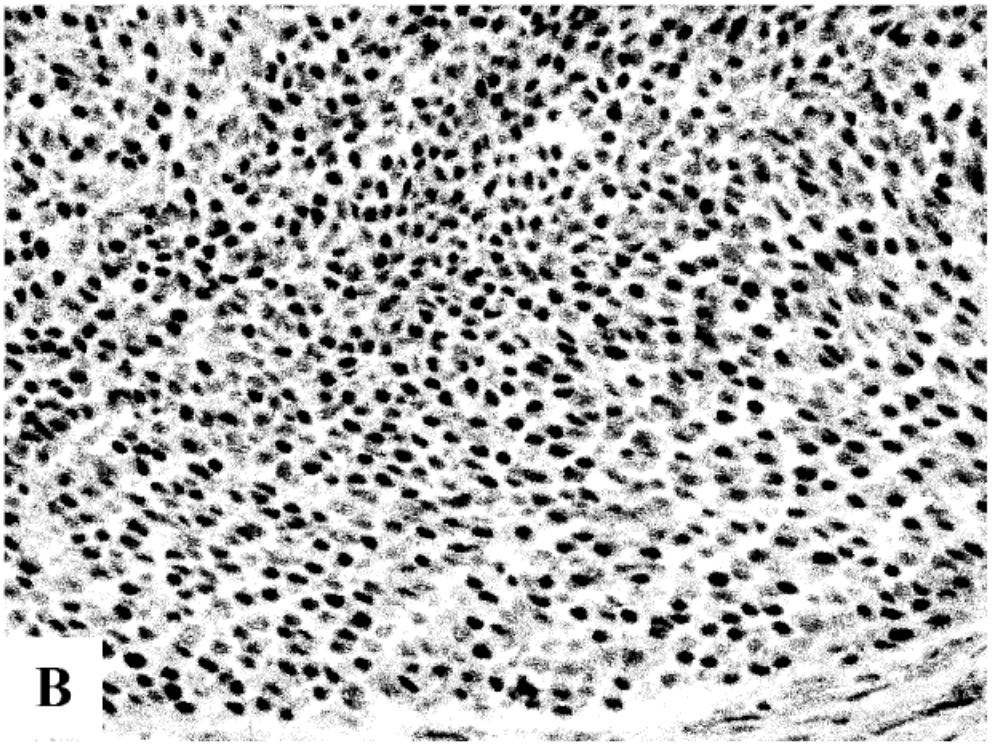


FIG. 64B

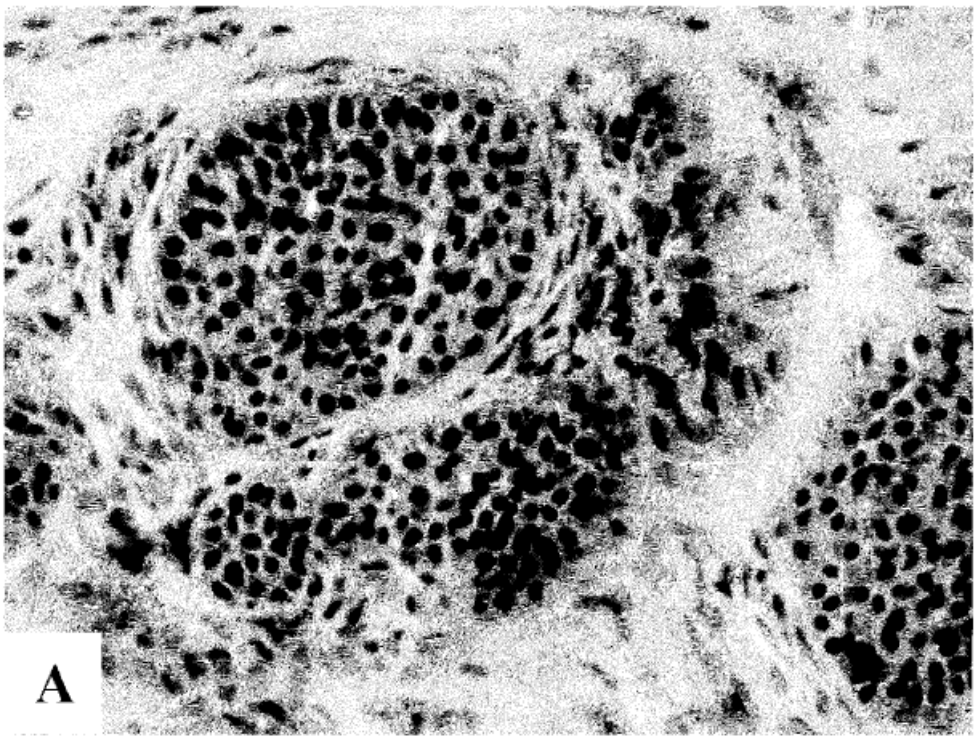


FIG. 65A

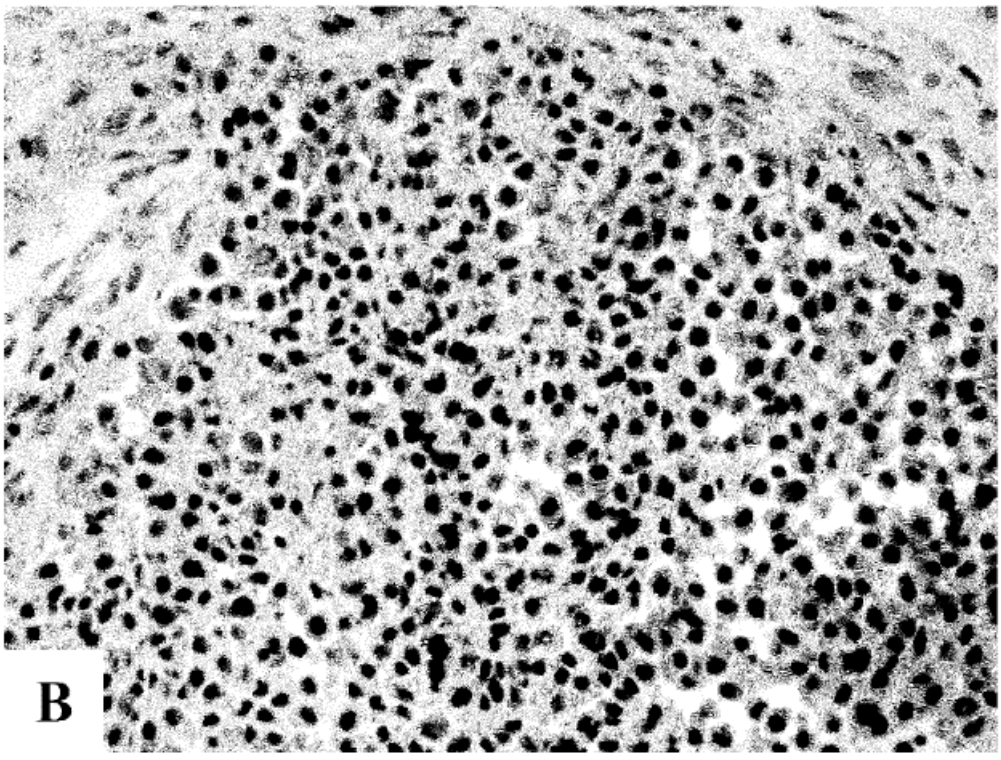


FIG. 65B

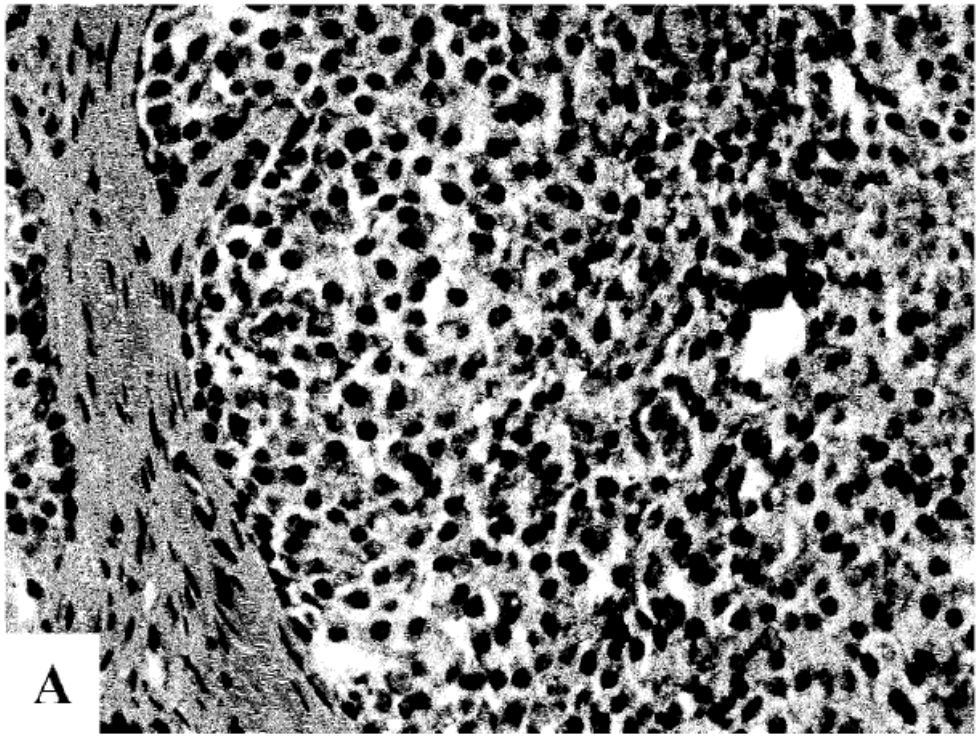


FIG. 66A

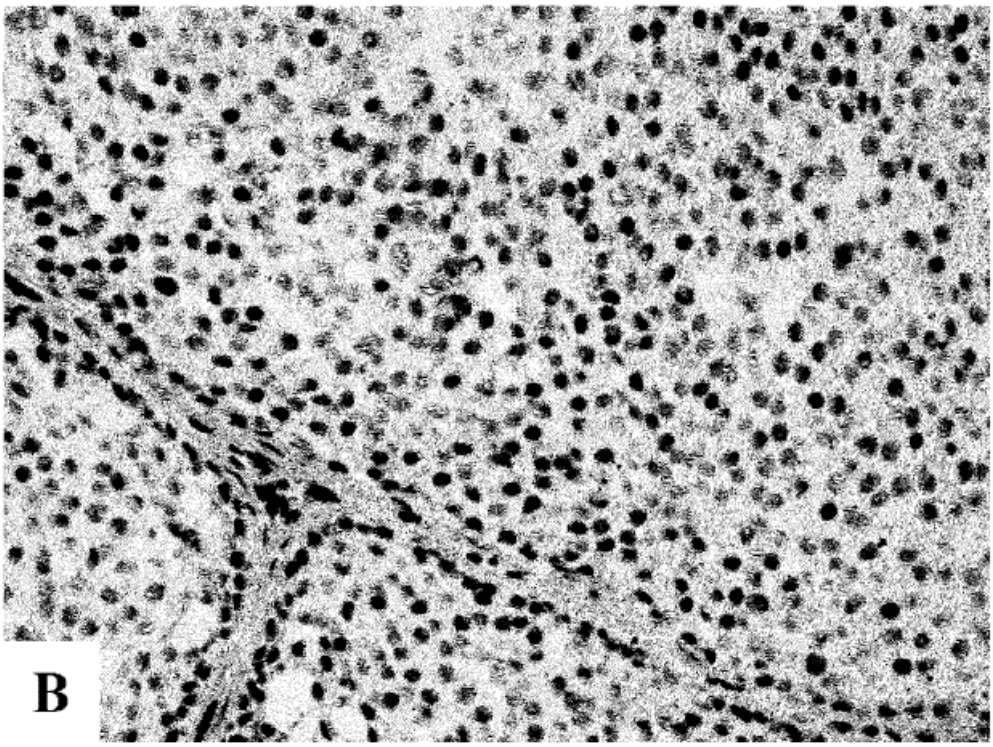


FIG. 66B

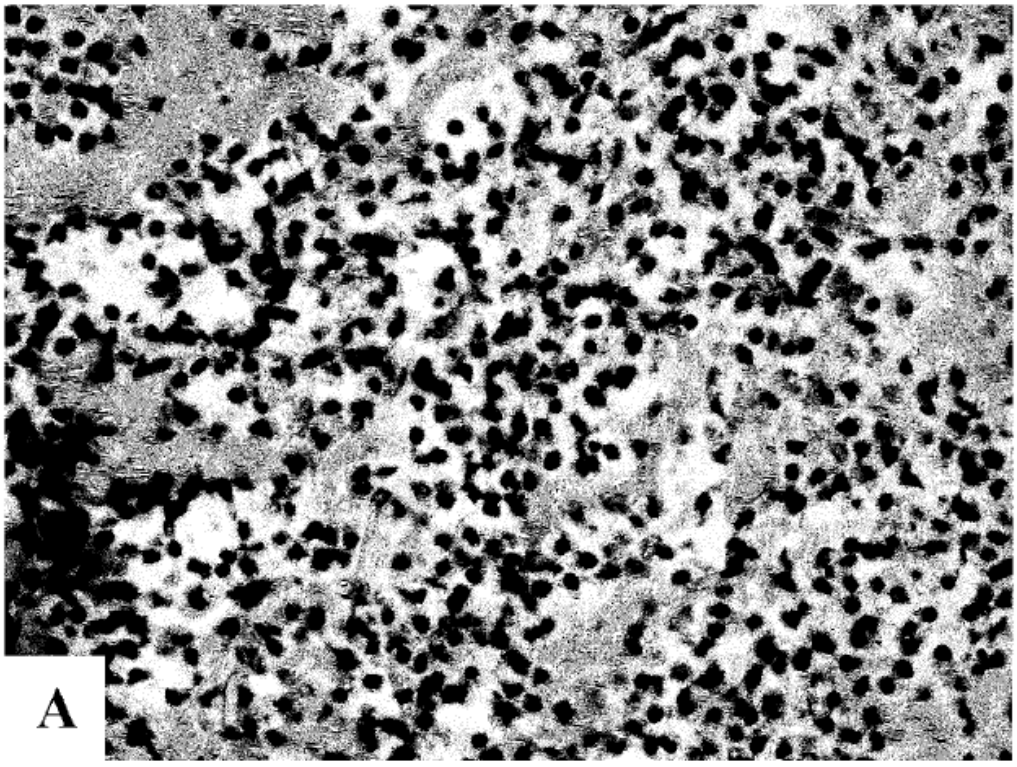


FIG. 67A

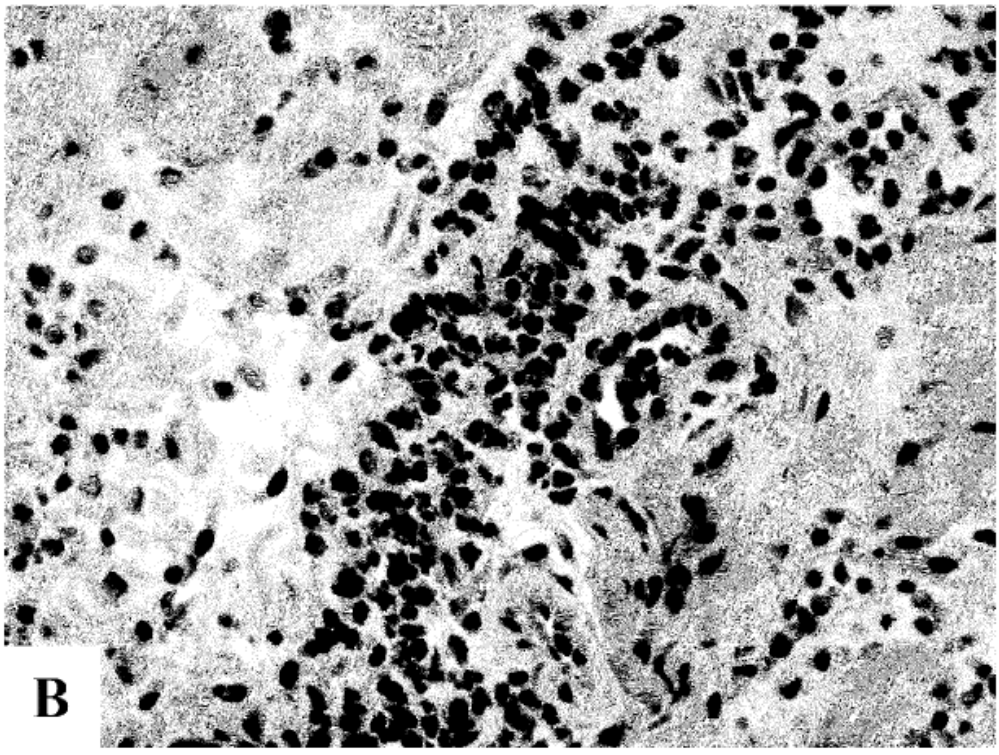


FIG. 67B

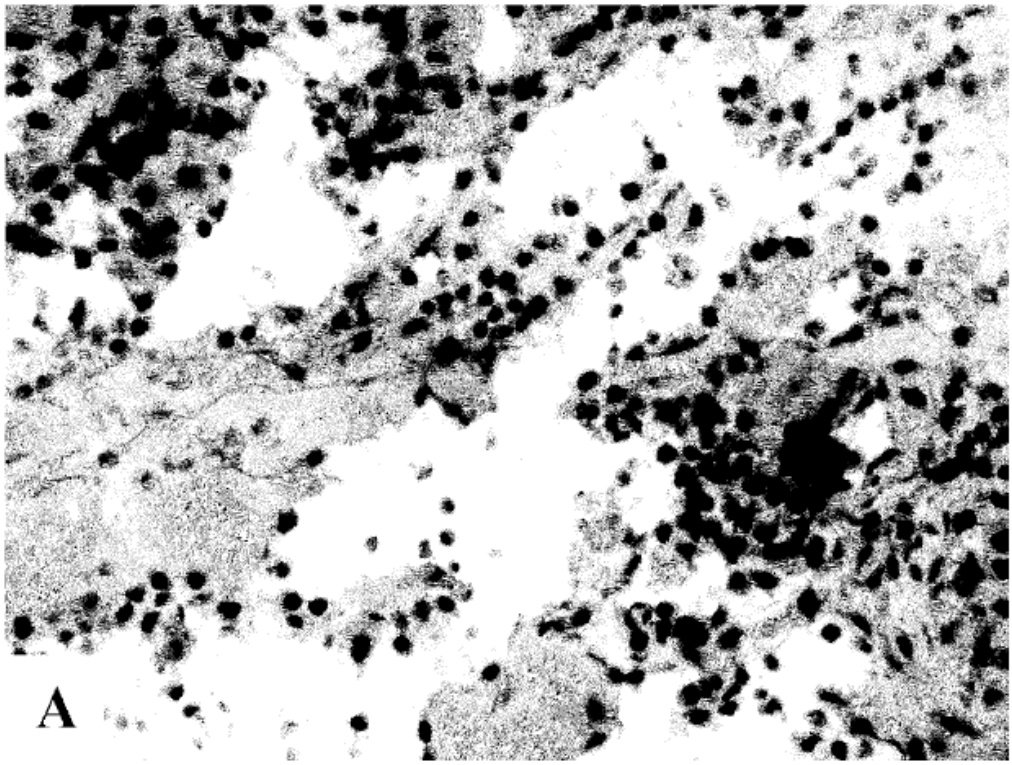


FIG. 68A

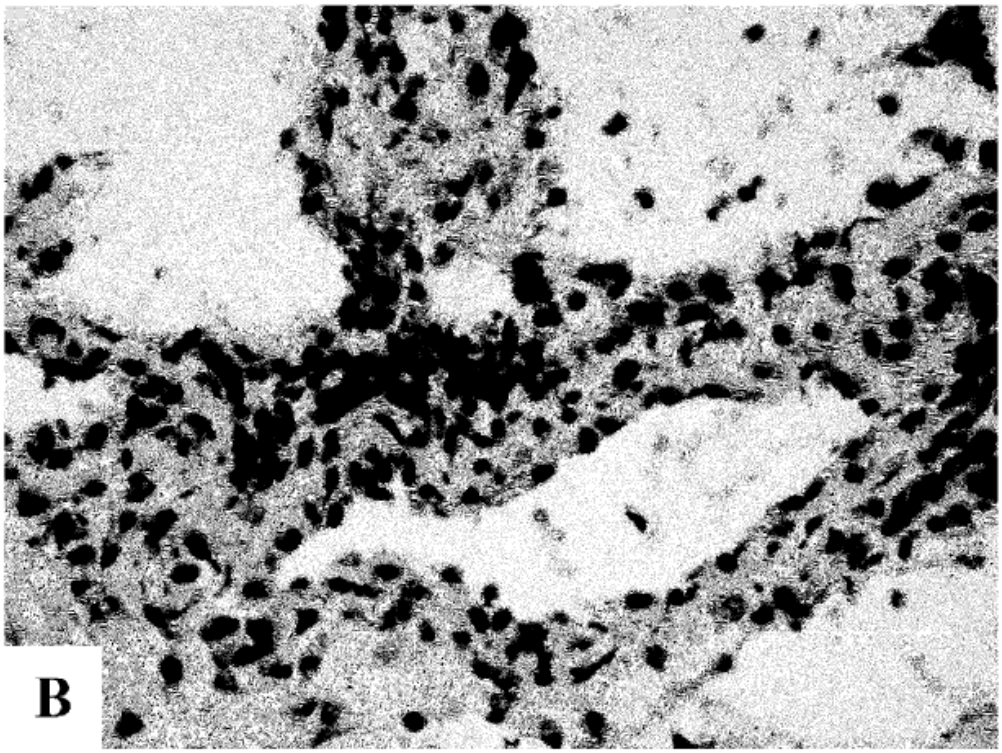


FIG. 68B

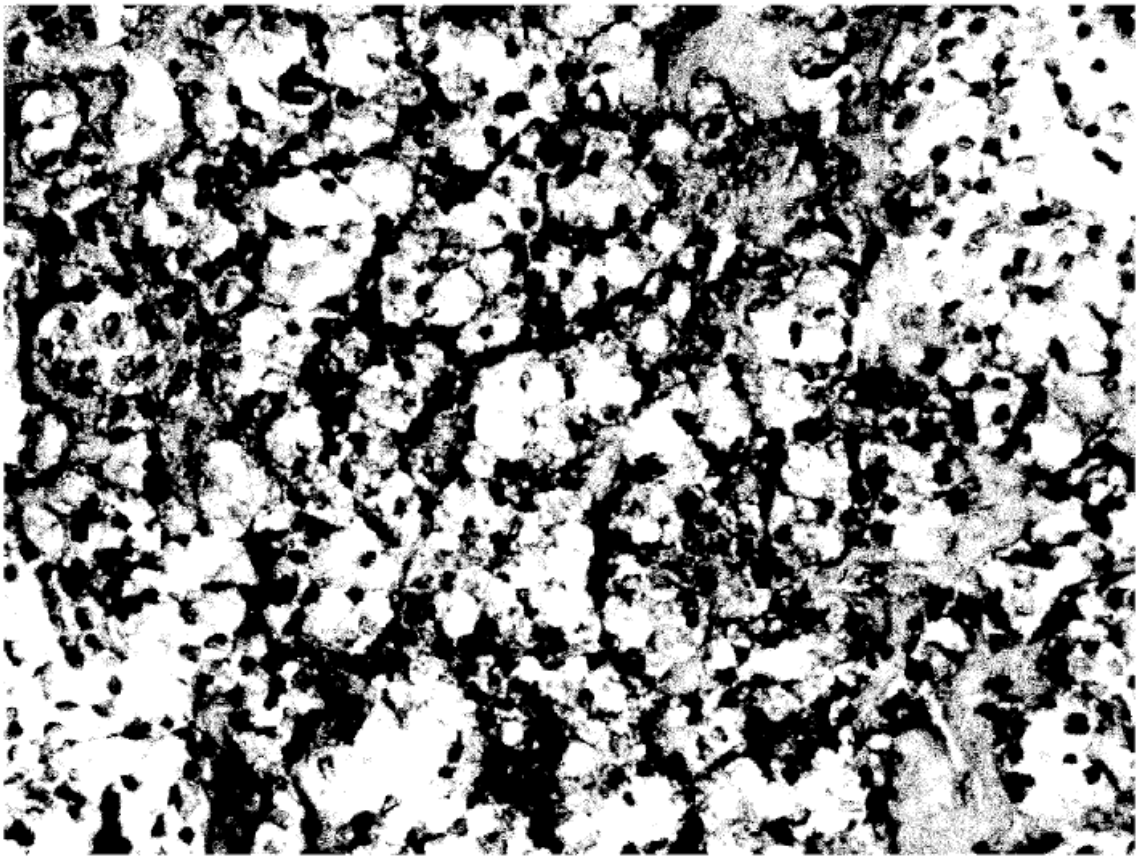


FIG. 69

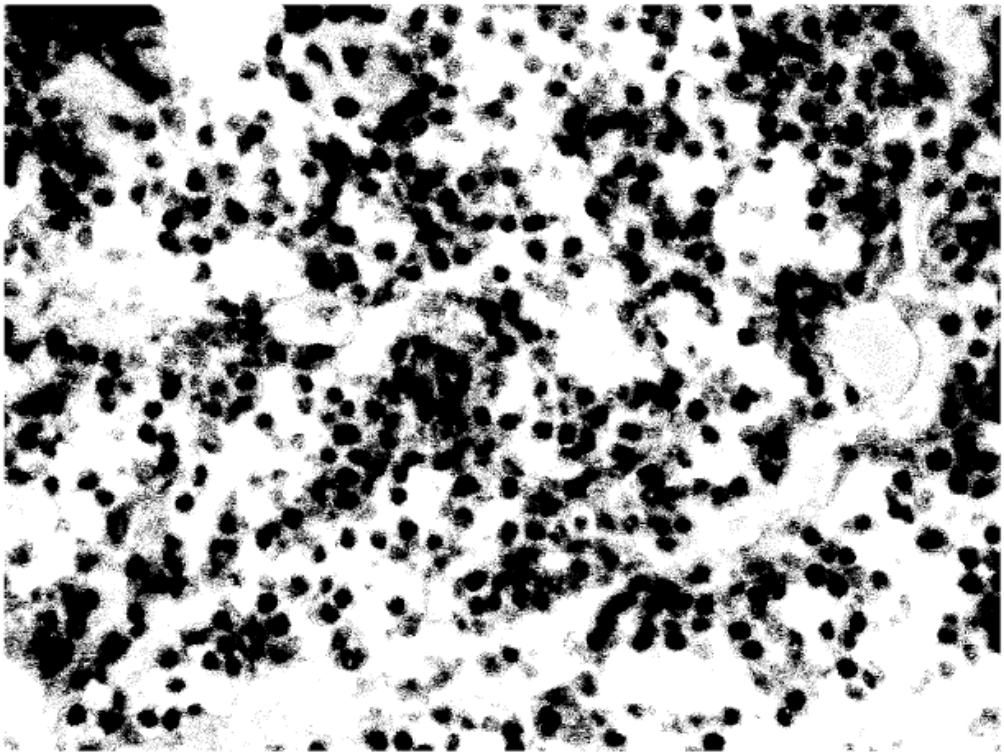


FIG. 70A

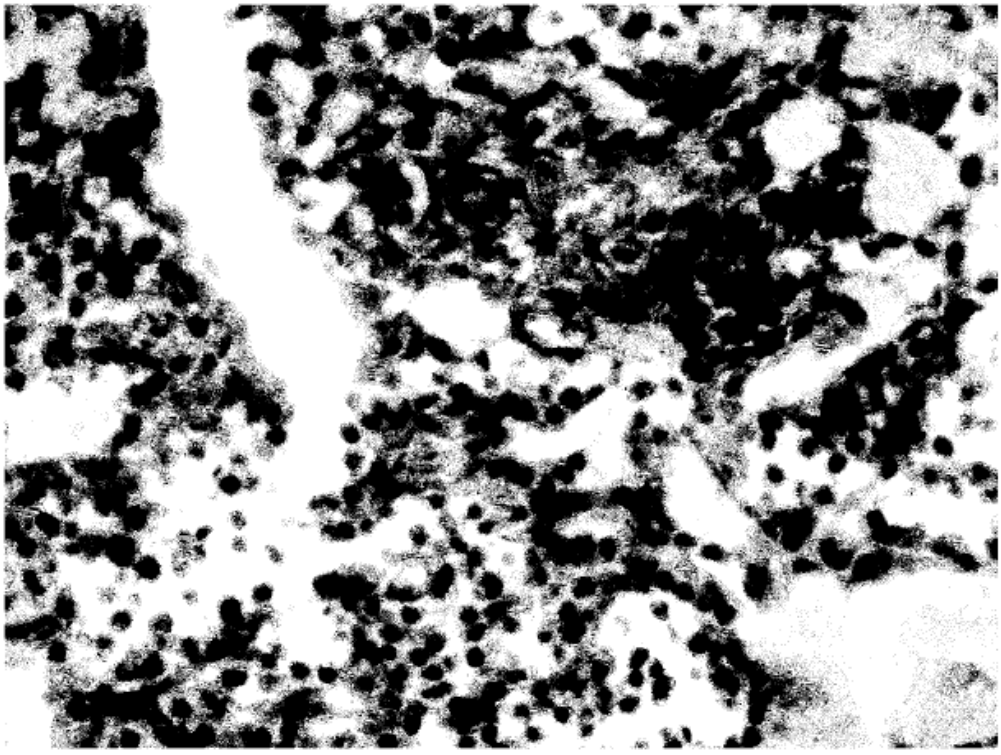


FIG. 70B

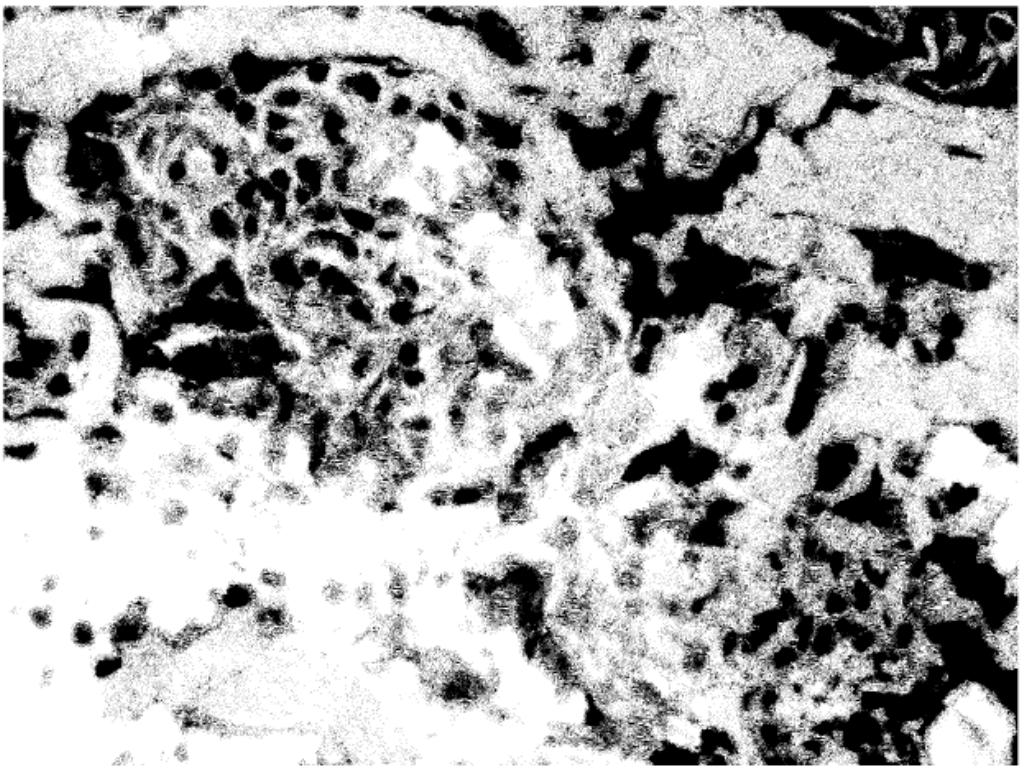


FIG. 70C

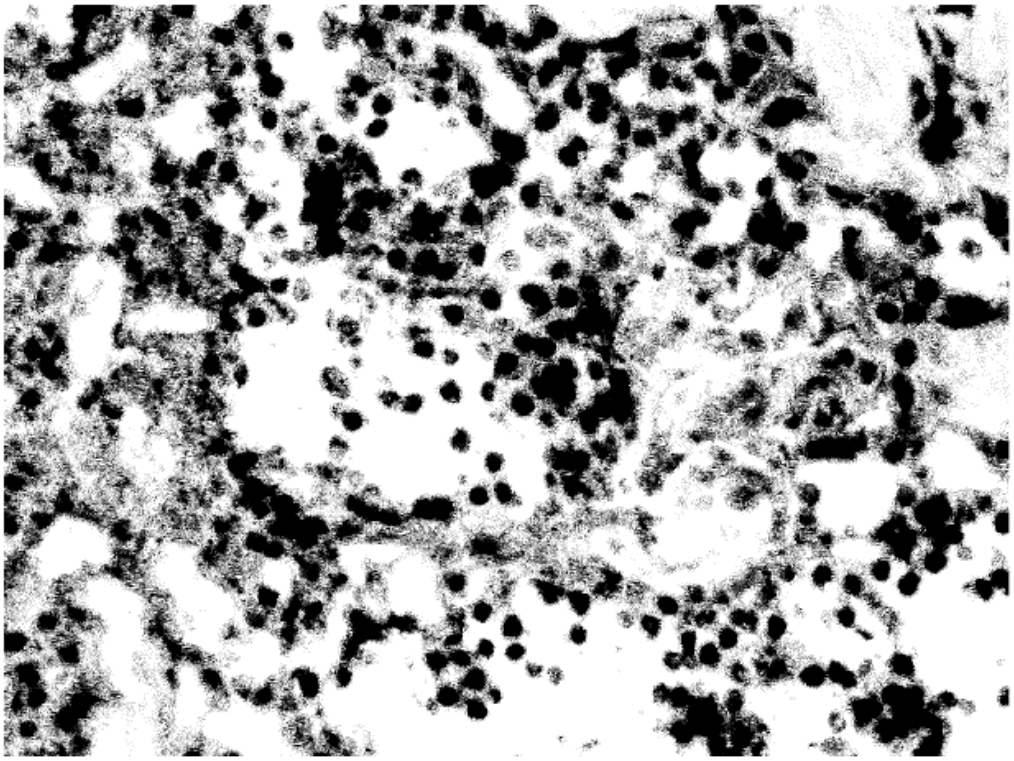


FIG. 70D

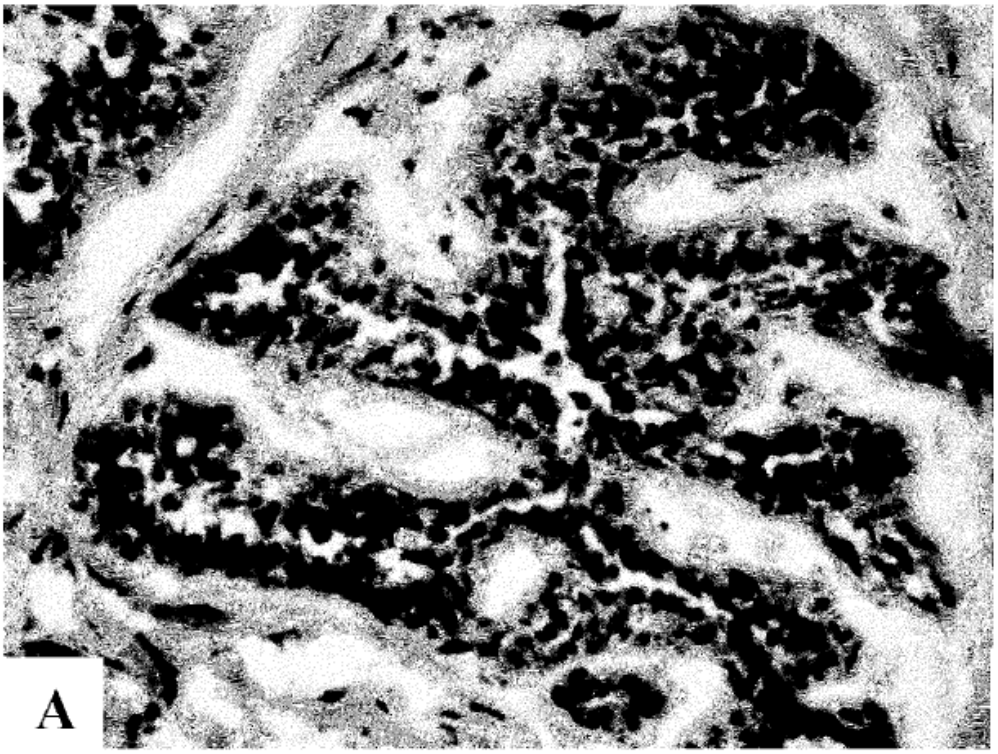


FIG. 71A

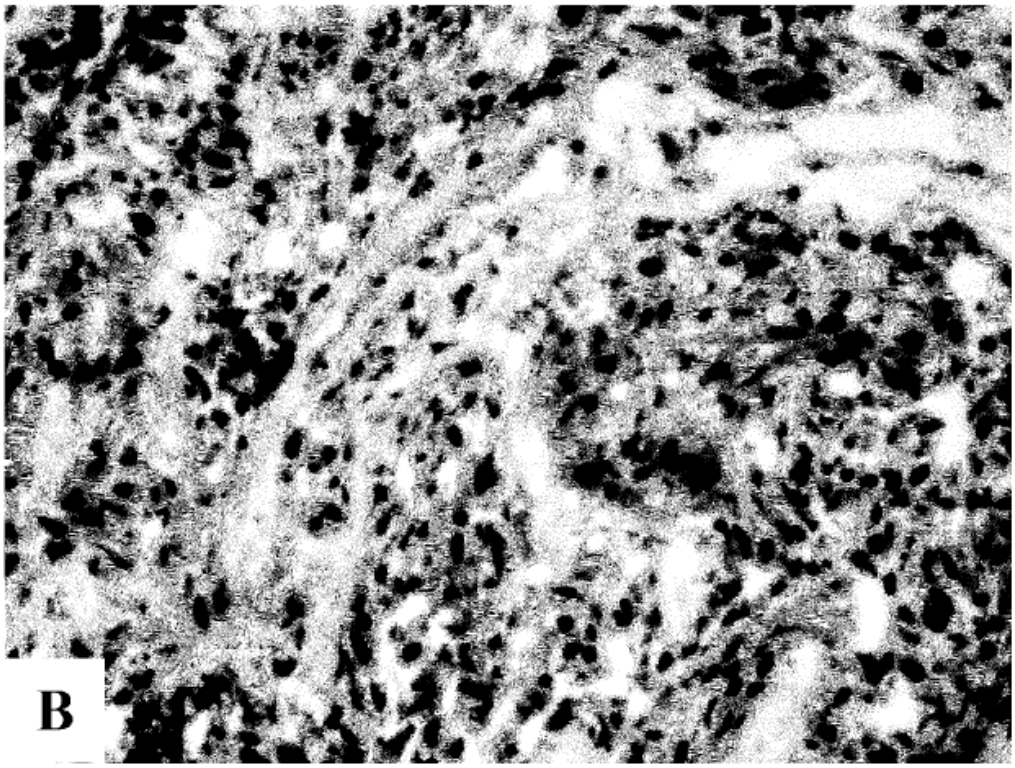


FIG. 71B

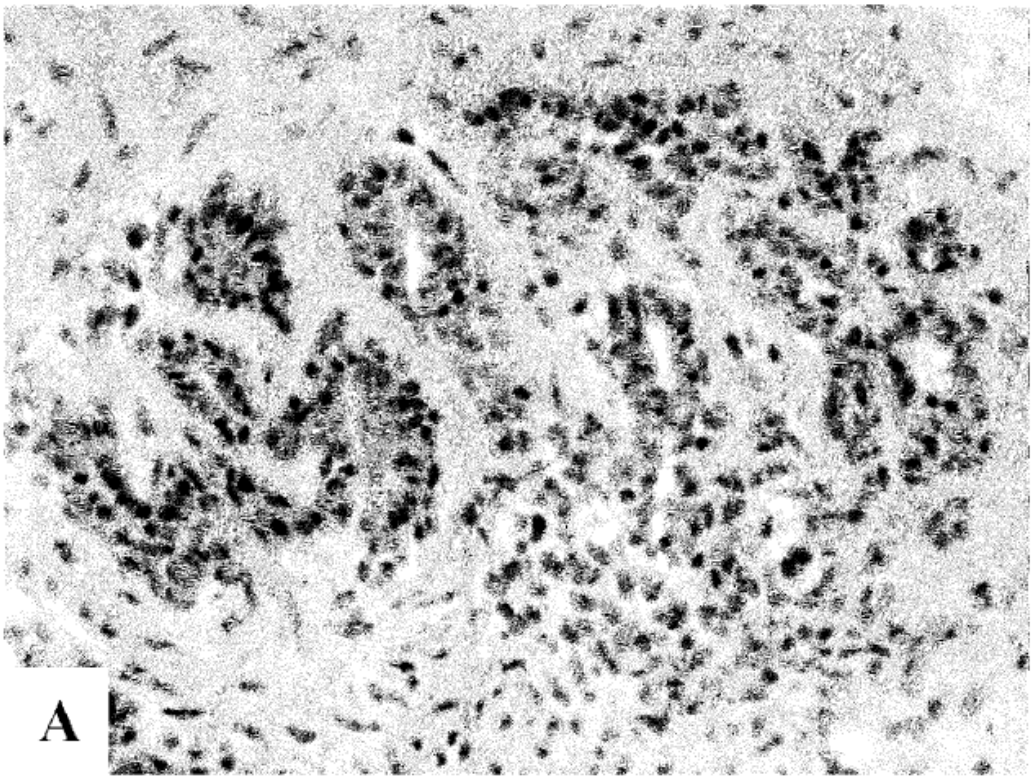


FIG. 72A

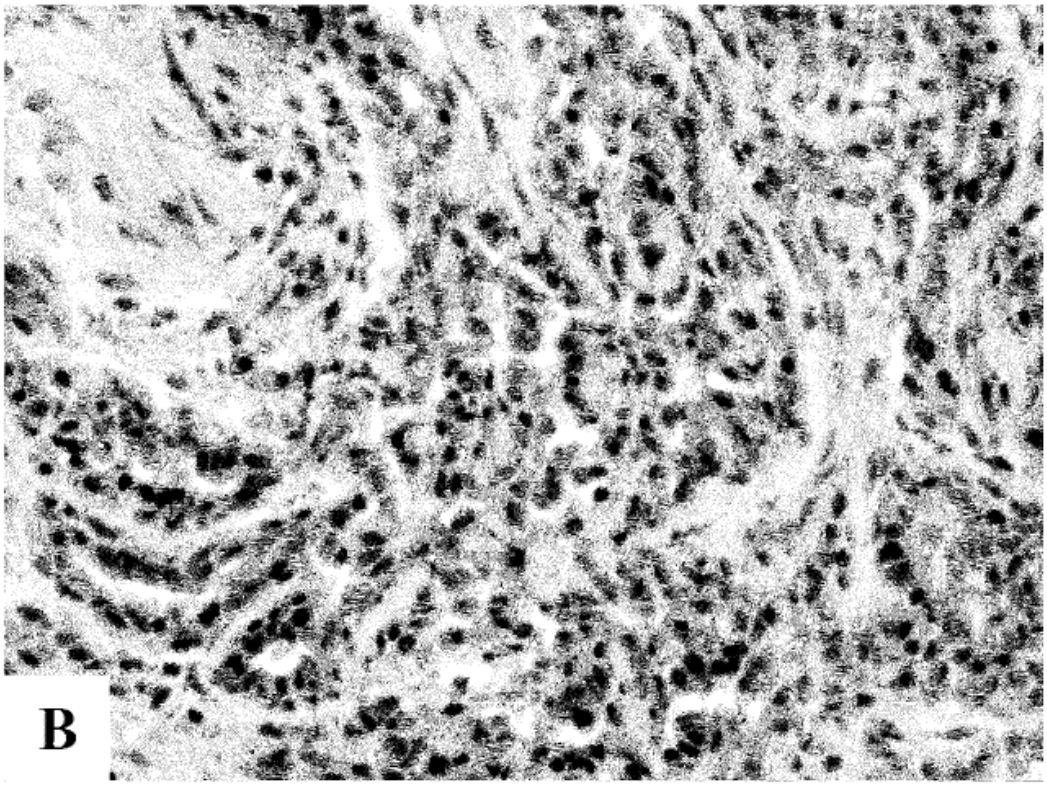


FIG. 72B

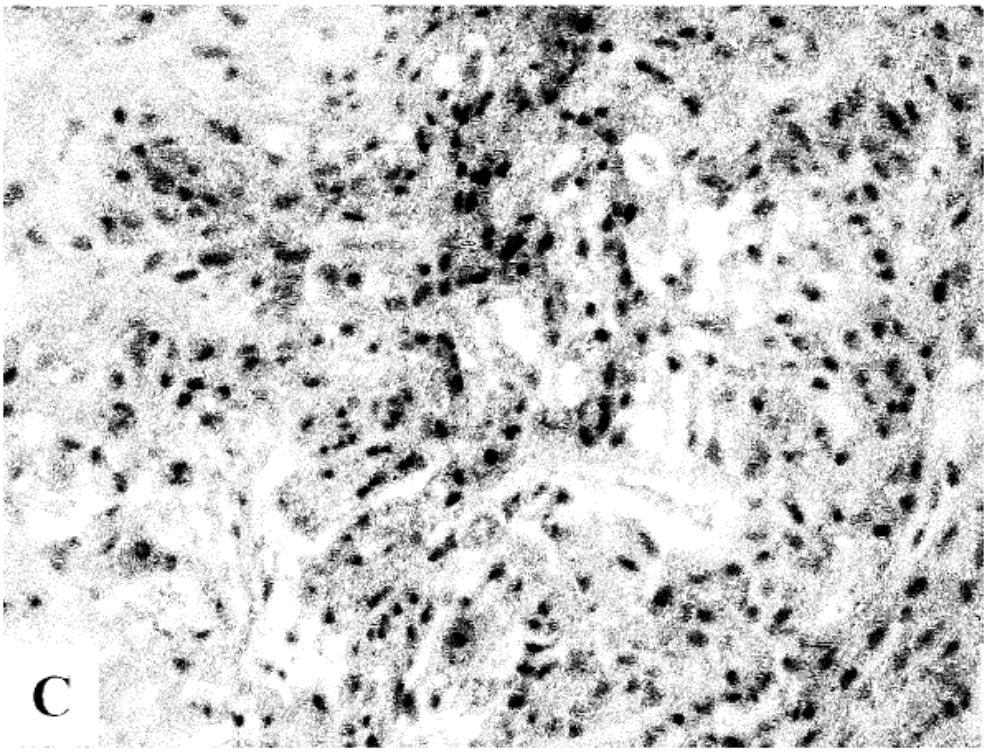


FIG. 72C

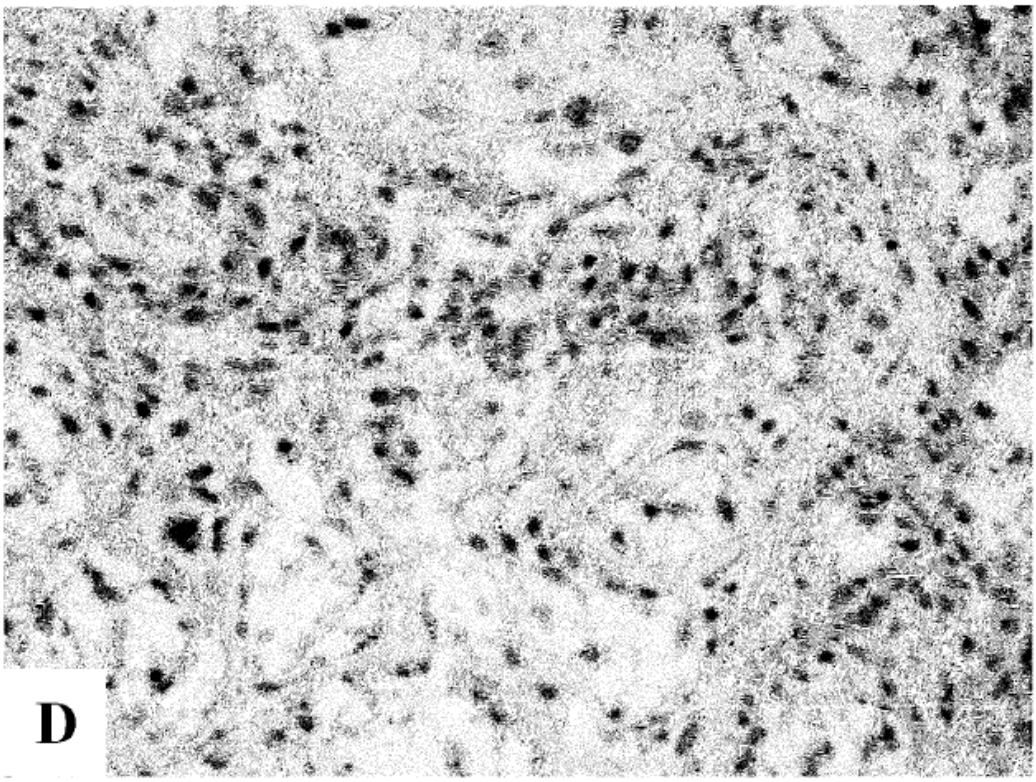


FIG. 72D

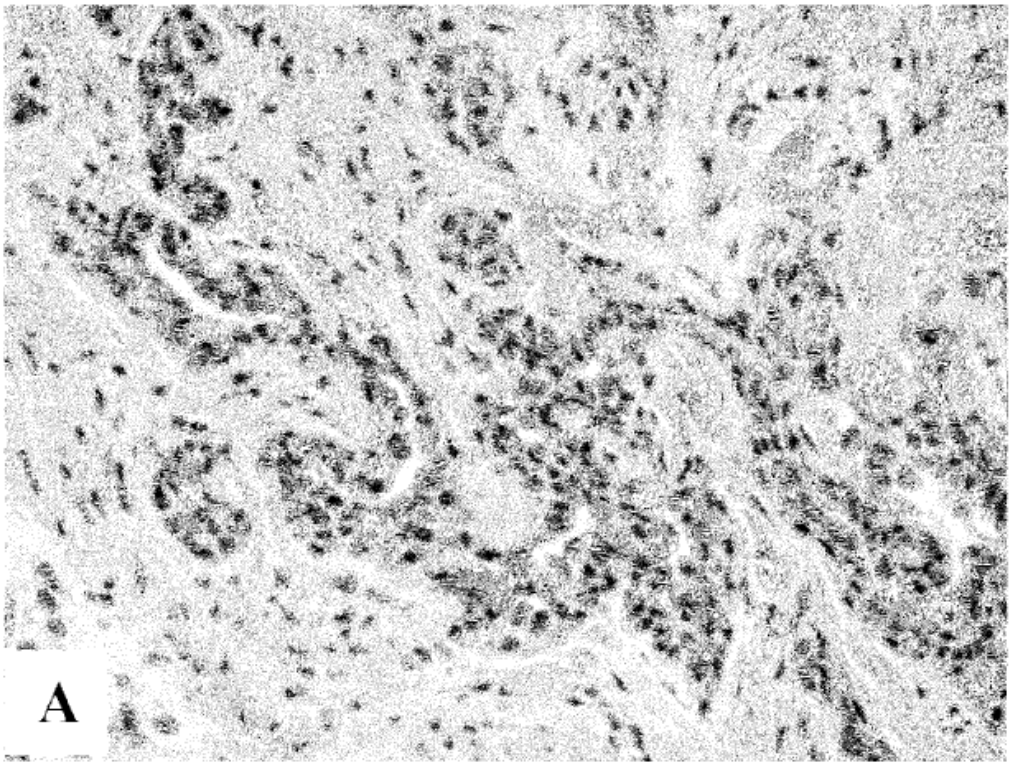


FIG. 73A

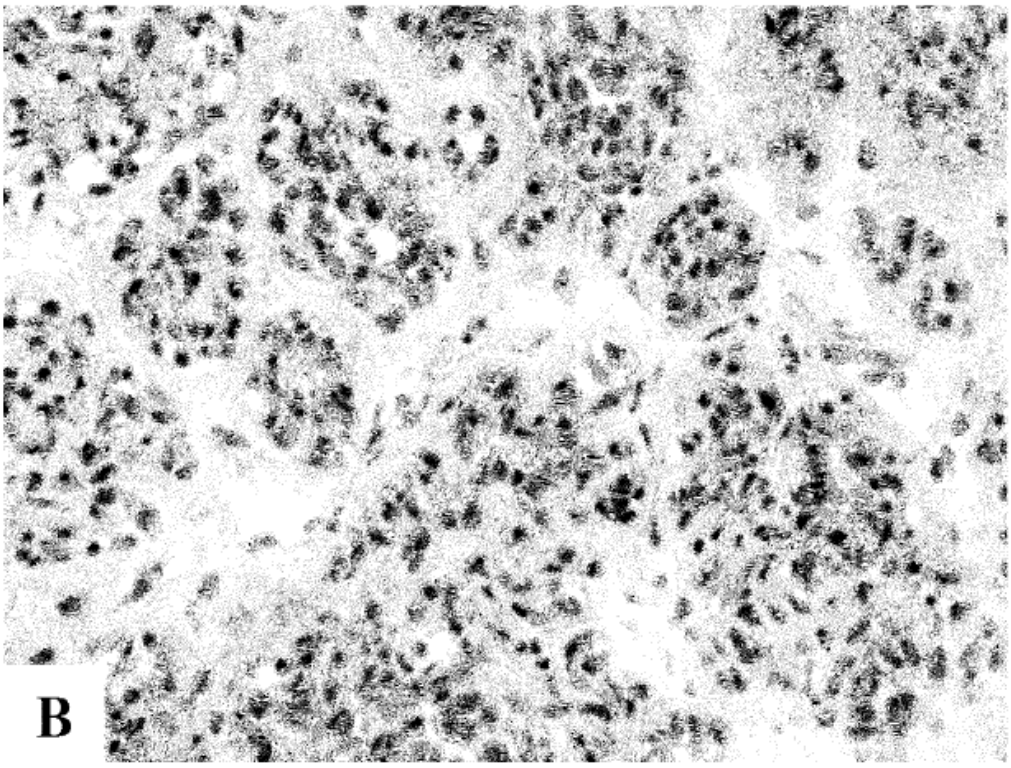


FIG. 73B

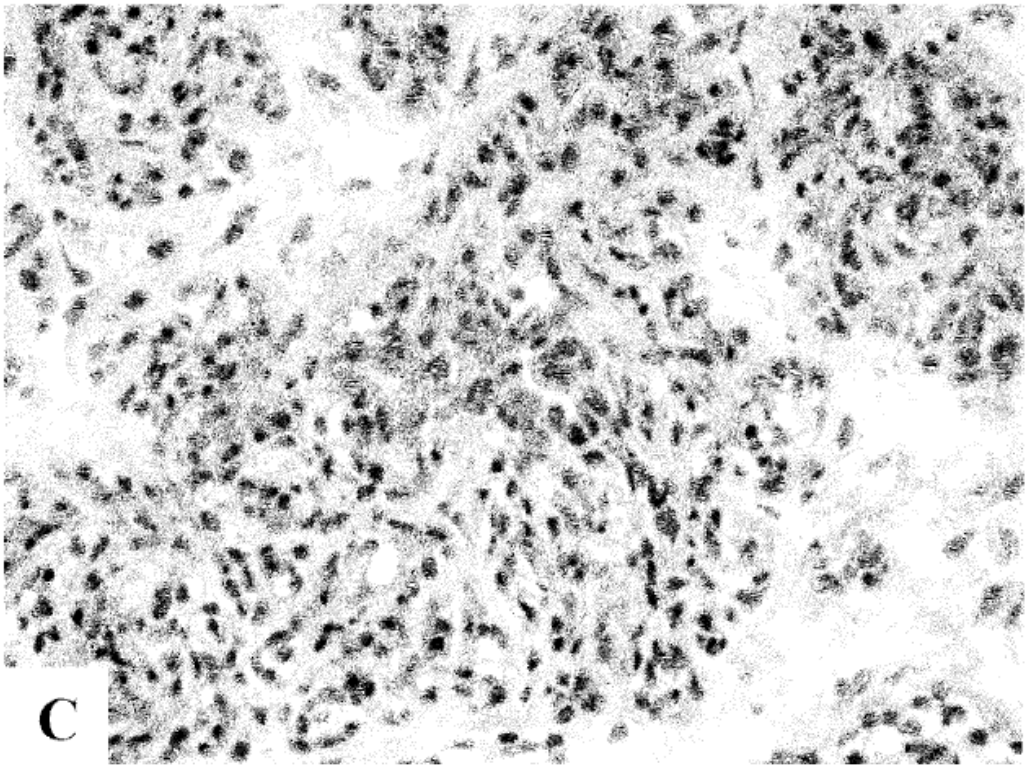


FIG. 73C

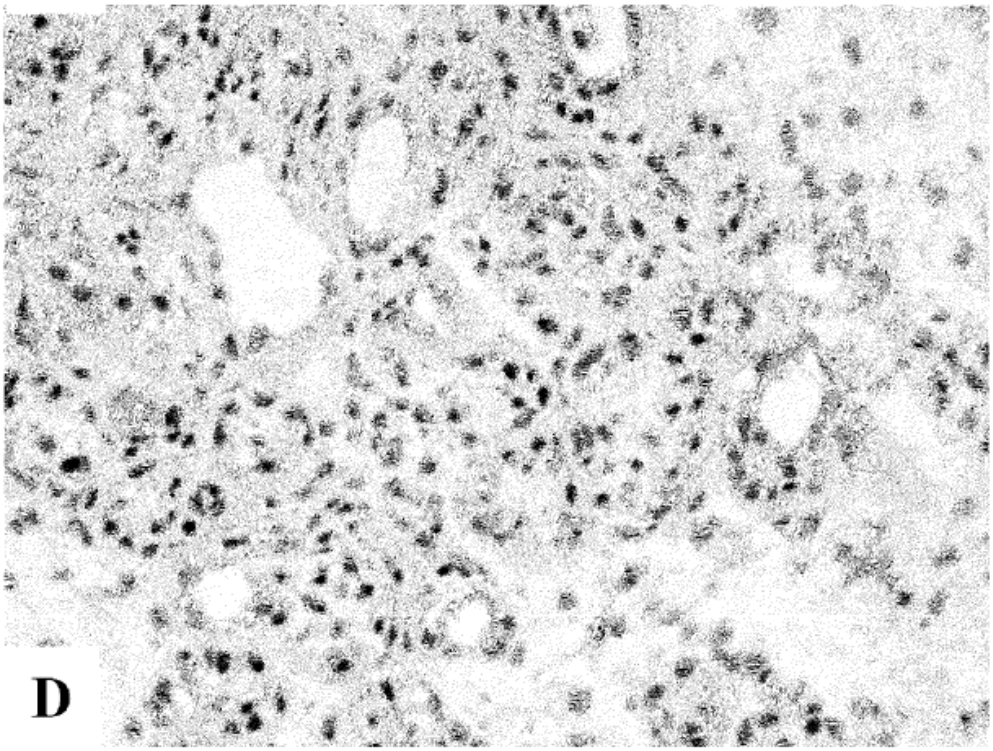


FIG. 73D

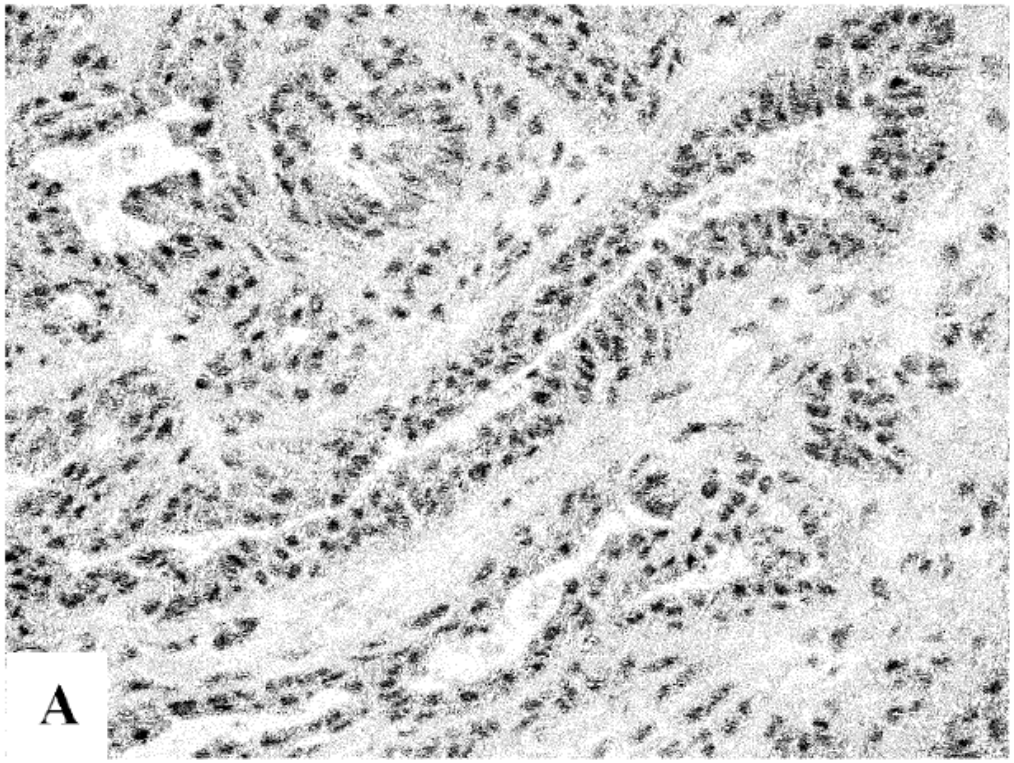


FIG. 74A

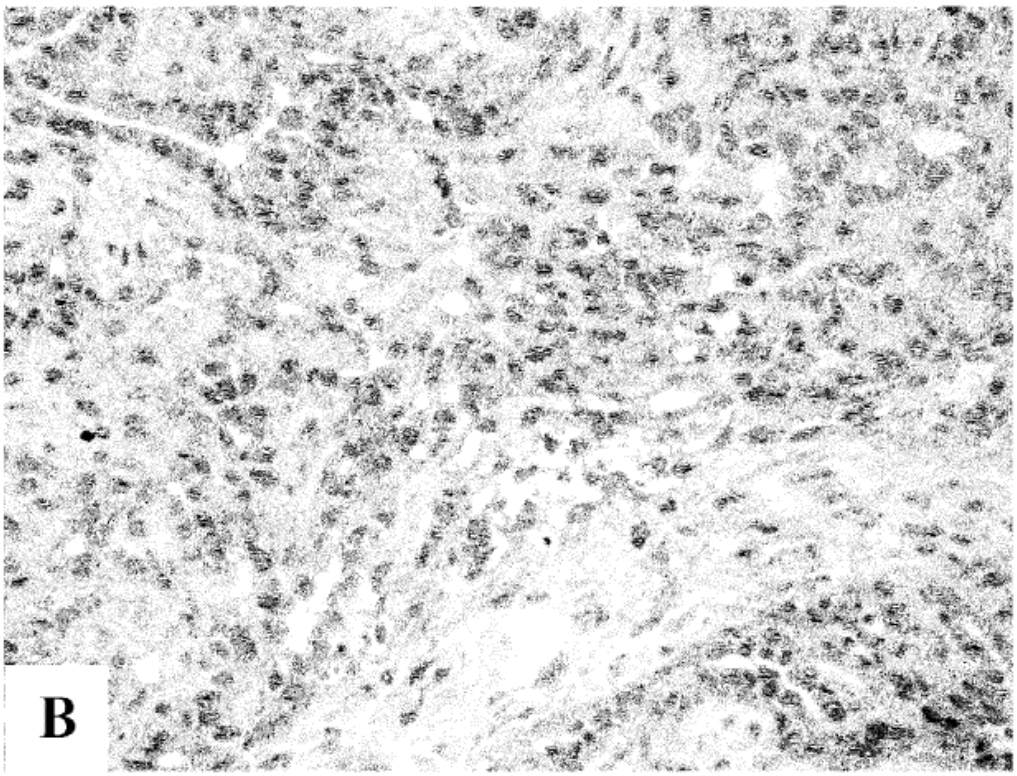


FIG. 74B

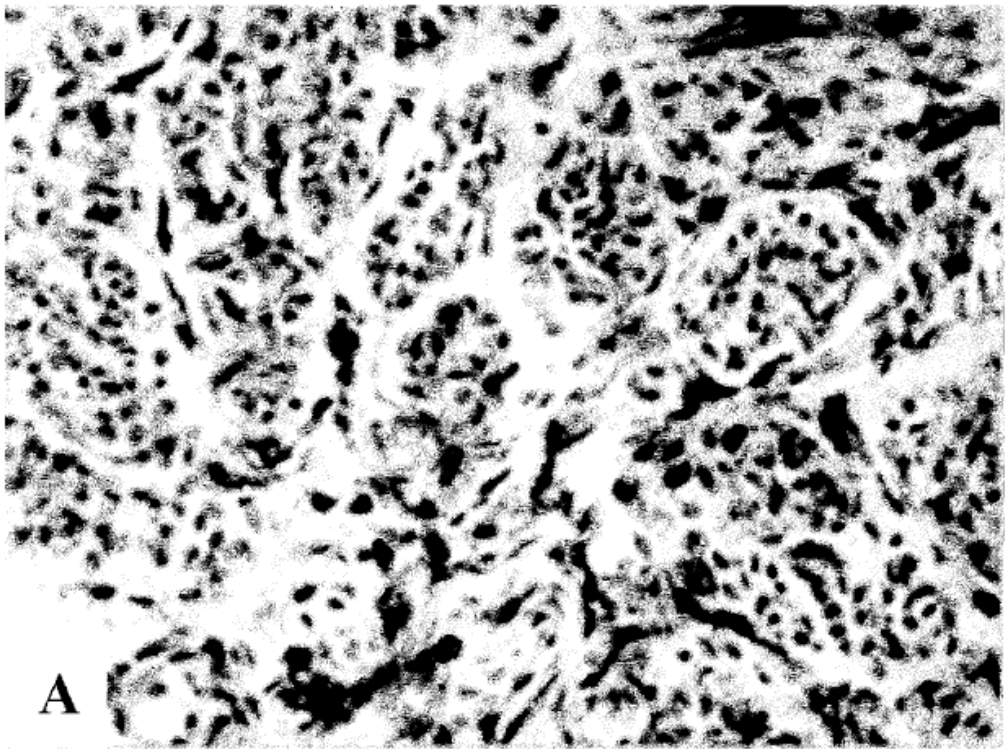


FIG. 75A

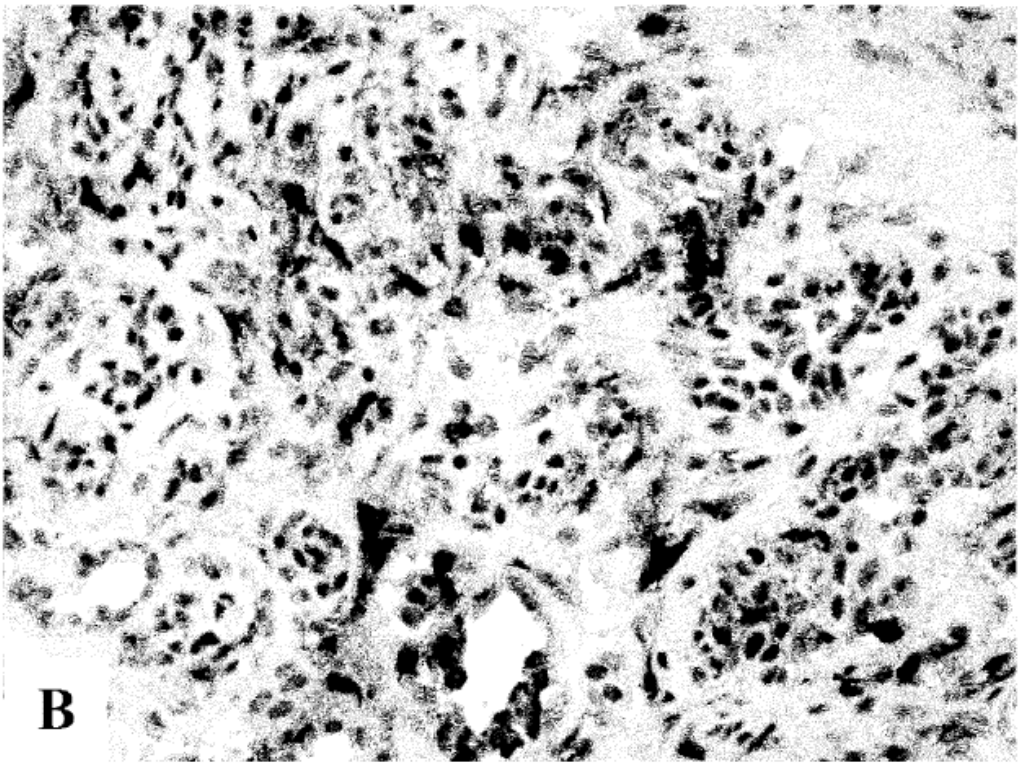


FIG. 75B

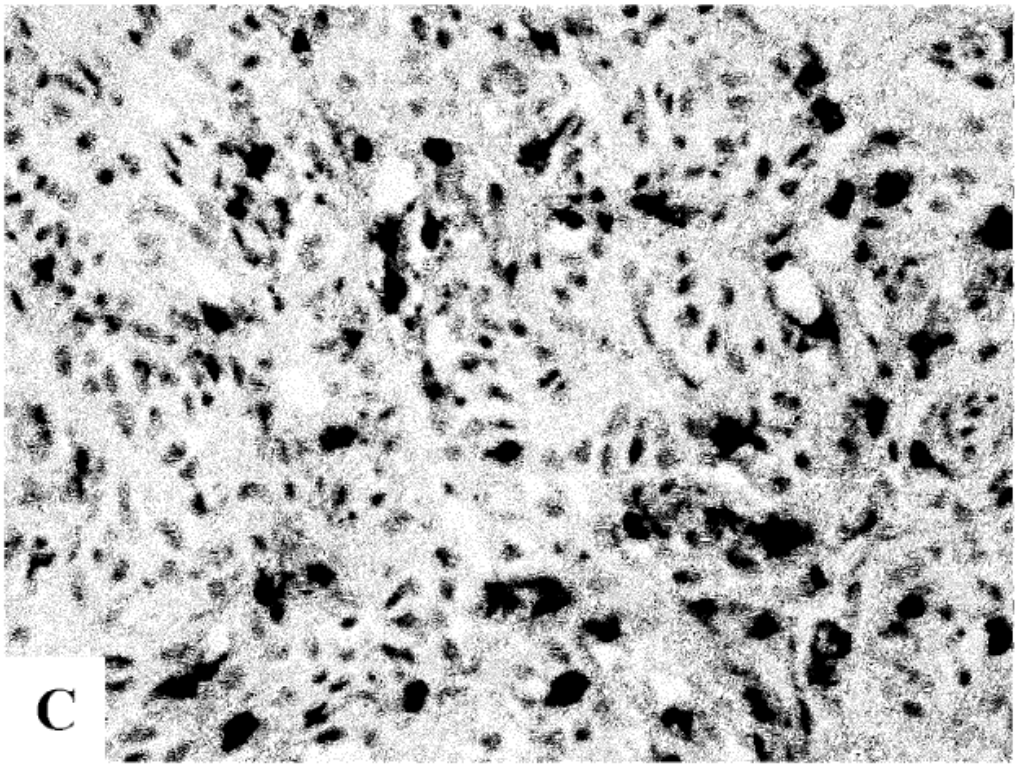


FIG. 75C

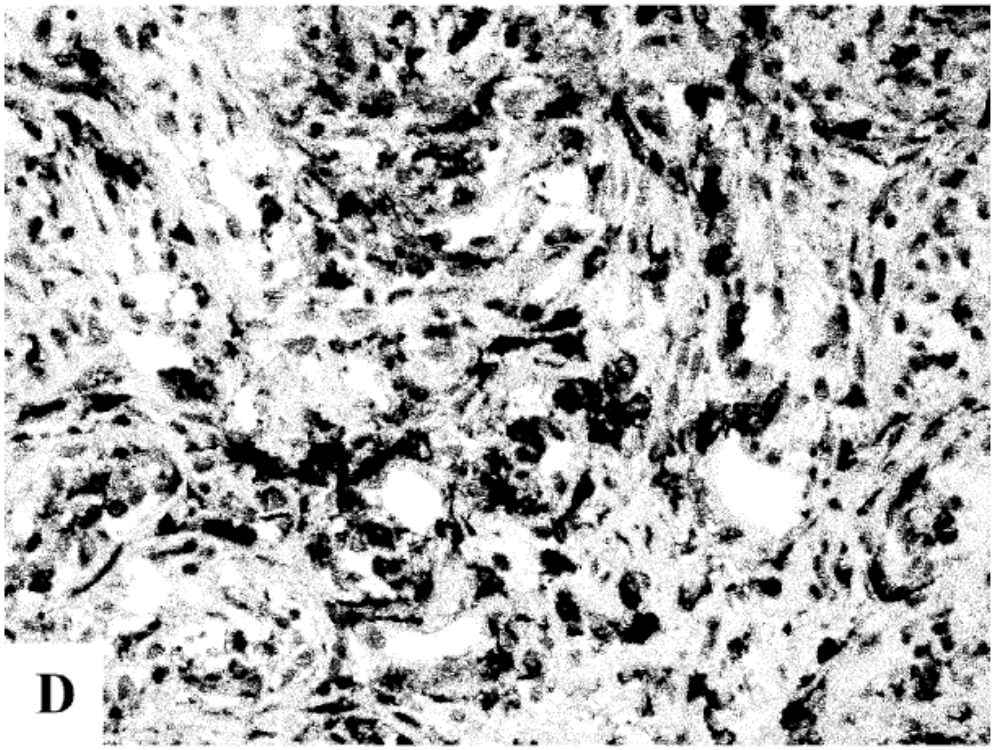


FIG. 75D

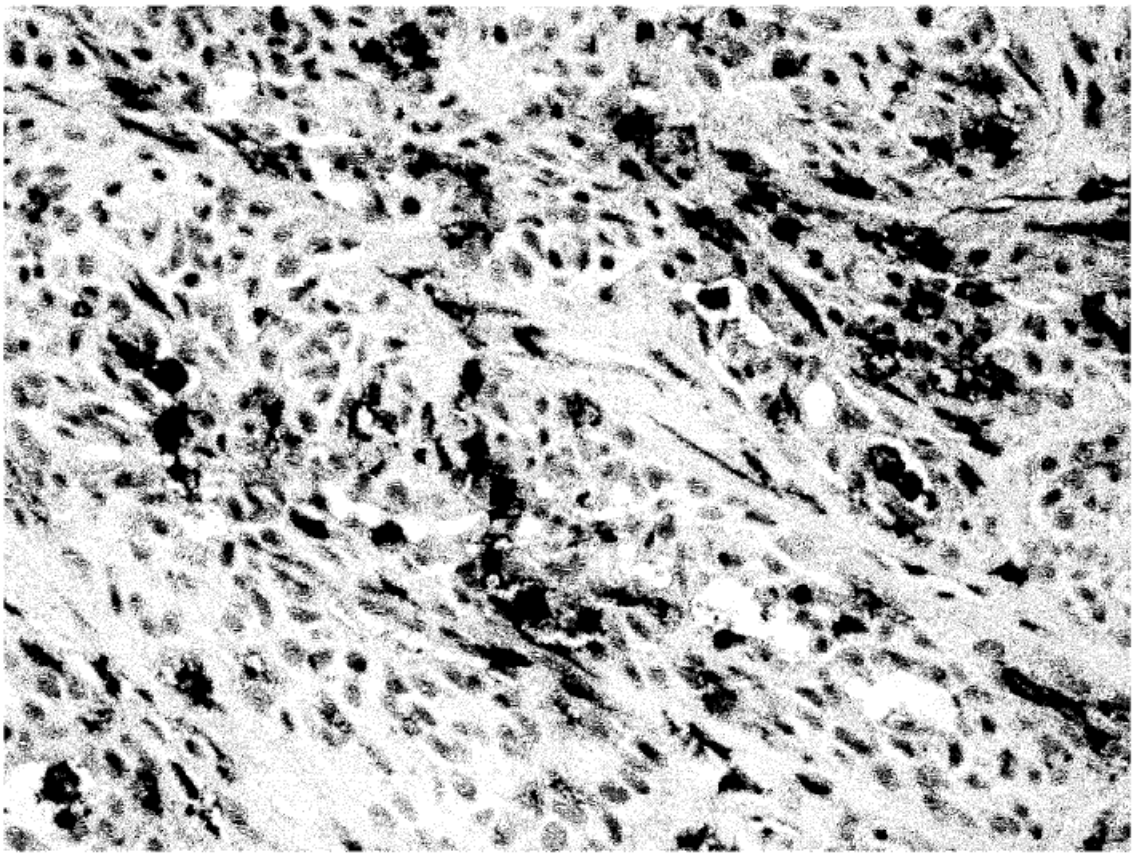


FIG. 76

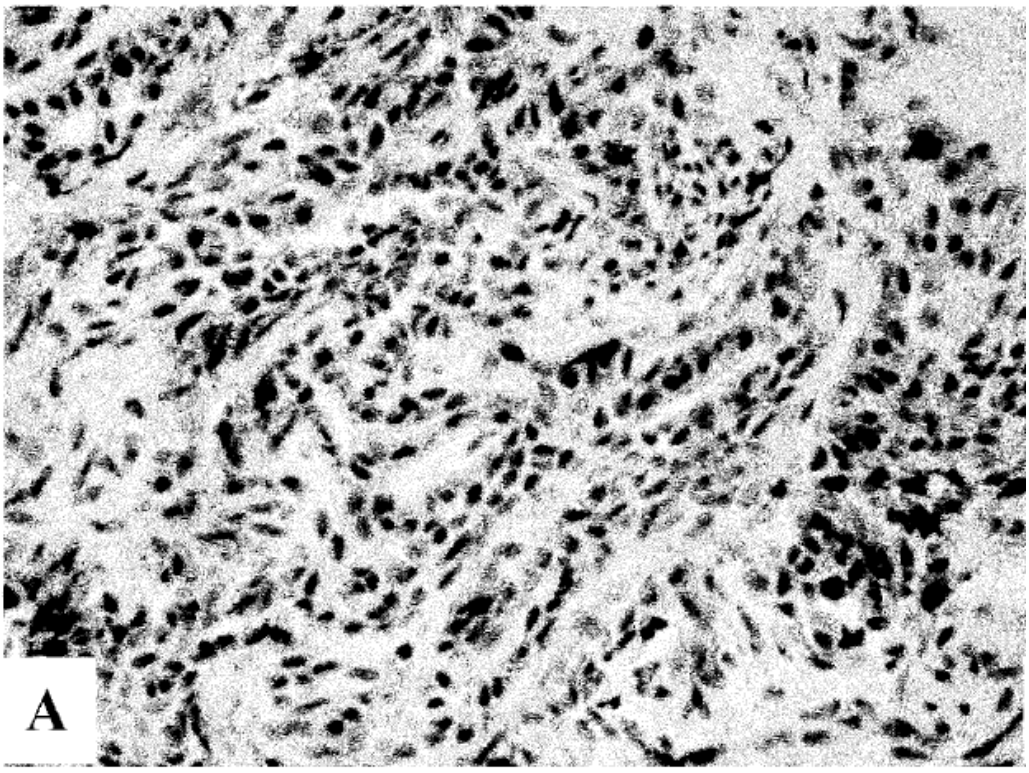


FIG. 77A

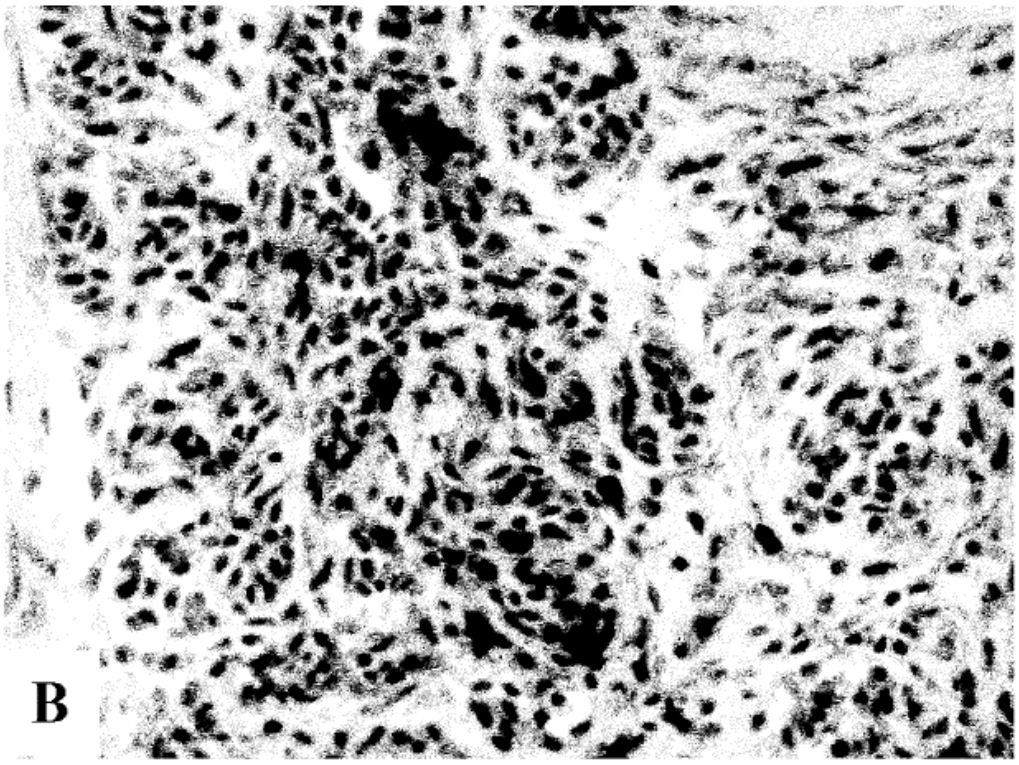


FIG. 77B

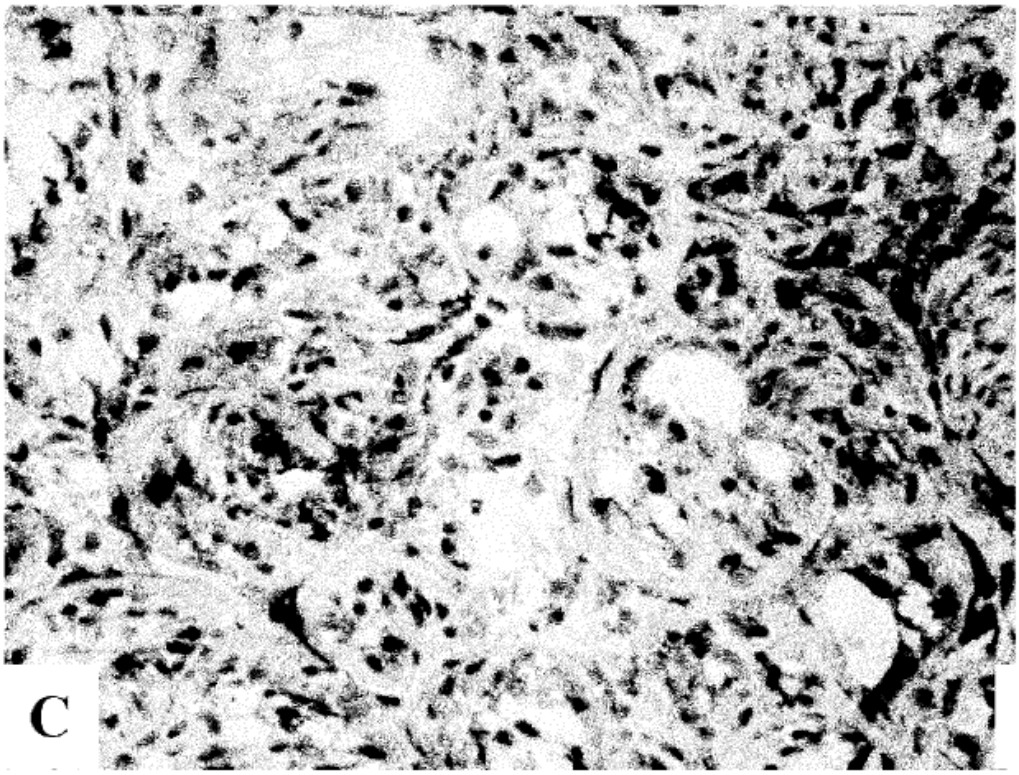


FIG. 77C

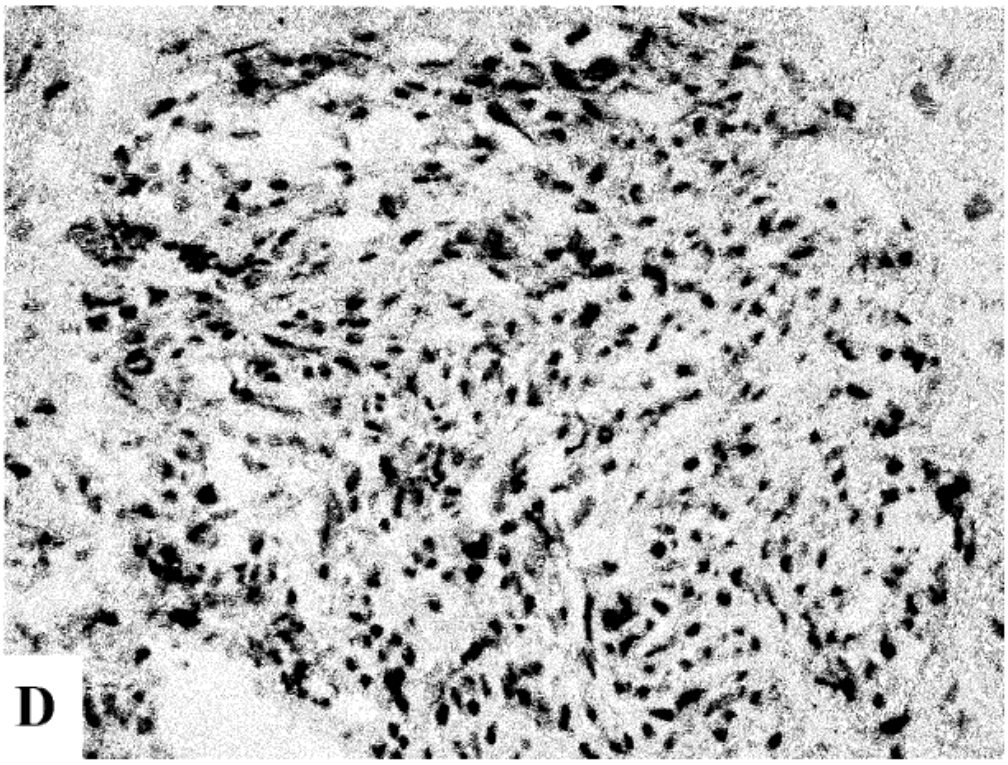


FIG. 77D

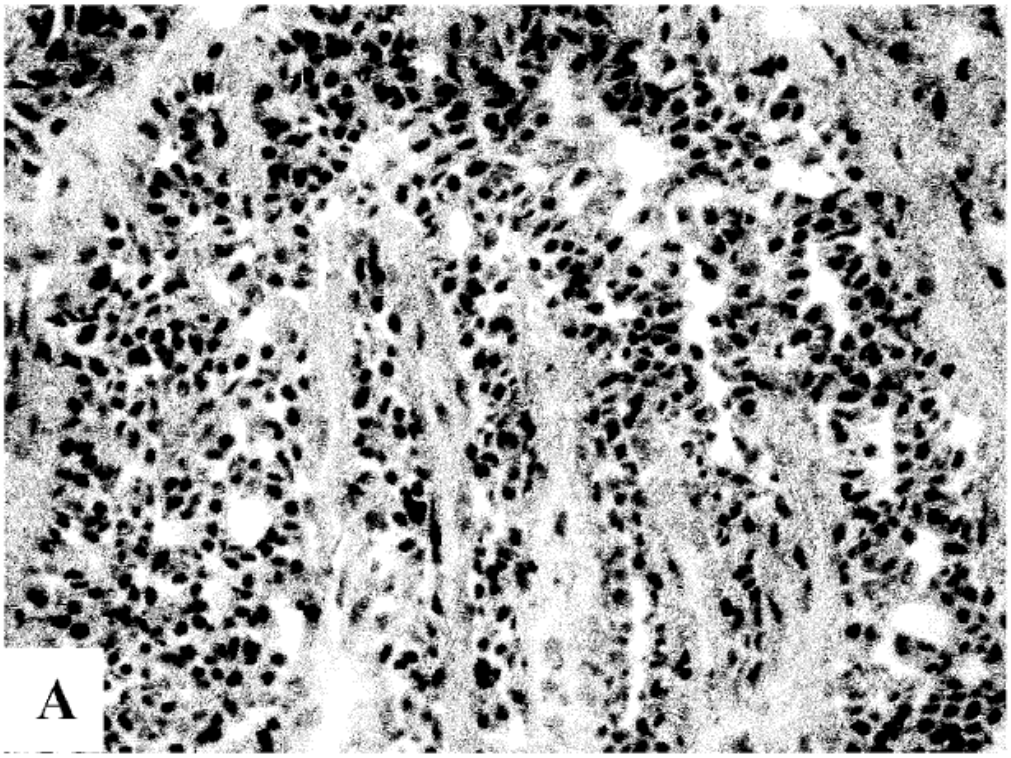


FIG. 78A

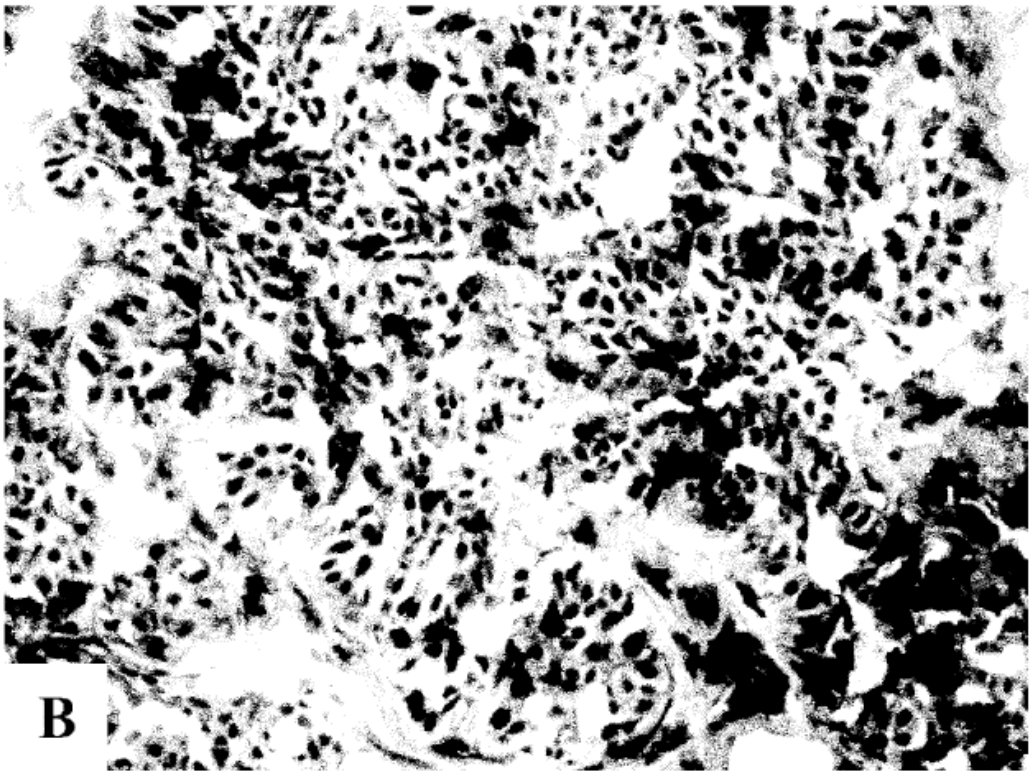


FIG. 78B

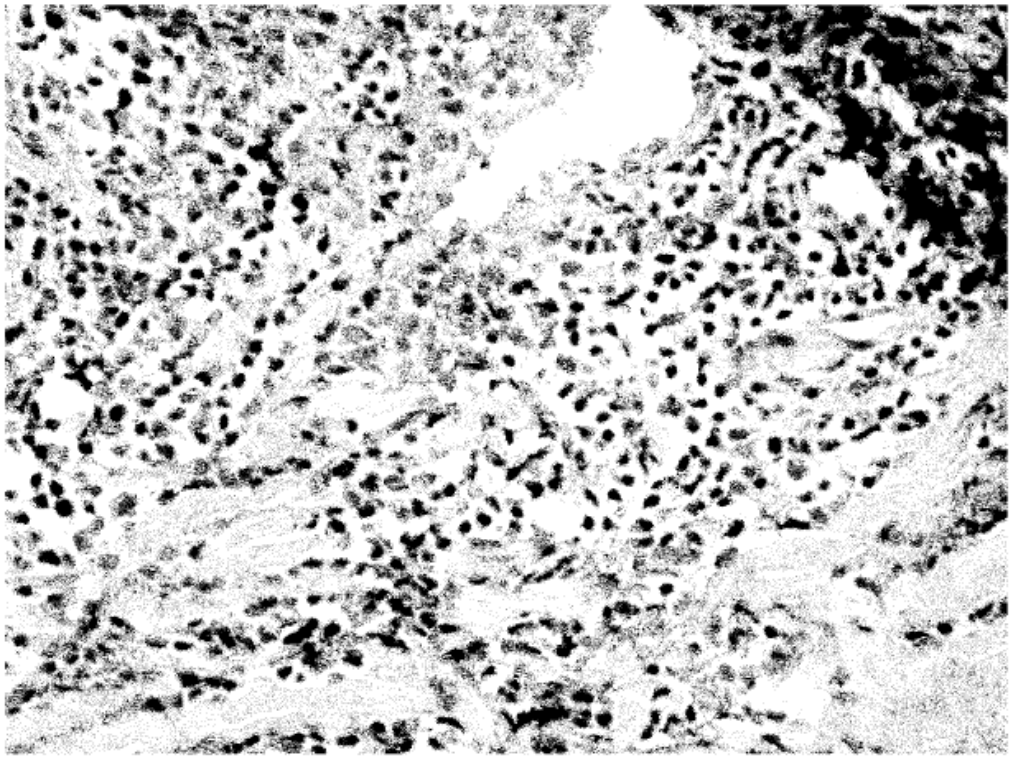


FIG. 79A

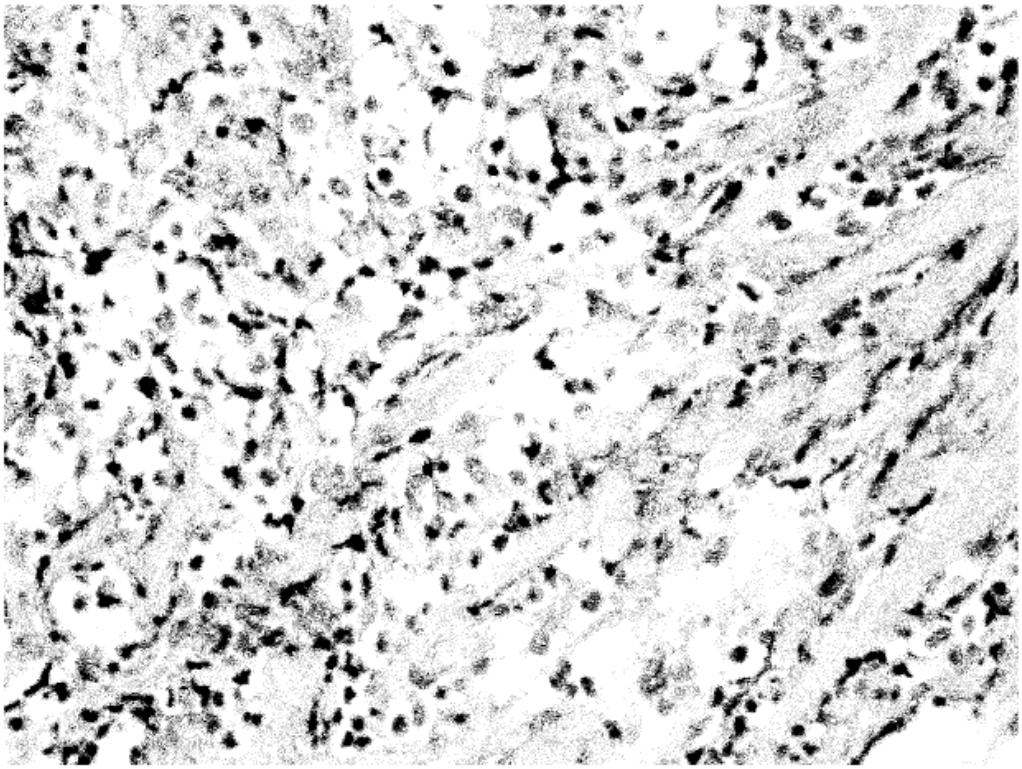


FIG. 79B

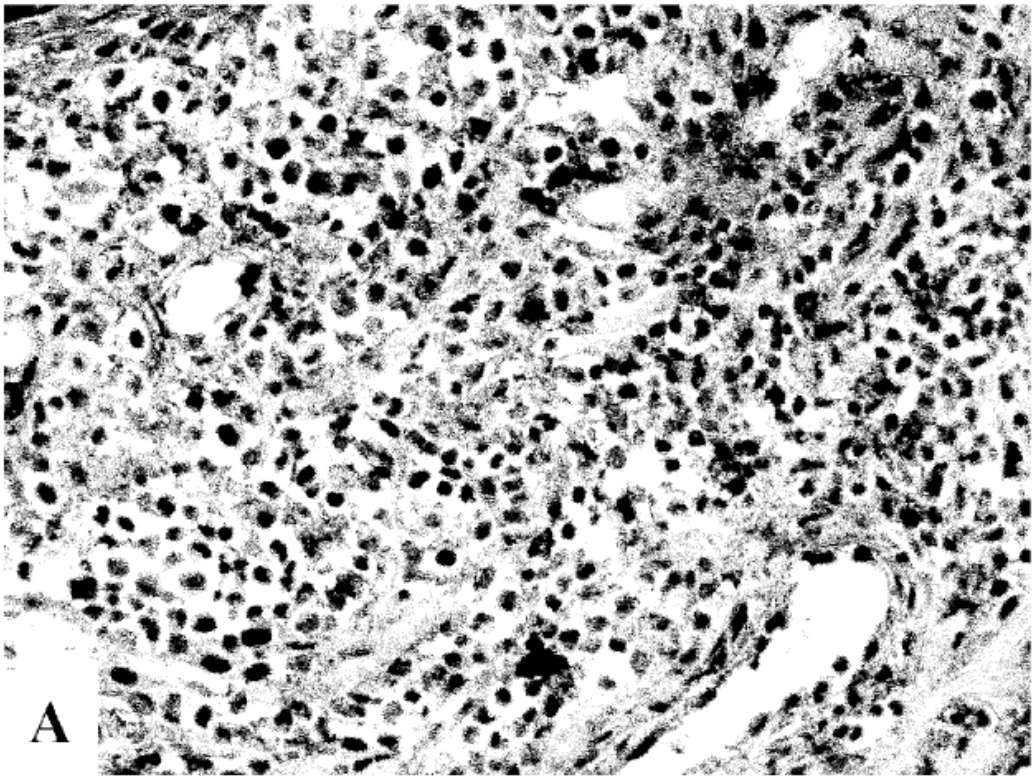


FIG. 80A

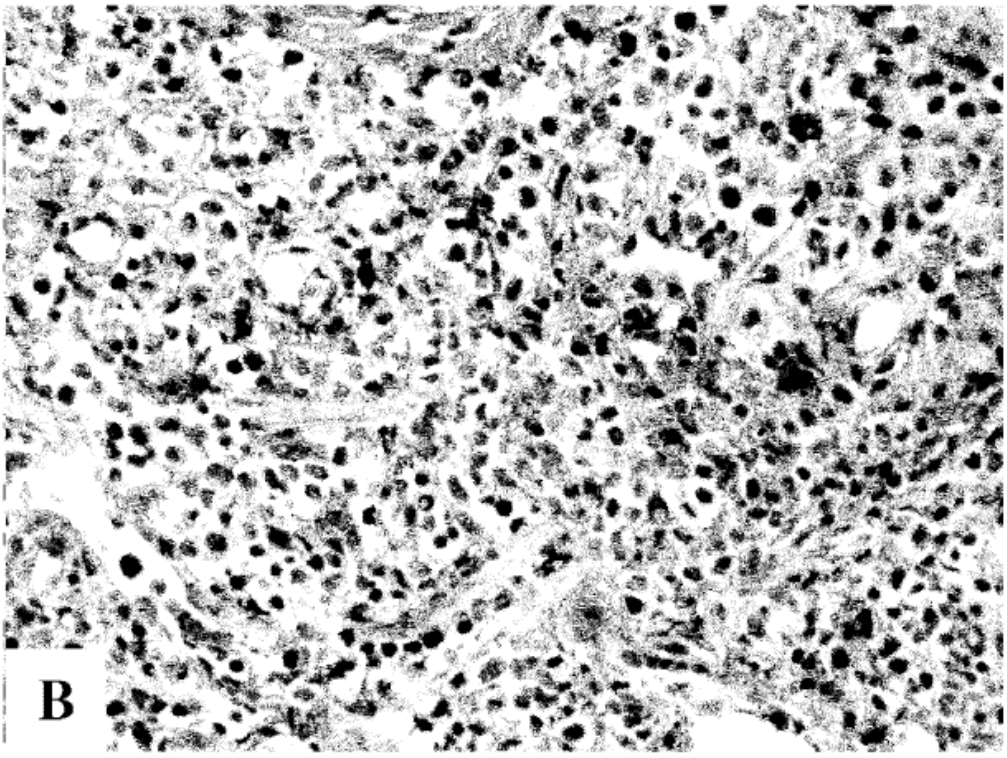


FIG. 80B

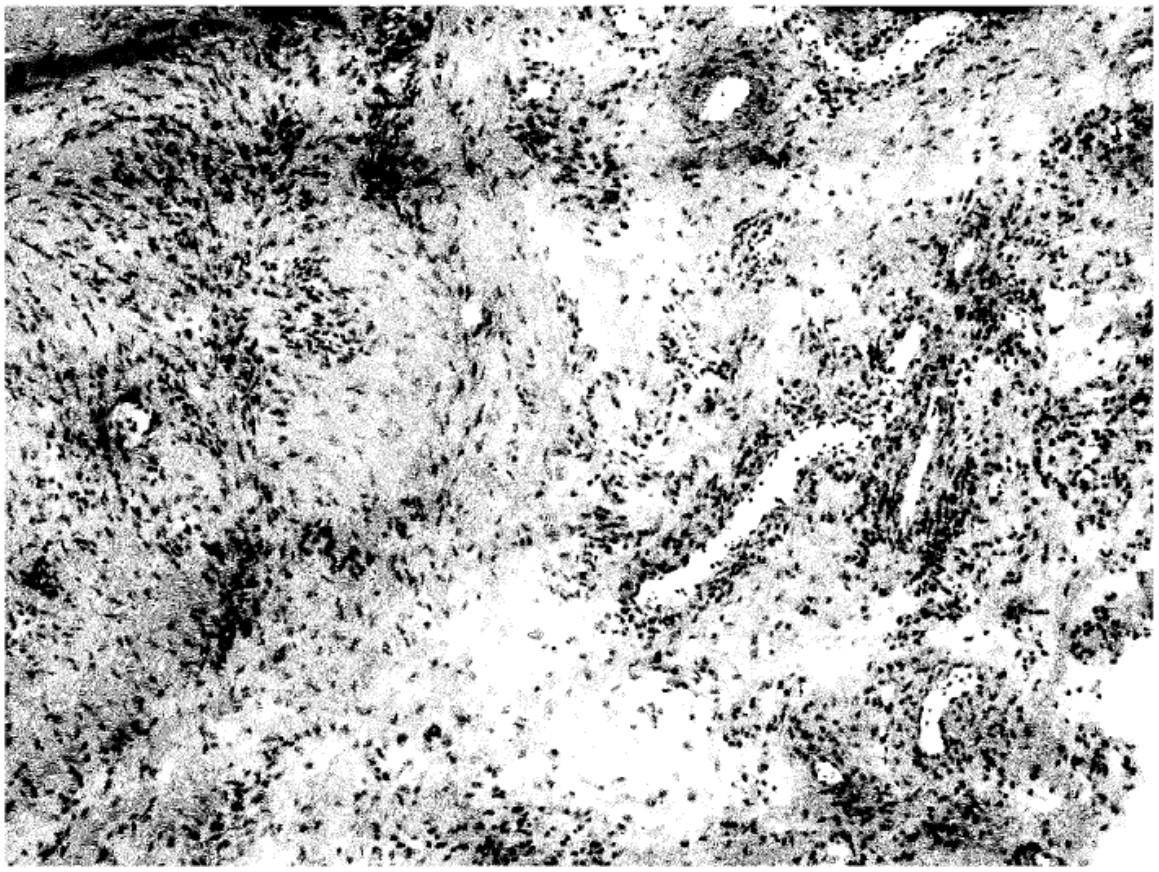


FIG. 81

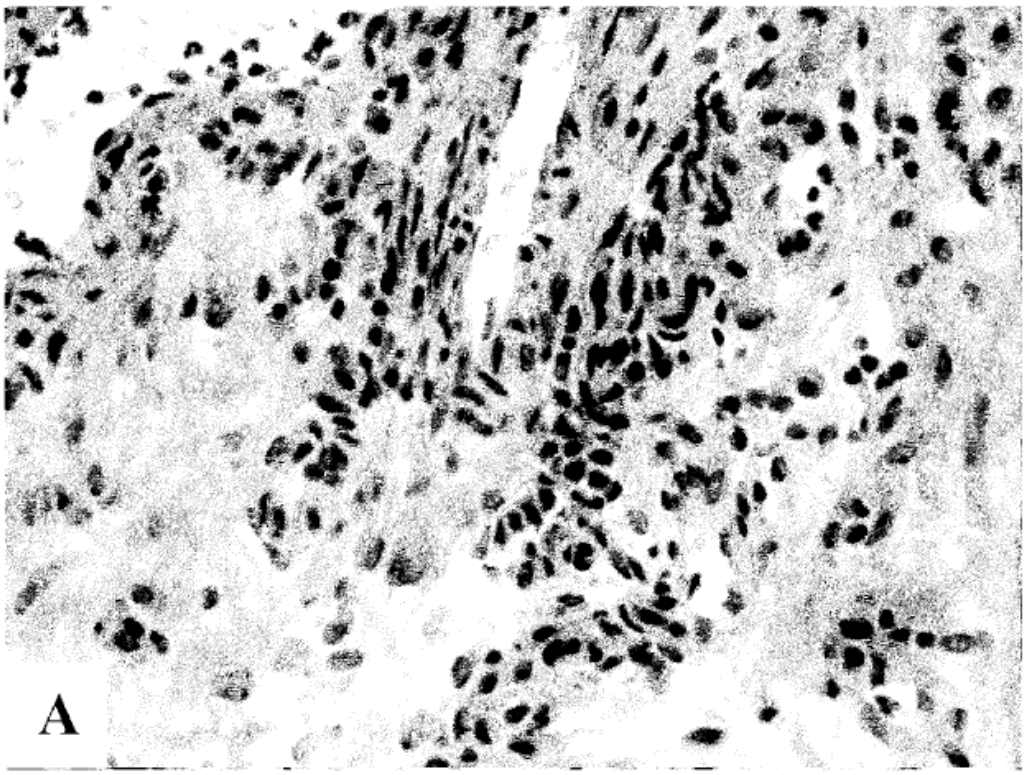


FIG. 82A

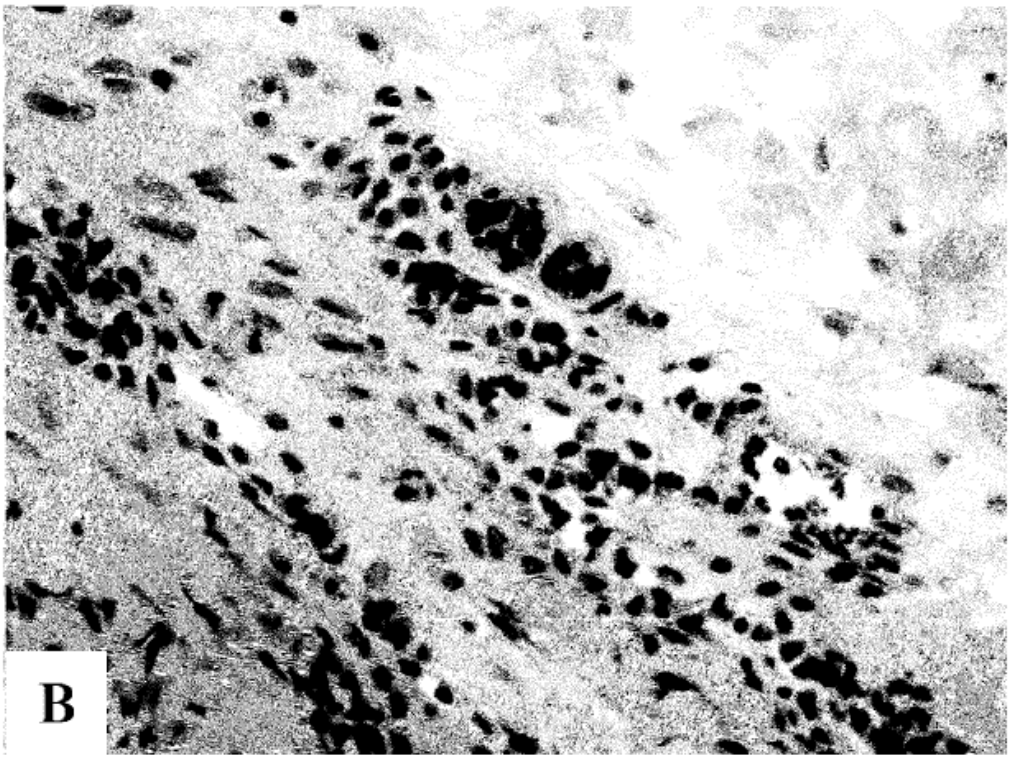


FIG. 82B

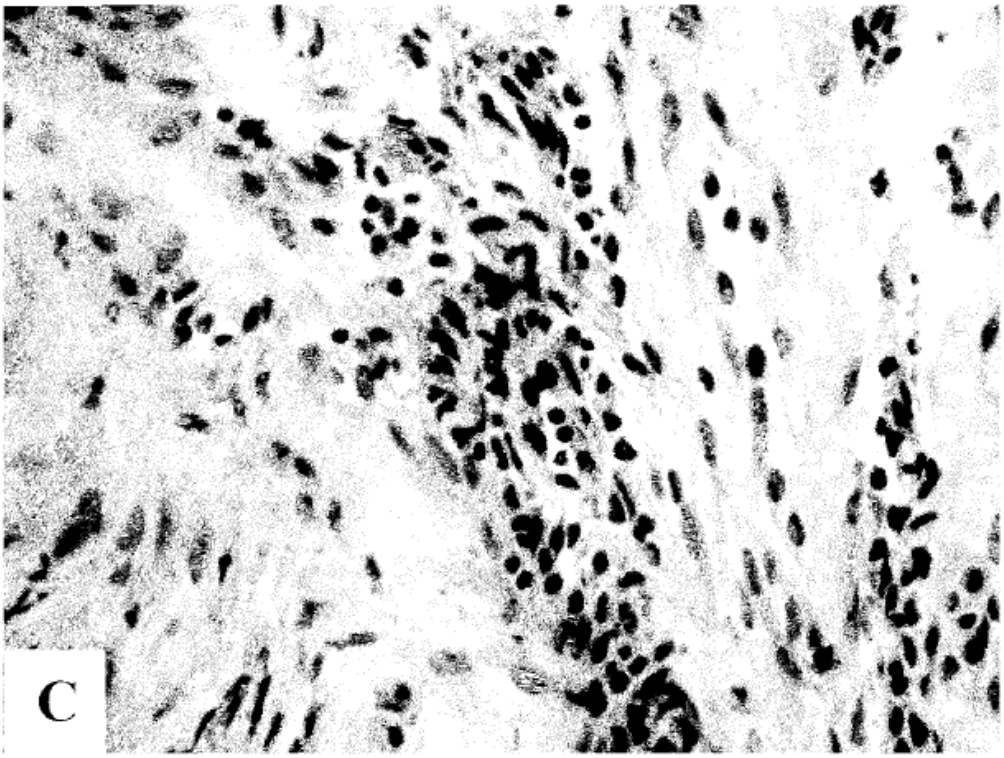


FIG. 82C

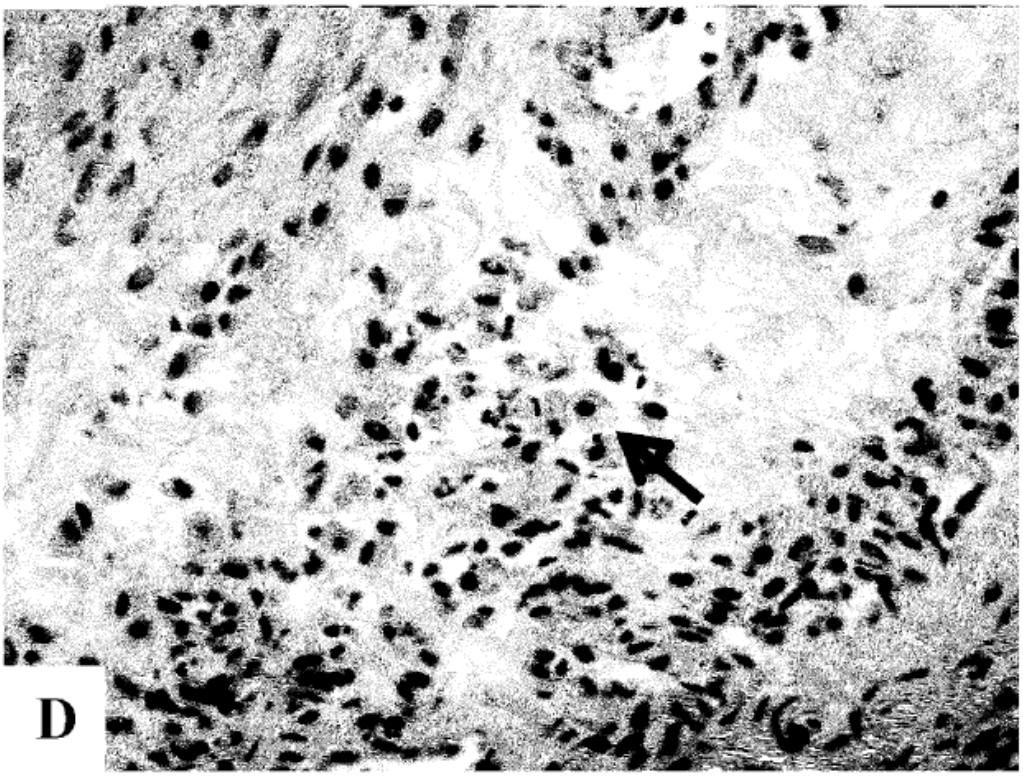


FIG. 82D

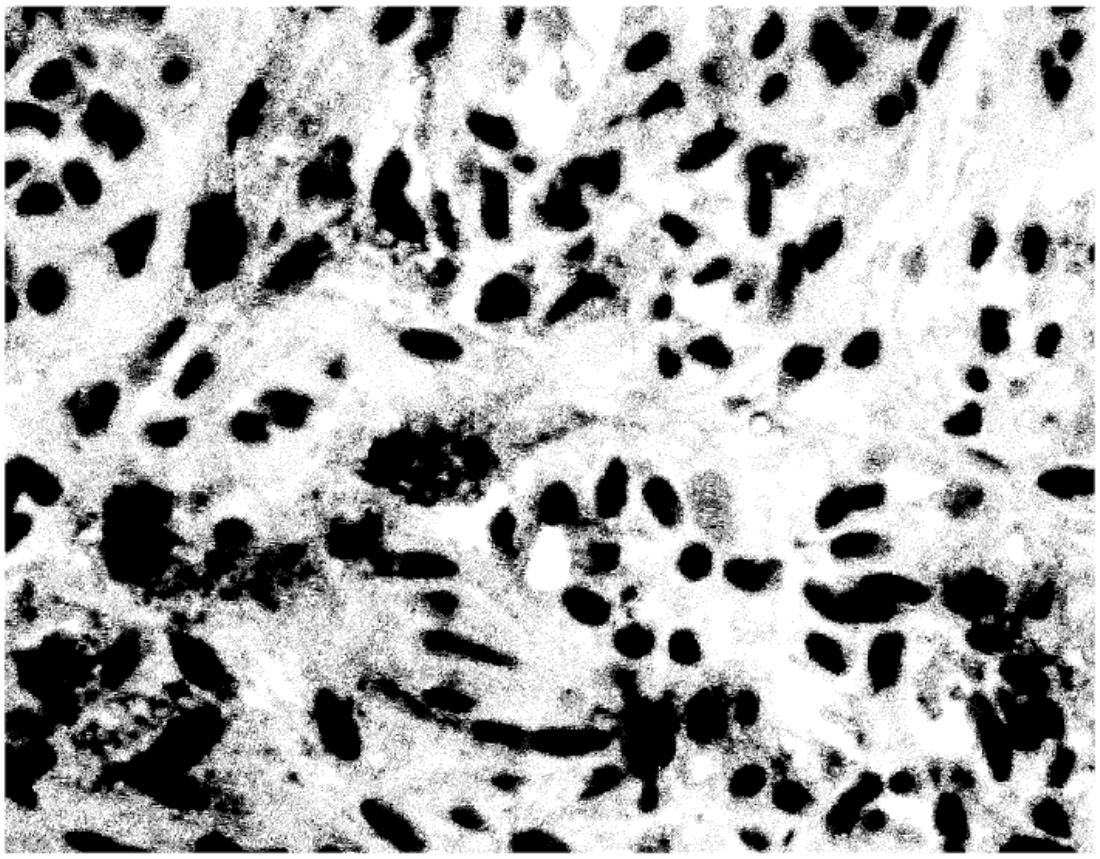


FIG. 83

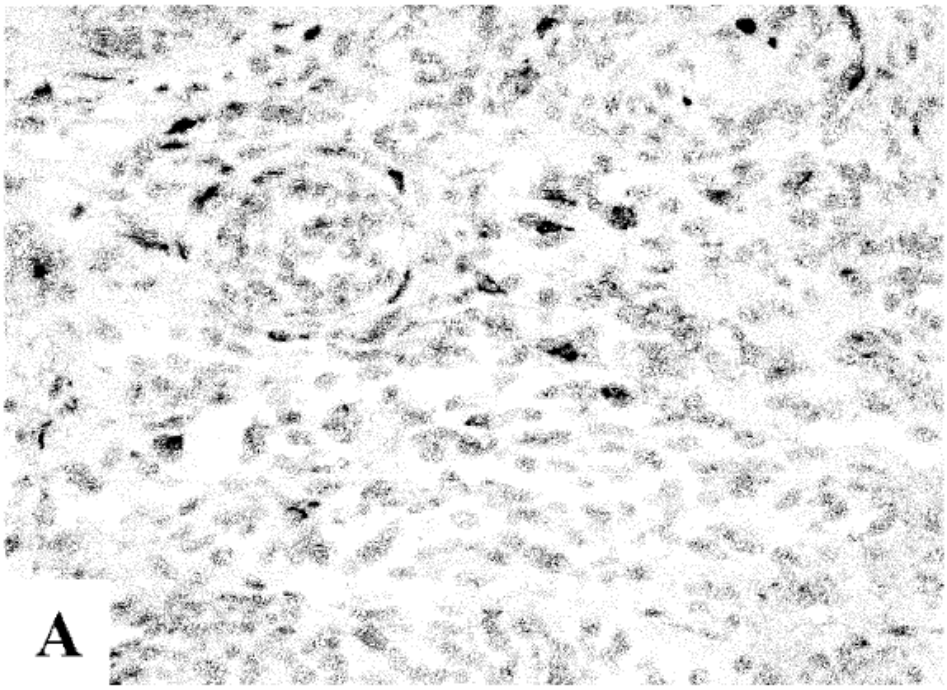


FIG. 84A

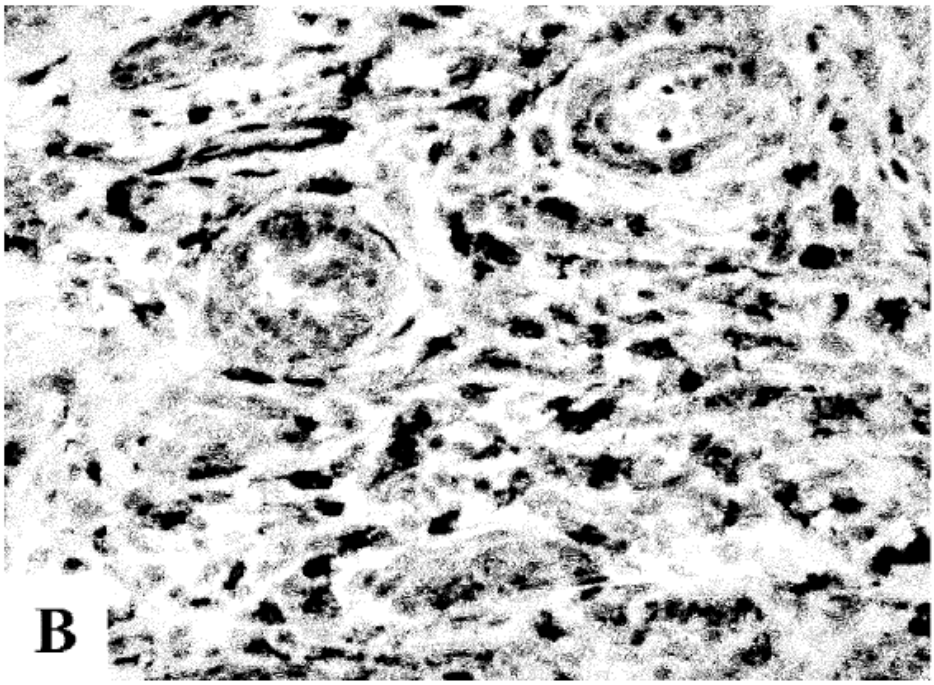


FIG. 84B

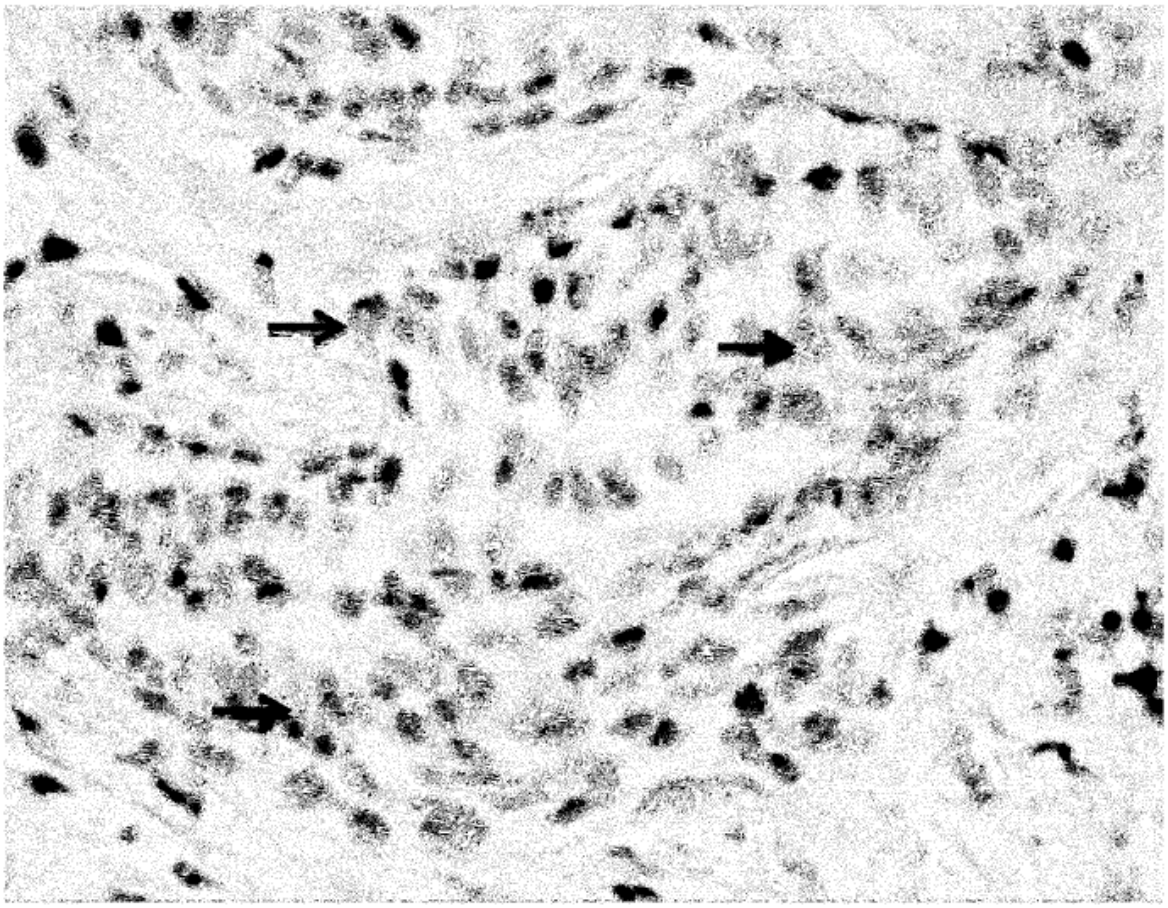


FIG. 85

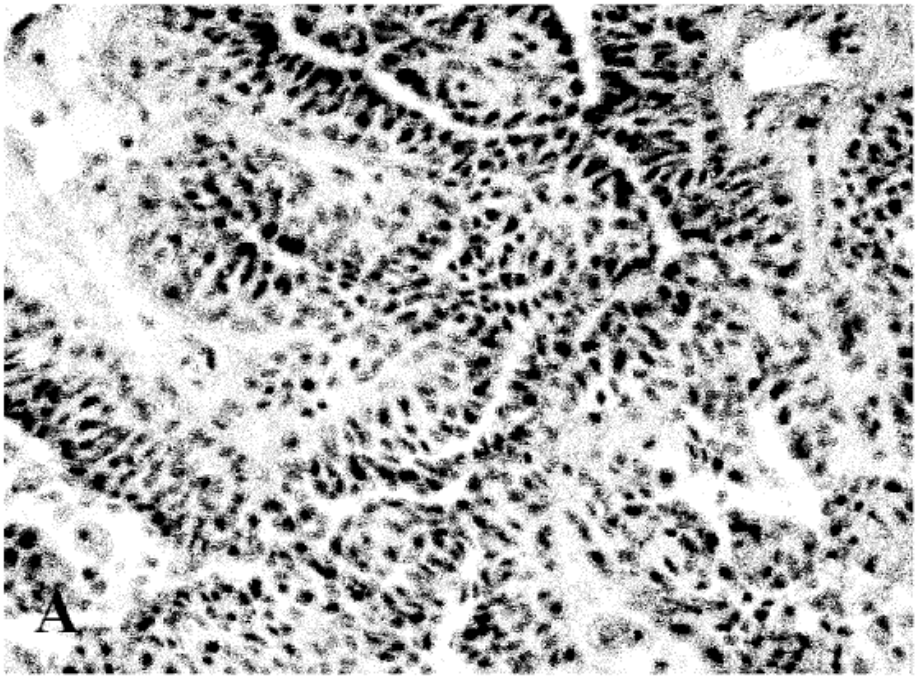


FIG. 86A

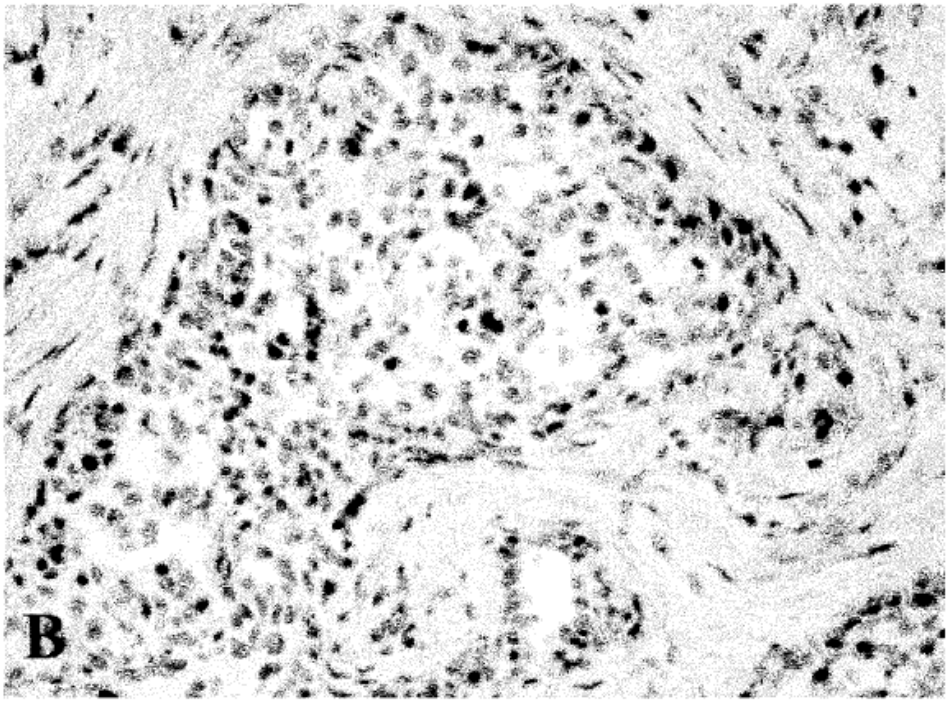


FIG. 86B

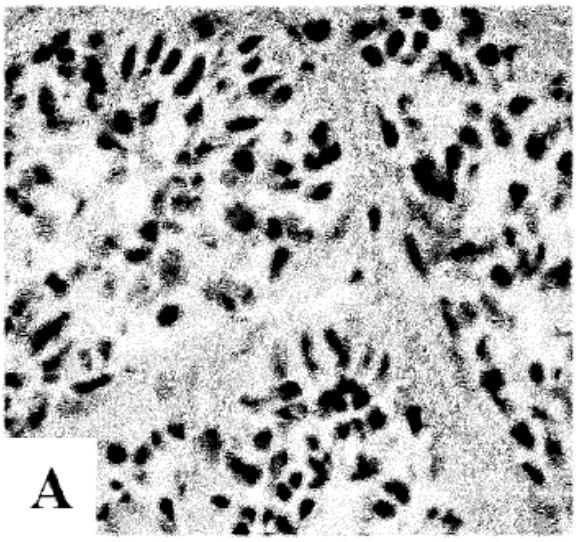


FIG. 87A

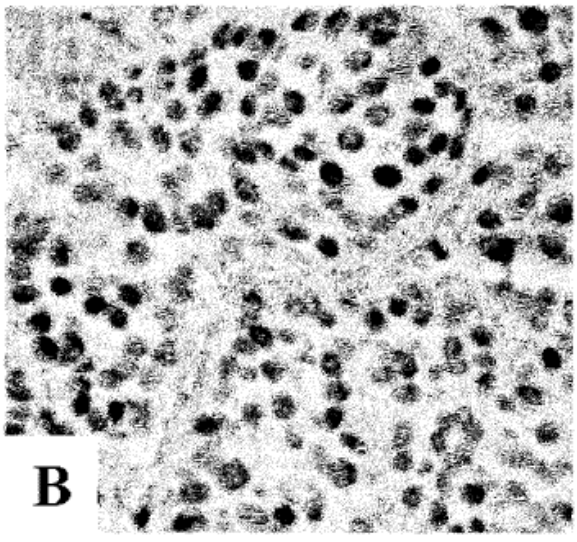


FIG. 87B

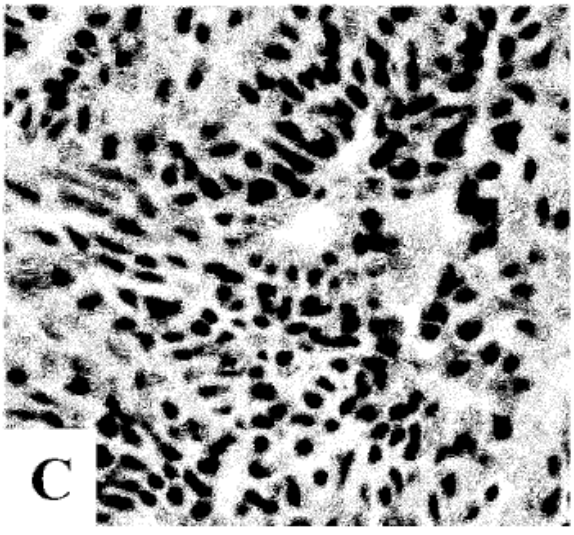


FIG. 87C

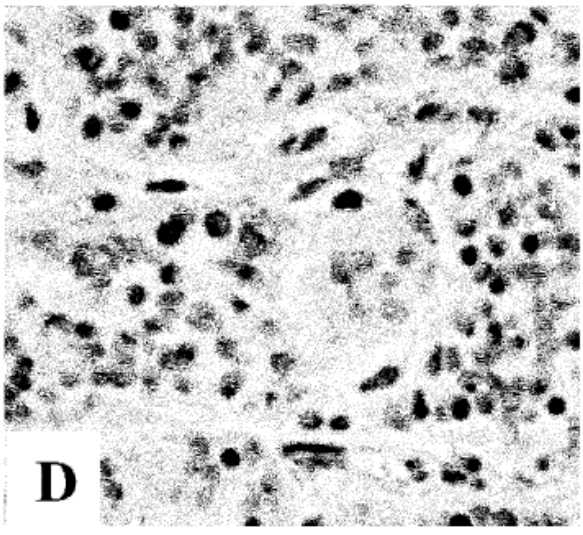


FIG. 87D

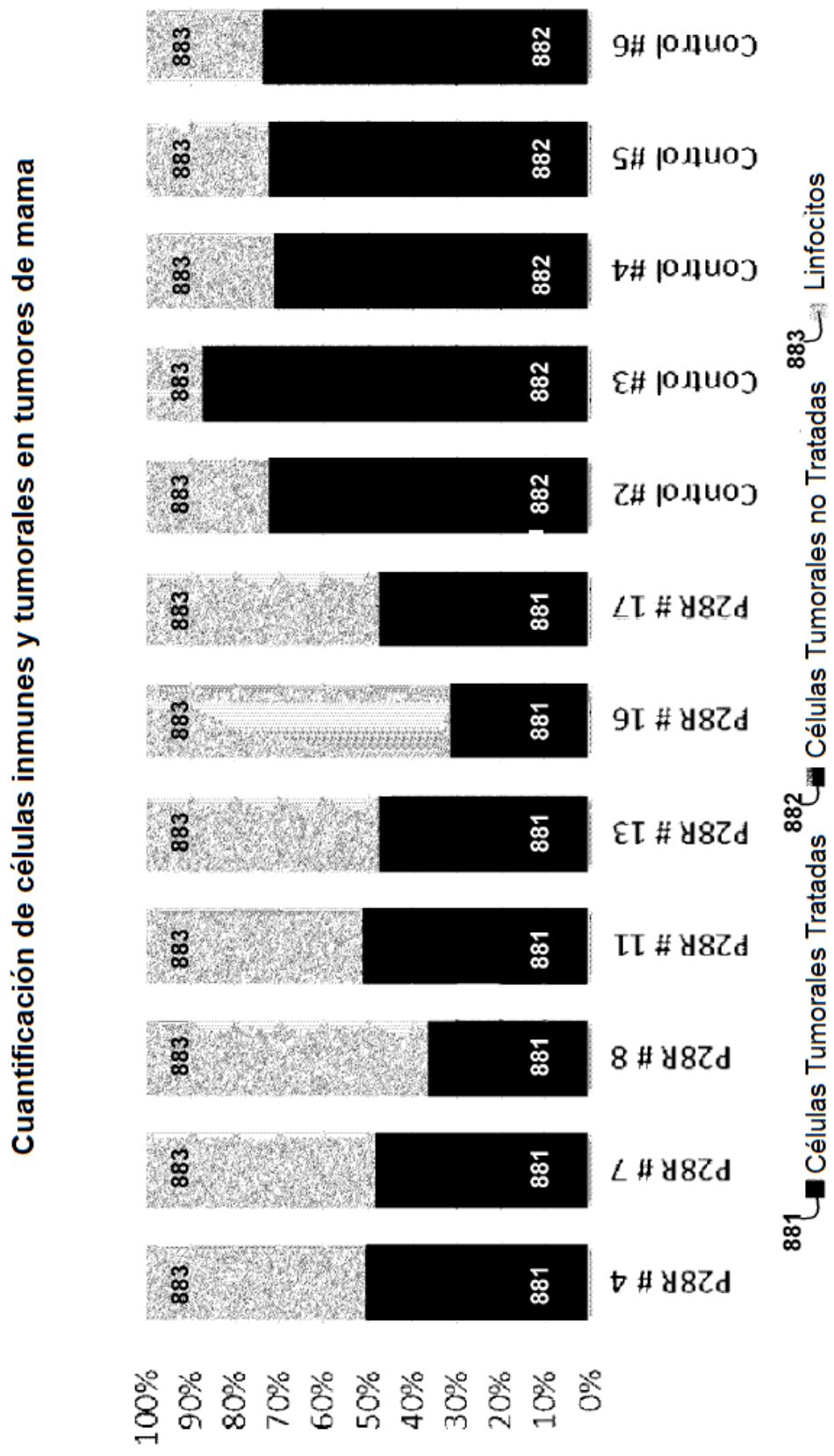

Cuantificación de células inmunes y tumorales en tumores de mama
100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
P28R # 4
P28R # 7
P28R # 8
P28R # 11
P28R # 13
P28R # 16
P28R # 17
Control #2
Control #3
Control #4
Control #5
Control #6
881
882
883
881 Células Tumorales Tratadas
882 Células Tumorales no Tratadas
883 Linfocitos

FIG. 88

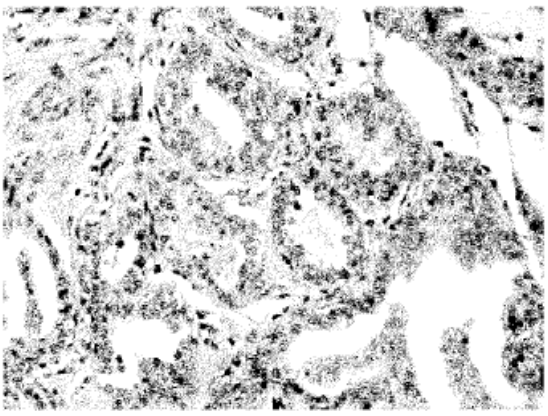


FIG. 89A

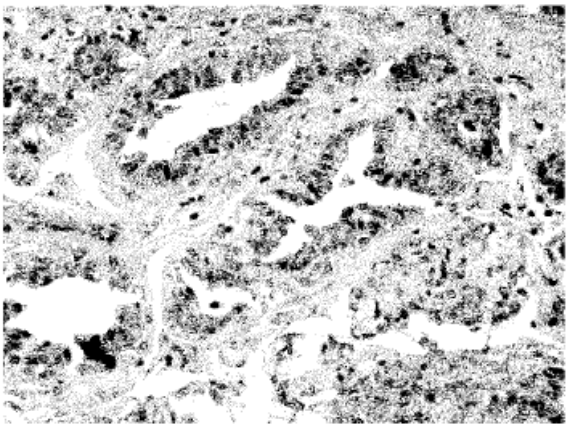


FIG. 89B

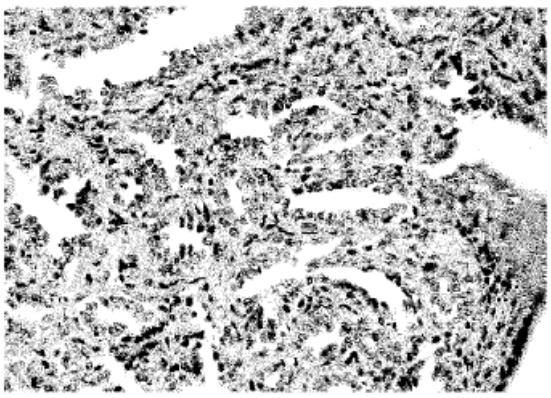


FIG. 89C

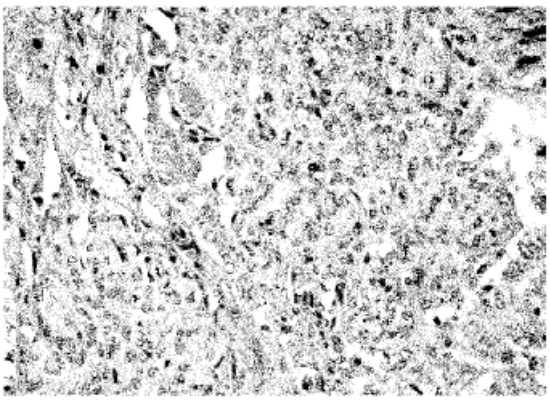


FIG. 89D

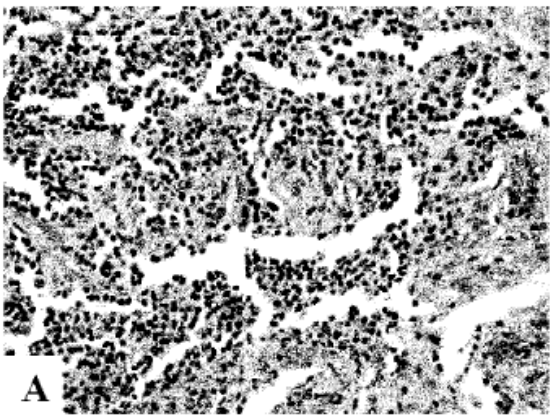


FIG. 90A

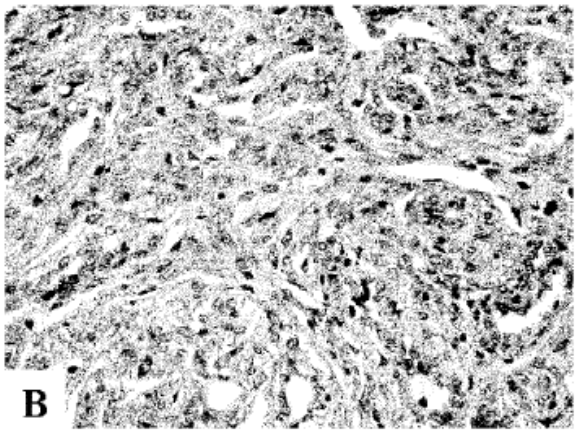


FIG. 90B

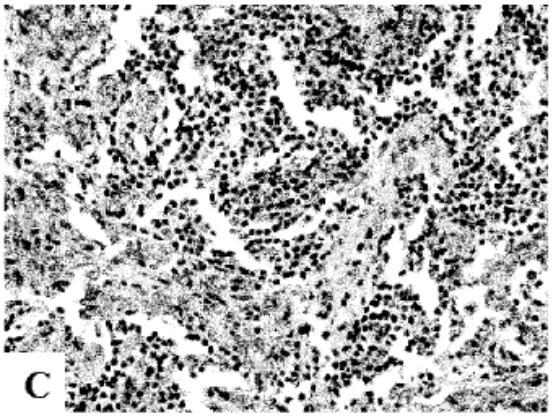


FIG. 90C

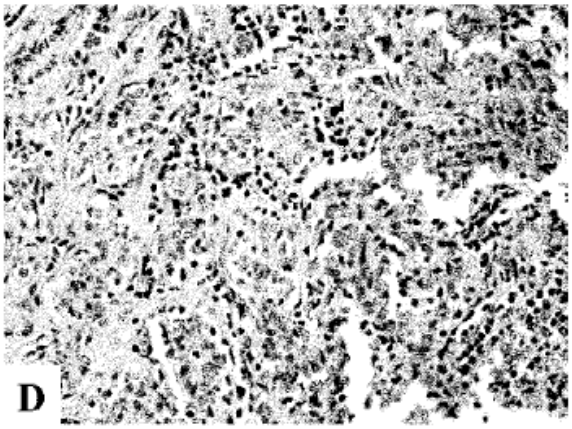


FIG. 90D

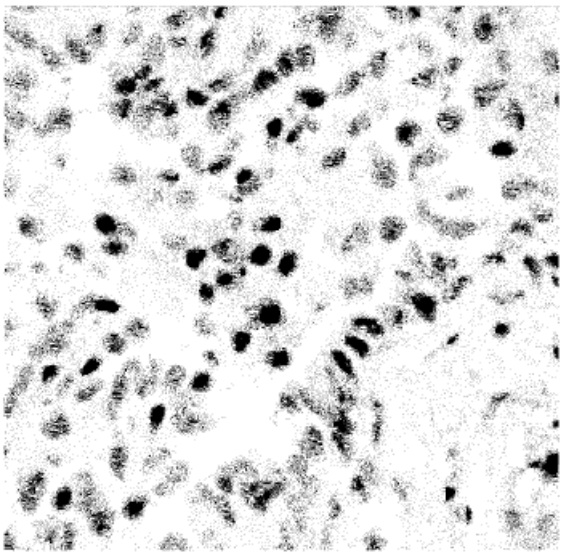


FIG. 91A

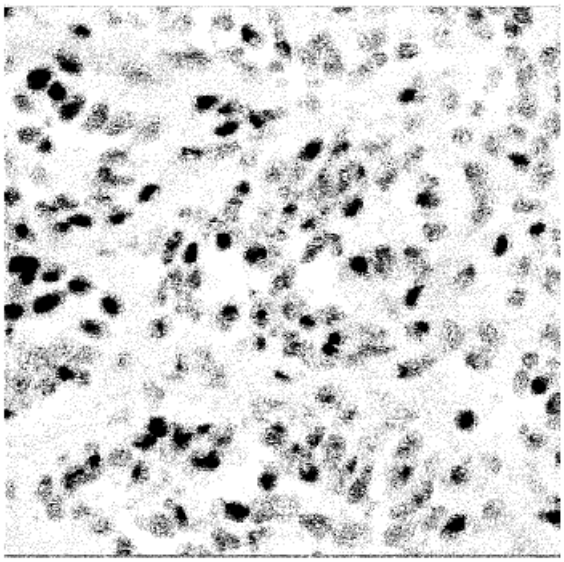


FIG. 91B

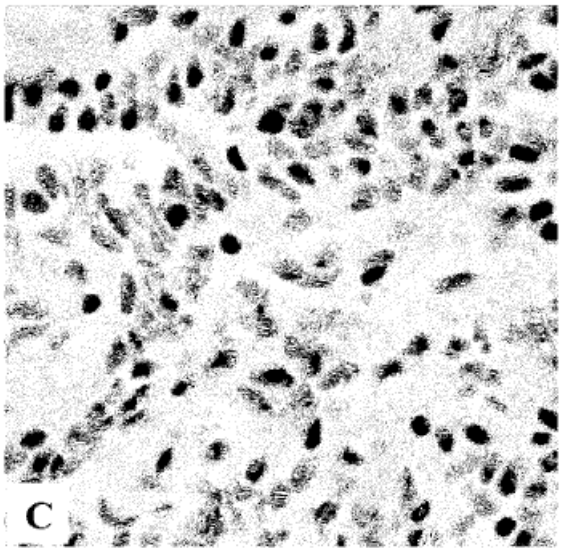


FIG. 91C

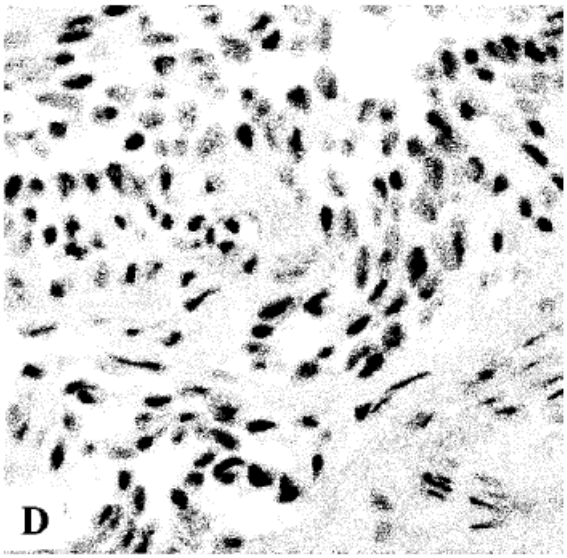


FIG. 91D

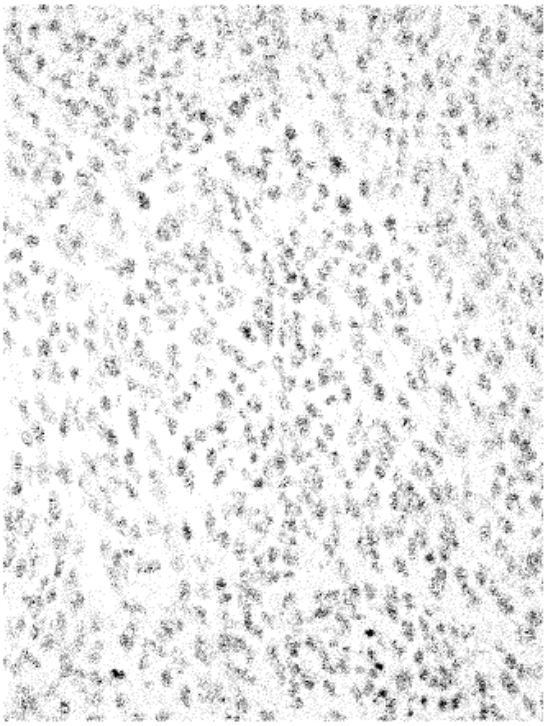


FIG. 92A

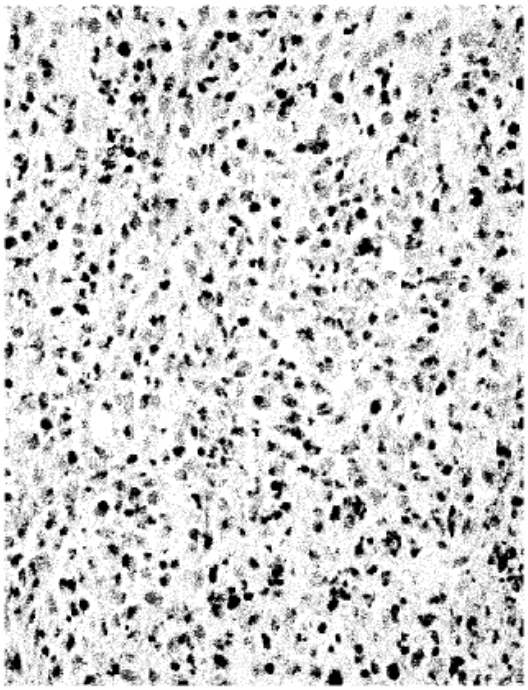


FIG. 92B

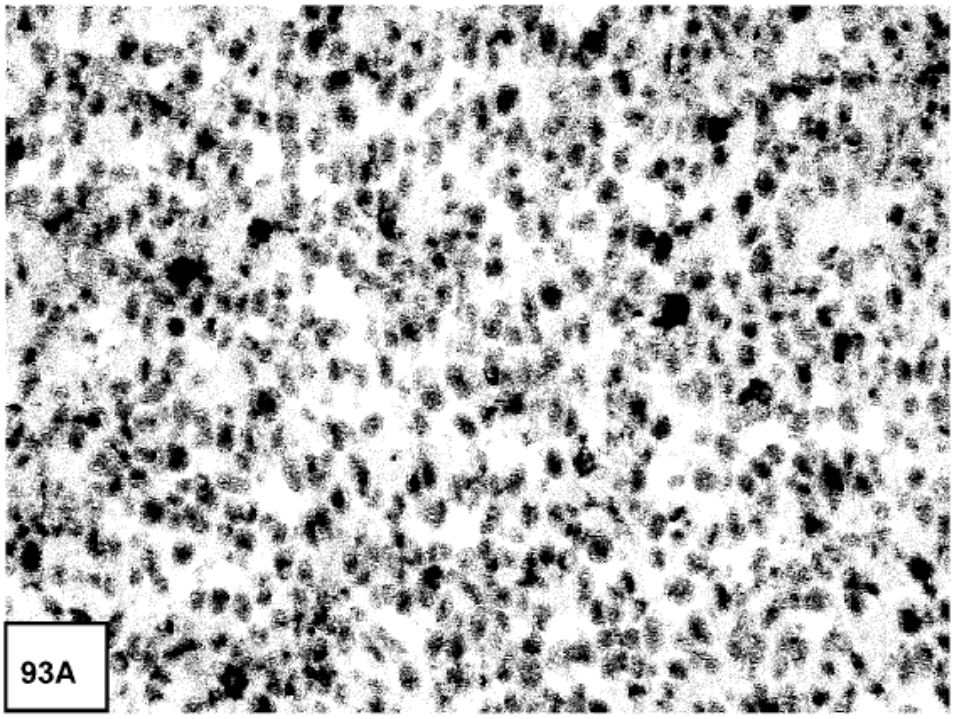


FIG. 93A

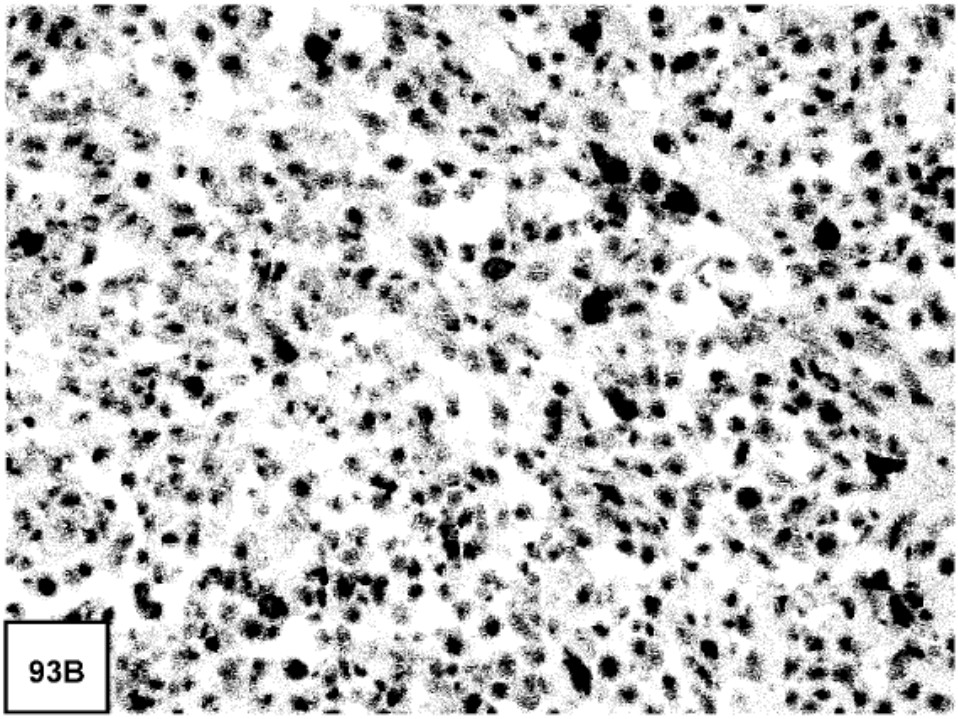


FIG. 93B