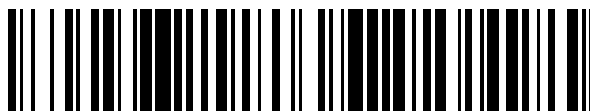


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 438 735**

51 Int. Cl.:

**C07K 14/08** (2006.01)

**A61K 39/12** (2006.01)

**A61K 39/00** (2006.01)

**A61K 38/19** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.07.1998 E 06113679 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 1787654**

54 Título: **Inmunización intralinfática para inducir respuestas de CTL efectores prolongadas**

30 Prioridad:

**10.07.1997 CA 2209815**

**10.12.1997 US 988320**

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

**20.01.2014**

73 Titular/es:

**MANKIND CORPORATION (100.0%)**

**28903 NORTH AVENUE PAINE**

**VALENCIA, CALIFORNIA 91355, US**

72 Inventor/es:

**KÜNDIG, THOMAS M. y**

**SIMARD, JOHN J.L.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 438 735 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Inmunización intralinfática para inducir respuestas de CTL efectores prolongadas

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere al uso de un antígeno peptídico o un ácido nucleico que codifica dicho antígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o de infecciones crónicas, comprendiendo dicho medicamento una composición que contienen antígenos fisiológicamente aceptable para la administración directamente al bazo, a un nódulo linfático o a un vaso linfático de un mamífero,

en el que dicho antígeno induce una respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y

10 en el que el antígeno se administra al mamífero a un nivel suficiente como para inducir la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y

en el que el nivel del antígeno en el sistema linfático del mamífero se mantiene a lo largo de un tiempo suficiente para sostener la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno.

**Antecedentes de la invención**

15 Los linfocitos T citotóxicos (CTL) son células blancas sanguíneas que se encuentran en la sangre, el bazo y la linfa. Los CTL tienen la capacidad de atacar y matar otras células del cuerpo de una manera muy específica. Cuando los CTL son estimulados por un antígeno específico, migran a través de los tejidos del cuerpo en una misión de "búsqueda y destrucción" de células que portan el antígeno específico. Tanto de origen vírico como asociado a un tumor, los CTL detectan el antígeno que está unido a complejos de histocompatibilidad mayor (MHC) sobre la superficie de células diana potenciales. Cuando los CTL han identificado el antígeno sobre la superficie celular, su función es asestar un golpe letal a la célula.

25 Aunque existen cientos de millones de CTL que residen en el bazo, cada CTL individual responde exclusivamente a un antígeno exclusivo y específico. Estos CTL individuales, denominados precursores de CTL (CTLp), sufren una división celular o proliferan tras la activación por un antígeno específico para producir células hijas precisamente con la misma especificidad de antígeno que la célula de origen. Esta proliferación aumenta el número total y, por tanto, la frecuencia, de CTLp específicos en el cuerpo. Una proporción de estos CTL recién generados, durante un breve tiempo, recirculan a través del cuerpo (denominados CTL efectores), y tienen la capacidad para identificar y destruir las células que portan el antígeno específico que reconocen. Un significativo conjunto de pruebas experimentales sugiere que los CTL específicos para antígenos tumorales pueden inhibir el crecimiento tumoral. Por desgracia, la mayoría de los tumores solo tienen una capacidad muy débil para estimular respuestas de CTL y no se ha podido inducir una respuesta de CTL y después mantenerla durante un periodo de tiempo suficiente para que inhiba, de forma continua, el crecimiento tumoral. Aunque se han realizado muchos intentos para aumentar directamente la capacidad de las células tumorales para estimular respuestas de CTL para eliminar tumores en pacientes, estos intentos han tenido un éxito limitado. Sin embargo, los avances técnicos a lo largo de los últimos diez años han permitido la identificación de antígenos peptídicos naturales que están presentes sobre células tumorales y que son reconocidos por CTL. Estas dianas de antígenos incluyen proteínas expresadas en una sobreabundancia significativa, proteínas embrionarias expresadas de modo anómalo, productos de proteínas procedentes de oncogenes mutados o genes supresores, o proteínas derivadas de virus que provocan cáncer presentes en células tumorales. El desafío ha sido encontrar una forma en la cual administrar un antígeno de modo que induzca una respuesta de CTL antitumoral y se mantenga a lo largo del tiempo. Aunque en la actualidad se han realizado muchos intentos para utilizar estos antígenos de modo clínico en una vacuna, los resultados han sido menos que satisfactorios.

Una explicación de por qué las terapias de CTL han sido en gran medida ineficaces para erradicar o controlar tumores en un entorno clínico incluye lo siguiente:

- (a) Los diseños de las vacunas no han sido adecuados para iniciar una fuerte respuesta de CTL;
- 45 (b) Las células tumorales pueden infrarregular moléculas de MHC, dando como resultado la pérdida de presentación de antígenos desde la superficie de las células, escapando con ello a la detección por CTL;
- (c) Después de la inducción, la recirculación de CTL efectores a través del cuerpo es muy transitoria;
- (d) Después de la recirculación, los CTL vuelven al bazo en donde residen en un estado no activo o de reposo, y un aumento en el número de CTLp que residen en el bazo no refleja una inmunidad de CTL activa;
- 50 (e) En el caso de tumores, el recrecimiento de células tumorales residuales después de la inmunización pasa indetectada por los CTLp que residen en el bazo en un estado "de reposo";
- (f) Debido a que las células presentadoras de antígenos (APC) que estimulan los CTL son establecidas como

objetivo para la destrucción por los mismos CTL que han activado, la respuesta de CTL es autolimitante, lo cual impide, bajo circunstancias normales, la estimulación continua para una respuesta de CTL de larga duración.

Se está descubriendo un repertorio creciente de antígenos asociados a tumores que son reconocidos por los CTL. Se ha sugerido una diversidad de técnicas para hacer que estos antígenos sean eficaces en vacunas de CTL. Estas incluyen la inmunización utilizando antígenos peptídicos sintéticos mezclados con un adyuvante inmunoestimulador, tal como la toxina bacteriana BCG; la inmunización con sistemas de péptidos antigénicos múltiples (MAPS); la inmunización con células presentadoras de antígenos "profesionales", que se aíslan a partir del paciente, se pulsan con un antígeno peptídico y se inoculan de nuevo al paciente como vacuna; la inmunización con péptidos diseñados para estimular poblaciones de células CTL y T auxiliares; la inmunización con virus o bacterias modificados para que expresen antígenos tumorales; y la inmunización con vectores de expresión polinucleotídicos (las denominadas vacunas de ADN). Por desgracia, ninguna de estas estrategias ha tenido un éxito total. Tal como se analizó anteriormente, la falta de efectos terapéuticos vigorosos con estas plataformas de vacunas refleja, al menos hasta cierto grado, los problemas asociados con la inducción de una respuesta inicial fuerte de CTL y el mantenimiento de una inmunidad de CTL "activa" en curso.

Los estudios de Glennly durante el primer cuarto de siglo han revelado que los compuestos de aluminio pueden potenciar la potencia de las vacunas de difteria. Esto supuso, en apariencia, la primera de una larga serie de observaciones que apoyan la teoría "depot" (liberación lenta) de la inmunización, que postula que el antígeno, que lentamente se introduce en los tejidos a lo largo de un tiempo largo, se correlaciona con la potencia antigénica de una vacuna. En la actualidad, este paradigma "depot" de antígenos constituye el telón de fondo intelectual de la mayoría de los programas de desarrollo de adyuvantes. De una forma o de otra, se pretende que los adyuvantes de tipo "depot" prolonguen el curso de la administración del antígeno, formando una lesión en el sitio de la inyección, o simplemente por la degradabilidad lenta del propio adyuvante que, mezclado con el antígeno específico, forma un "depot" en el sitio de la inyección. Una segunda función generalmente atribuida a los adyuvantes es su efecto inmunoestimulador, que parece activar al sistema inmunológico para que responda a la vacuna. Sin embargo, los adyuvantes son un arma de doble filo. Tienen toxicidades inherentes. Pero una característica de estas toxicidades es que se logra un efecto inmunoestimulador y/o "depot" deseado. Los efectos secundarios, tales como daños en los tejidos y reacción granulomatosa en el sitio de la inyección, fiebre y, en algunos casos, reacciones sistémicas, tales como síntomas de tipo síndrome de Reiter, uveítis y artritis, son algunos de los riesgos asociados con el uso de adyuvantes. En la actualidad, el único adyuvante aprobado por la FDA es el alumbre. Es relativamente seguro, pero tiene efectos secundarios, tales como eritema, nódulos subcutáneos, hipersensibilidad por contacto e inflamación granulomatosa. De manera más importante, el alumbre solo actúa para potenciar un número limitado de antígenos y, de modo muy predominante, estimula las respuestas de anticuerpos humorales, en lugar de una inmunidad de CTL. Así, hasta la fecha, los adyuvantes han demostrado ser componentes muy ineficaces para las vacunas dirigidas a inducir respuestas de CTL clínicamente pertinentes.

Recientes intentos para inducir respuestas de CTL utilizando células dendríticas u otras células presentadoras de antígenos, a pesar de ser incómodos, han demostrado ser algo prometedores. Nuevos sistemas de bacterias o virus recombinantes que portan genes para un antígeno específico son eficaces para inducir respuestas de CTL primarias. Los virus más eficaces, por ejemplo, que inducen fuertes respuestas de CTL son los que se replican agresivamente en el hospedante. Pero debido al riesgo de complicaciones graves o letales como resultado de la infección, los virus recombinantes utilizados en una vacuna del cáncer deben ser solo débilmente replicativos, o ser completamente deficientes en la replicación. Esta compensación entre virulencia y eficacia es, en la actualidad, un problema insoluble.

También se están desarrollando vacunas de ADN (o de polinucleótidos) para el objetivo de inducir inmunidad de CTL. De nuevo, el sistema tiene limitaciones intrínsecas que impiden su eficacia para inducir una inmunidad de CTL de larga duración. Las vacunas de ADN consisten en un plásmido, o una construcción genética similar, que expresa el antígeno de interés. La captación del sistema de plásmido por las células del cuerpo da como resultado la expresión del antígeno y la inducción de CTL. Sin embargo, cuando las células que expresan la construcción han tenido éxito para inducir CTL, ellas en sí mismas son dianas para la erradicación por los CTL. Por tanto, el efecto inductor de CTL de nuevo es transitorio. Además, las vacunas de polinucleótidos, hasta la fecha, tienen poca eficacia en términos de inducción de CTL.

Junto con las dificultades para lograr respuestas de CTL primarias y/o persistentes fuertes, en la actualidad existe una serie de grupos de ensayos clínicos que emplean inyecciones repetidas de vacunas del cáncer. Sin embargo, el uso de materiales antigénicamente complejos en la formulación de vacunas, tales como virus recombinantes, o los costes asociados con un tratamiento repetitivo que emplea APC cultivadas hacen que esta estrategia sea difícil. Por otra parte, la inmunización repetitiva con materiales antigénicamente complejos provoca que el sistema inmunológico elabore una respuesta de anticuerpos humoral, en oposición a una respuesta de CTL que, por otra parte, el empleo de un antígeno de CTL mínimo (tal como un péptido nomámero), que no provoca de modo eficaz una respuesta de anticuerpos, tampoco ha conseguido inducir una respuesta de CTL. Los intentos para desarrollar adyuvantes que potencien los aspectos inmunoestimuladores de antígenos de CTL mínimos han dado como resultado la producción de materiales (es decir, adyuvantes) que también inducen una respuesta inmunológica humoral competitiva, o que simplemente ofrecen un efecto estimulador de CTL pequeño.

5 También se ha sugerido que ciertas tecnologías de liberación controlada que emplean microesferas o liposomas con péptidos y antígenos de subunidades pudieran ser eficaces para potenciar la inmunogenicidad. Se ha sugerido que la combinación de liberación sostenida y efecto "depot" reduce la cantidad de antígeno necesaria y elimina las inyecciones de refuerzo. Sin embargo, la preparación de dichas composiciones es difícil e imprevisible, y las formulaciones de vacunas basadas en esta tecnología no se han traducido en tratamientos clínicos eficaces.

Como puede observarse a partir de lo anterior, no ha habido mucho éxito para desarrollar una vacuna de CTL que sea capaz de inducir una fuerte respuesta de CTL y después que mantenga esta respuesta a lo largo del tiempo. El desarrollo de una vacuna con estas capacidades es fundamental, antes de que pueda contemplarse una terapia antitumoral eficaz basada en la inmunidad de CTL.

## 10 **Objetos de la invención**

Un objeto de esta invención es proporcionar un método para inducir o sostener una respuesta inmunológica de CTL específica en un mamífero a lo largo del tiempo.

15 Otro objeto de esta invención es proporcionar un método para tratar un mamífero que tiene un tumor maligno o una enfermedad infecciosa mediante la inducción y el mantenimiento de un ataque inmunológico sobre el tumor maligno o la enfermedad infecciosa en el mamífero.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un artículo manufacturado útil para inducir y mantener una respuesta de CTL inmunológica específica en un mamífero a lo largo del tiempo.

20 Otro objeto de esta invención es proporcionar un artículo manufacturado útil para tratar un mamífero que tiene un tumor maligno o una enfermedad infecciosa, estando dicho artículo diseñado para inducir y mantener un ataque inmunológico sobre el tumor maligno o la enfermedad infecciosa en el mamífero.

Otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo portátil para la administración sostenida de un antígeno a un mamífero que tiene un tumor maligno o una enfermedad infecciosa, en el que el antígeno estimula el sistema inmunológico del mamífero para que ataque al tumor o a la enfermedad infecciosa, y el dispositivo se coloca en la parte exterior del mamífero.

25 Otro objeto de esta invención es proporcionar un dispositivo implantable para la administración sostenida de un antígeno a un mamífero que tiene un tumor maligno o una enfermedad infecciosa, en el que el antígeno estimula el sistema inmunológico del mamífero para que ataque al tumor o a la enfermedad infecciosa.

Otro objeto de esta invención es proporcionar composiciones de antígenos y recipientes para estas que son útiles en los métodos, los dispositivos y/o los artículos manufacturados de esta invención.

30 Otros objetos de esta invención pueden ser evidentes para los expertos en la técnica tras leer la siguiente memoria descriptiva y reivindicaciones.

## **Sumario de la invención**

El alcance de la presente invención es definido por las reivindicaciones, y cualquier información que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se proporciona solo como información.

35 La presente invención se refiere al uso de un antígeno peptídico o un ácido nucleico que codifica dicho antígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o de infecciones crónicas, comprendiendo dicho medicamento una composición que contienen antígenos fisiológicamente aceptable para la administración directamente al bazo, a un nódulo linfático o a un vaso linfático de un mamífero,

en el que dicho antígeno induce una respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y

40 en el que el antígeno se administra al mamífero a un nivel suficiente como para inducir la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y

en el que el nivel del antígeno en el sistema linfático del mamífero se mantiene a lo largo de un tiempo suficiente para sostener la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno.

45 En un aspecto de la descripción, se proporciona un método para inducir una respuesta de CTL inmunológica frente a un antígeno mediante la administración regular y sostenida del antígeno a un mamífero, de modo que el antígeno alcanza el sistema linfático. En particular, el antígeno se administra al mamífero a un nivel suficiente como para inducir una respuesta de CTL inmunológica en el mamífero, y el nivel del antígeno en el sistema linfático del mamífero se mantiene a lo largo de un tiempo suficiente para mantener la respuesta de CTL inmunológica. El antígeno se administra directamente al sistema linfático del mamífero, tal como al bazo, a un nódulo linfático o un vaso linfático.

50 También se describe un método para tratar un animal que tiene una enfermedad, o que está predispuesto a una

5 enfermedad, frente a la cual el sistema inmunológica del animal monta una respuesta mediada por células frente a un antígeno relacionado con la enfermedad para atacar a la enfermedad. En este aspecto de la descripción, un antígeno correspondiente a la enfermedad se administra al animal a un nivel suficiente como para inducir una mayor respuesta de CTL en el animal, que después se mantiene en el animal mediante la administración regular y sostenida del antígeno correspondiente a la enfermedad al animal durante un tiempo suficiente como para tratar la enfermedad. La administración regular y sostenida del antígeno se realiza de una manera que mantenga el nivel del antígeno en el sistema linfático del animal. Preferiblemente, la administración regular y sostenida se logra bombeando una composición fisiológicamente aceptable del antígeno desde un dispositivo mantenido en el exterior o implantado en el cuerpo del animal, de modo que el antígeno alcanza el sistema linfático del animal.

10 Opcionalmente, una citoquina capaz de potenciar la respuesta de CTL se administra y/o se mantiene junto con el antígeno. Las enfermedades tratadas de esta manera incluyen el cáncer y enfermedades patógenas.

15 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un artículo manufacturado para administrar un antígeno que induce una respuesta de CTL en un animal. En particular, el artículo comprende un depósito de una composición que contiene antígenos fisiológicamente aceptable que es capaz de inducir una respuesta de CTL en un animal; una bomba conectada al depósito para administrar la composición a una velocidad definida; una línea de transmisión para descargar la composición desde el depósito; y, opcionalmente, una línea de administración conectada a la línea de transmisión, teniendo dicha línea de administración un tamaño adecuado para colocarse en el animal y para la administración de la composición de una manera que alcance el sistema linfático del animal.

20 En otro aspecto de la descripción, se proporciona un proceso para preparar un sistema útil para inducir una respuesta de CTL sostenida en un animal que necesita dicha respuesta, que comprende colocar una composición que contiene antígenos fisiológicamente aceptable en un depósito que tiene una bomba para administrar la composición a una velocidad definida a través de una línea de transmisión al animal.

#### Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá a continuación con relación a los dibujos, en los que:

25 La figura 1 es una gráfica que muestra la lisis de células diana por CTL frente a la proporción efector/diana cuando el antígeno se administra como una sola dosis (círculos) y cuando el antígeno se administra mediante una bomba continua (triángulos).

30 La figura 2 (A y B) son gráficas que muestran la lisis de células diana por CTL frente a la proporción efector/diana cuando el antígeno se administra como una sola dosis (círculos), cuando el antígeno se administra mediante una bomba continua (triángulos) y un control negativo (cuadrados) a las (A) 36 horas y (B) 7 días.

La figura 2C es una gráfica que muestra el hinchamiento de la almohadilla de la pata frente al tiempo cuando el antígeno se administra como una sola dosis (círculos) y cuando el antígeno se administra mediante una bomba continua (triángulos).

35 La figura 3 es una gráfica que muestra la lisis de células diana por CTL frente a la dosis del antígeno peptídico cuando el antígeno se administra por vía subcutánea, intravenosa e intraesplénica.

La figura 4 es una gráfica de barras que muestra la captación de timidina tritiada en células CTL inducida por el antígeno introducido por vía intravenosa, intraesplénica y subcutánea.

La figura 5 es un dibujo esquemático del sistema linfático de un ser humano.

#### Descripción detallada de la invención

40 El alcance de la presente invención es definido por las reivindicaciones, y cualquier información que no se encuentre dentro de las reivindicaciones se proporciona solo como información.

#### Método de tratamiento

45 Un aspecto de esta descripción es un método para inducir o sostener una respuesta inmunológica específica (es decir, una respuesta de CTL) en un animal que tiene una enfermedad (o una predisposición a una enfermedad), en el que el sistema inmunológico del animal puede atacar a la enfermedad con una respuesta de CTL natural. La respuesta y la enfermedad se analizan con mayor detalle a continuación. El método tiene un valor concreto para tratar un animal que tiene un tumor maligno para inhibir el crecimiento del tumor o para tratar una enfermedad infecciosa crónica, tal como hepatitis o SIDA.

50 El método, junto con otros aspectos de la invención, es útil en un animal que tiene un sistema inmunológico que incluye un sistema linfático. Esto incluye, en general, a los vertebrados, de modo específico a los mamíferos y en particular a los seres humanos. Así, esta invención será útil para tratar seres humanos de todas las edades, así como para tratar animales, es decir, en usos veterinarios. La invención puede utilizarse para tratar ganado, tal como ganado vacuno, ovejas, cerdos, cabras y similares, o para tratar mascotas domésticas, tales como perros, gatos,

conejos, hámsters, ratones, ratas y similares. El uso principal será para tratar seres humanos que necesitan contar con una respuesta inmunológica específica sostenida para el tratamiento de una enfermedad, tal como el cáncer o infecciones crónicas.

5 Un aspecto clave de esta invención es la administración de un antígeno apropiado al sistema linfático del animal que se está tratando y el mantenimiento de la administración a lo largo del tiempo. Esto se base, en parte, en la observación de que una inducción fuerte y una respuesta de CTL sostenida requiere una estimulación antigénica en desarrollo del sistema linfático. En un ser humano, el sistema linfático incluye la linfa, los linfocitos, los vasos linfáticos, los nódulos linfáticos, las amígdalas, el bazo, la glándula del timo y la médula ósea. El sistema linfático realiza tres funciones básicas. En primer lugar, ayuda a mantener el equilibrio de fluidos en los tejidos. 10 Aproximadamente 30 l de fluidos basan desde los capilares sanguíneos hacia los espacios intersticiales a diario, mientras que solo 27 l pasan de los espacios intersticiales de nuevo hacia los capilares sanguíneos. Si estos 3 l extra de fluido intersticial se quedaran en los espacios intersticiales se produciría un edema, provocando daños en los tejidos y, en último término, la muerte. Estos 3 l de fluidos (por ejemplo, linfa) entran en los capilares linfáticos, después pasan a través de los vasos linfáticos para volver a la sangre. La linfa tiene una composición similar al plasma. Además de agua, la linfa contiene solutos derivados de dos fuentes: (1) sustancias en el plasma, tales como 15 iones, nutrientes, gases y algunas proteínas, que pasan desde los capilares sanguíneos hacia los espacios intersticiales para formar parte de la linfa; y (2) sustancias derivadas de células dentro de los tejidos, tales como hormonas, enzimas y productos de desecho, que también se encuentran en la linfa.

20 La segunda función básica del sistema linfático es absorber las grasas y otras sustancias desde el tracto digestivo. En el revestimiento del intestino delgado aparecen vasos linfáticos especiales, denominados lacteales. Las grasas entran en los lacteales y pasan a través de los vasos linfáticos hacia la circulación venosa. La linfa que pasa a través de estos capilares tiene un aspecto lechoso debido a su contenido en grasas, y se denomina quilo.

25 La tercera función básica del sistema linfático es actuar como parte del sistema de defensa del cuerpo. Los nódulos linfáticos filtran la linfa y el bazo filtra la sangre, eliminando los microorganismos y otras sustancias extrañas. Esta tercera función es la función más importante para esta invención, porque el antígeno debe administrarse al sistema linfático a un nivel suficiente como para provocar la respuesta inmunológica específica y deseada en el animal. La figura 5 es una representación esquemática del sistema linfático de un ser humano que muestra los principales vasos y órganos linfáticos.

30 Tal como se mencionó anteriormente en la presente, la presente descripción se refiere a un método para inducir o sostener una respuesta inmunológica específica (en particular, una respuesta de CTL) frente a un antígeno en un animal a lo largo del tiempo. El método comprende administrar el antígeno al animal de una manera que se administra el antígeno al sistema linfático de un animal para mantener la respuesta deseada a lo largo del tiempo. En general, esto se realiza estableciendo un mecanismo para transferir un antígeno desde un depósito hacia el sistema linfático del animal de una manera regular a lo largo del tiempo. El antígeno puede administrarse mediante 35 una diversidad de métodos que se dirigen a la presentación intralinfática, que incluyen la inyección directa en el sistema linfático mediante un vehículo de transporte de antígenos que se implanta, preferiblemente en un órgano linfático o cerca de este, o mediante un vehículo de transporte de antígenos que está en el exterior del animal pero que contiene un medio (por ejemplo, una aguja o catéter) para administrar el antígeno hacia el sistema linfático. Mediante este método se pueden evitar múltiples inyecciones continuas y también se puede evitar el uso de células presentadoras de antígenos profesionales en la composición contenida en el depósito.

40 El uso de esta invención puede contemplarse como que induce una respuesta inmunológica de CTL proporcionando altas concentraciones locales continuas del antígeno que, de otra forma, sería rápidamente eliminado y degradado del cuerpo después de una inyección en embolada. La activación potente de células T CD8+ requiere una señalización a través del receptor de células T (TCR) de una manera que depende de factores cuantitativos y cualitativos. Los factores cuantitativos se refieren al número de TCR captados por complejos de péptido-MHC. Las consideraciones cualitativas incluyen la duración de la captación del TCR por los complejos de péptido-MHC, con complejos de péptido-MHC específicos. Una administración regular y sostenida del antígeno permite establecer las condiciones óptimas para inducir células T CD8+.

45 El antígeno se administra al animal de modo que el antígeno está presente en el sistema linfático del animal de forma sostenida a lo largo de un periodo de tiempo. Es decir, se administra de tal forma que la presencia del antígeno se mantiene a lo largo de este periodo de tiempo en el sistema linfático del animal. Así, el antígeno se administra al animal de modo regular, es decir, el antígeno se administra de modo regular sin interrupción significativa a lo largo del periodo de tiempo. Esta administración regular se logra mediante la administración constante del antígeno a niveles bajos directamente hacia el sistema linfático utilizando un dispositivo externo o un dispositivo implantable, tal como se analizó anteriormente en la presente. Como alternativa, el antígeno puede administrarse a mayores niveles al animal mediante una inyección subcutánea con absorción indirecta o equilibrio con el sistema linfático. La administración de modo regular pretende incluir la administración intermitente (parando y transmitiendo a intervalos), así como la administración continua (transmisión sin interrupción). En la administración intermitente, las veces que la transmisión se detiene no serán suficientes como para reducir el nivel del antígeno en 50 el sistema linfático del animal de modo que se elimine la respuesta inmunológica específica deseada. Así, el

antígeno puede administrarse en pulsos o dosis pequeñas a lo largo del tiempo.

Preferiblemente, la administración sostenida se logra colocando un medio de administración de modo que el animal que se está tratando no tenga que recibir múltiples inyecciones del antígeno, sino que solo sufra una inserción del medio para la administración, por ejemplo, una inserción de un catéter o aguja para la infusión de una composición que contiene antígenos adecuada o la implantación quirúrgica de un dispositivo implantable que libere una composición que contiene antígenos apropiada de modo sostenido.

El periodo de tiempo a lo largo del cual el antígeno es liberado será un tiempo suficiente como para inducir y mantener la respuesta inmunológica específica deseada, por ejemplo, para mantener una respuesta de CTL, y en el caso de un animal con un tumor o una infección, a un nivel suficiente como para estimular al sistema inmunológico para que ataque al tumor e inhiba su crecimiento o para que ataque a la infección. En general, este periodo de tiempo puede variar desde unos pocos días, por ejemplo, una semana, hasta un año o más. Preferiblemente, el tratamiento, es decir, la administración sostenida del antígeno, se extenderá durante al menos siete días y no más de seis meses. Se ha descubierto que la respuesta de CTL se induce mediante la administración durante al menos siete días. Para determinar el periodo de tiempo, el médico encargado realizará una evaluación, es decir, la gravedad del trastorno, la resistencia del paciente, la respuesta antigénica (por ejemplo, el nivel de células T CD8+ mensurable en el sistema del paciente), la presencia de efectos tóxicos, y otros factores conocidos por los expertos en la técnica. En último término, el tiempo para la administración sostenida en un paciente con cáncer será el necesario para una mejora en el paciente, tal como se pone de manifiesto mediante la reducción en el tamaño del tumor, la velocidad de crecimiento del tumor y/o la mejora en la salud global del paciente que se está tratando. Para el tratamiento de enfermedades infecciosas, el tratamiento continúa hasta que la salud del paciente mejora lo suficiente como para interrumpir el tratamiento.

La base inmunológica subyacente para la utilidad de esta invención surge de ciertas consideraciones inmunológicas. El sistema inmunológico ha evolucionado para proteger al hospedante de una infección microbiana. Las células T CD4+, junto con las células B, son los componentes principales del brazo efector humoral del sistema inmunológico, que es crucial para eliminar patógenos extracelulares o toxinas. Por contraste, el brazo de células T CD8+ del sistema inmunológico es principalmente responsable de eliminar patógenos intracelulares, es decir, de modo más importantes, virus, a través de la liberación de citoquinas o mediante una actividad citotóxica. En la actualidad está surgiendo la cuestión de que estas "células asesinas" más eficaces del sistema inmunológico podría servir mejor como células efectoras primarias en la inmunoterapia tumoral. Un objeto de esta invención es montar una respuesta de CTL específica de enfermedad (respuesta de células T CD8+) contra la enfermedad y mantenerla a lo largo del tiempo, por ejemplo, una respuesta de CTL específica de tumor o específica microbiana.

Las células T CD8+ reconocen oligopéptidos antigénicos presentados sobre moléculas de HLA de clase I de células diana, por ejemplo, células tumorales. Las secuencias de muchos péptidos de antígenos específicos de patógenos y tumores presentados por HLA-A1 y HLA-A2 se han caracterizado recientemente. Estos péptidos pueden utilizarse en esta invención para inducir, por ejemplo, una respuesta de células T CD8+ específica de melanoma. Estos péptidos se analizan a continuación en la presente.

Por contraste con una infección vírica, los oligopéptidos que se unen a la clase I muestran solo una inmunogenicidad baja. La mayoría de los virus inducen un pico de respuestas de células T CD8+ aproximadamente 7-10 días después de la propagación sistémica. Esta invención pretende potenciar la inmunogenicidad de oligopéptidos de unión a la clase I mediante la liberación regular y sostenida del péptido hacia el sistema linfático y la liberación continuada hacia el sistema linfático.

Por contraste con la memoria de células B mediada por anticuerpos, que es de larga duración, la memoria de células T parece ser de corta duración o inexistente. Según esta invención, el mantenimiento de la memoria de células T funcional depende de la persistencia del antígeno mediante la administración regular y continua del antígeno deseado. Habiendo realizado esta invención y contemplando conceptos pasados que podrían apoyar esta base subyacente, algunas pruebas incluyen la observación de que la hipersensibilidad de tipo retrasado (DTH) del tipo de la tuberculina (el único ensayo funcional para la memoria de células T en seres humanos) puede provocarse solo en una enfermedad granulomatosa, tal como tuberculosis (ensayo de tuberculina), lepra (ensayo de lepromina), brucelosis (ensayo de brucelina), sarcoidosis (ensayo de Kveim), histoplasmosis (ensayo de histoplasmina), etc., pero no puede establecerse un ensayo de este tipo para una enfermedad infecciosa no granulomatosa. Un factor que todas las enfermedades granulomatosas tienen en común es que el antígeno persiste dentro del granuloma, y las células presentadoras de antígenos pueden utilizar este depósito para reestimar continuamente a células T específicas en órganos linfoides. En modelos de ratón (véase el ejemplo 3) se ha demostrado que el mantenimiento de la memoria de células T CD8+ funcionales es estrictamente dependiente de una reestimulación antigénica continua.

Para determinar si se obtiene una respuesta de CTL en un animal que se está tratando según esta invención, se mide el nivel de células CD8+ (es decir, CTL) presente en la sangre o en órganos linfáticos, tales como el bazo o los nódulos linfáticos. Esta determinación se realiza midiendo primero el nivel de células CD8+ antes de utilizar esta invención y midiendo el nivel durante el tratamiento, por ejemplo, a los 7, 10, 20, 40 días, etc. El nivel o potencia de

la respuesta de CD8+ (CTL) puede evaluarse *in vivo* o *in vitro*. En seres humanos, hasta la fecha solo existe un ensayo *in vivo* para medir las respuestas de células T CD8+, que es un ensayo de piel. En este ensayo de piel, péptidos de unión a HLA de clase I se inyectan por vía intradérmica (tal como se describe en Jager, E. *et al.*, Granulocyte-macrophage-colony-stimulating Factor Enhances Immune Responses To Melanoma-associated Peptides *in vivo*, *Int. J. Cancer*, 67, 54-62 (1996)). Si está presente una respuesta de CTL, estas células reconocerán y atacarán a las células dérmicas pulsadas con el péptido, provocando una reacción inflamatoria local a través de la liberación de citoquinas o un mecanismo citotóxico (Kündig, T.M., Althage, A., Hengartner, H. y Zinkemagel, R.M., A skin test to assess CD8+ cytotoxic T cell activity, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:7757-7776 (1992)). Esta reacción inflamatoria puede cuantificarse midiendo el diámetro de la erupción local de la piel y/o midiendo el diámetro del infiltrado (es decir, la reacción de hinchamiento). Como alternativa a la inyección del péptido libre soluble, el péptido de unión a HLA de clase I también puede inyectarse de modo intradérmico en una forma unida, por ejemplo, unida a células dendríticas extracorporalmente derivadas. En otros mamíferos existen otros ensayos *in vivo*, aunque aún experimentales, para evaluar las respuestas de células T CD8+. Por ejemplo, en un modelo de ratón, las respuestas de células T CD8+ pueden medirse mediante una infección de exposición con un virus recombinante de vaccinia que expresa el péptido utilizado para la inmunización. Mientras que los ratones no expuestos sucumben a la infección con el virus recombinante de vaccinia, los ratones con inmunidad de células T CD8+ preexistente contra el epitopo del péptido expresado por el virus recombinante de vaccinia son inmunes a la reinfección. El nivel de inmunidad a la reinfección puede cuantificarse como el factor de reducción de la titulación del virus de vaccinia recuperado de los órganos del ratón después de la infección de exposición (Bachmann, M.F. y Kundig, T.M., *In vitro* vs. *in vivo* assays for the assessment of T- and B- cell function, *Curr. Opin. Immunol.*, 6, 320-326 (1994)). Por ejemplo, 5 días después de la infección de exposición, una titulación típica del virus recombinante de vaccinia recuperado del ovario de un ratón sería de aproximadamente  $10^7$  pfu por ovario, mientras que la titulación del virus recombinante de vaccinia en un ratón con una respuesta de células T CD8+ preexistente contra el producto del gen recombinante sería, por ejemplo, de aproximadamente  $10^3$  pfu por ovario. Esta reducción en 10.000 veces en la titulación del virus refleja una actividad de células T CD8+ preexistente biológicamente significativa contra el producto del gen recombinante.

El nivel de respuestas de células T CD8+ también puede cuantificarse *in vitro*, calculando el número de células T CD8+ específicas para el péptido antigénico en cuestión. En un mamífero no expuesto, la denominada "frecuencia", es decir, el número de células T CD8+ específicas dividido entre el número de células blancas sanguíneas no específicas, es menor que  $10^{-6}$ . Después de una inmunización satisfactoria, la frecuencia aumenta debido a la proliferación de células T específicas. Durante una infección vírica aguda, por ejemplo, la frecuencia de células T CD8+ específicas puede aumentar hasta  $10^{-2}$ . Después, tras la eliminación del virus, la frecuencia de células T CD8+ específicas habitualmente cae hasta un nivel de "memoria" de aproximadamente  $10^{-4}$ . Así, la respuesta de células T CD8+ específicas puede cuantificarse midiendo la frecuencia de células T CD8+ específicas. Cuanto mayor sea la frecuencia, más fuerte será la respuesta. Los ensayos clásicos utilizados para medir la frecuencia de células T CD8+ específicas se basan en las técnicas de cultivo de células de dilución limitante, según se describe en detalle en Kündig, T.M. *et al.* (On the role of antigen in maintaining cytotoxic T cell memory, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93, 9716-9723 (1996)). Una nueva estrategia para calcular la frecuencia de células T CD8+ específicas es construir moléculas MHC (para su uso en ratones) o HLA (para su uso en seres humanos) de clase I solubles con un péptido unido a su surco, de modo que los receptores de células T específicos se unieran a estos complejos. Estos complejos pueden marcarse para la detección, por ejemplo, con una sustancia fluorescente, permitiendo la detección mediante una citometría de flujo.

Un procedimiento actual para hacer que los péptidos sean inmunogénicos es inyectarlos en un contexto con "el adyuvante más potente de la naturaleza", es decir, células presentadoras de antígenos profesionales (APC), tales como células dendríticas (DC) (Steinmann, R.M., The dendritic cells system and its role in immunogenicity, *Annual Review of Immunology*, 9, 271-296 (1991)). Las DC son las APC más potentes del sistema inmunológico. Ahora pueden cultivarse *in vitro* añadiendo el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos (GM-CSF) y el factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-alfa) o interleuquina-4 (IL-4) a progenitores aislados de la sangre de pacientes o ratones (Inaba, K. *et al.*, Identification of proliferating dendritic cell precursors in mouse blood, *Journal of Experimental Medicine*, 175, 1157-1167 (1992)). Entonces puede pulsarse un gran número de DC con péptidos de antígenos específicos de tumor y volverse a inyectar al paciente, en donde migran hacia órganos linfáticos para inducir respuestas de células T (Young, J.W. e Inaba, K., Dendritic Cells As Adjuvants For Class I Major Histocompatibility Complex-restricted Antitumor Immunity, *Journal of Experimental Medicine*, 183, 7-11 (1996)). Un objeto de esta invención es evitar el procedimiento largo y trabajoso de cultivar DC después del aislamiento de progenitores de DC y administrar el antígeno al sistema linfático sin APC, tales como DC. El uso de esta invención, es decir, la administración regular y sostenida del antígeno hacia un órgano linfático, permite unas concentraciones locales suficientemente altas del antígeno dentro del órgano linfático, de modo que puedan cargarse células presentadoras de antígenos profesionales, por ejemplo, células dendríticas, con el péptido *in vivo*. Esto puede considerarse como un método para cargar células presentadoras de antígenos (células dendríticas) *in vivo* para inducir una respuesta de CTL.

El uso de la presente invención es claramente ventajoso frente a los métodos de la técnica anterior para inducir una respuesta de CTL contra un tumor o un virus. Por ejemplo, la presente invención no requiere inmunizaciones repetitivas para conseguir una inmunoterapia antitumoral prolongada. La administración sostenida del antígeno mantiene la respuesta de CTL que, en último término, puede dar como resultado una postura agresiva prolongada



de CTL contra las células tumorales, una erradicación más a fondo, y una protección contra la recurrencia durante el tratamiento con vacunas. En ausencia del antígeno, los CTL que han sufrido una activación primaria pronto cesan de recircular a través del cuerpo, y en poco tiempo encuentran su camino hacia el bazo en donde se convierten en quiescentes. Puesto que los CTL deben asestar un golpe letal inmediatamente, su residencia en el bazo impide un papel activo en la protección contra infecciones o crecimiento tumoral en sitios distantes del cuerpo. La liberación controlada del antígeno reconocido por CTL en esta invención evita este resultado, puesto que se mantiene la administración del antígeno. La administración de antígenos mediante liberación sostenida al sistema linfático de esta invención resuelve dos problemas importantes: proporciona una estimulación de CTL potente que se produce en el medio del órgano linfoide, y mantiene la estimulación que es necesaria para mantener CTL activos, citotóxicos y en recirculación a través del cuerpo.

Otra mejora fundamental del presente uso frente a la técnica anterior es que facilita el uso de antígenos peptídicos inherentemente no inmunogénicos para la estimulación de CTL sin el uso combinado de adyuvantes convencionales. Esto es muy beneficioso, puesto que la mayoría de los adyuvantes experimentales son tóxicos y no muy adecuados para su uso en seres humanos. Además, los adyuvantes estimulan la respuesta inmunológica humoral de tipo TH2 que afecta negativamente a la respuesta de CTL. Además, puesto que no son necesarios adyuvantes convencionales, solo se requiere el epitopo antigénico mínimo en la formulación para una respuesta de CTL.

Otra ventaja del uso de la presente invención, cuando incluye el uso de sistemas de administración mecánica, es que la administración del antígeno puede detenerse si se observa cualquier efecto inmunológico adverso. Por ejemplo, en vacunas contra el melanoma, se han inducido CTL para que solo ataquen a los melanocitos malignos pero también atacan a tejidos sanos, provocando vitiligo. La capacidad para interrumpir una vacuna de CTL en cualquier momento es un avance significativo en la seguridad de las vacunas. Los péptidos tienen una semivida corta debido al catabolismo en el hígado. Por tanto, el efecto de estimulación disminuye poco después de interrumpir la administración.

Tal como se indicó anteriormente, el uso de esta invención tiene dos partes: (1) la inducción de una mayor respuesta de CTL, y (2) el mantenimiento de la respuesta. La inducción y el mantenimiento pueden realizarse utilizando el mismo dispositivo, tal como se ha analizado anteriormente en la presente, o la inducción puede realizarse por separado, por ejemplo, mediante una inyección separada de un antígeno, y después continuar con la administración sostenida del antígeno a lo largo del tiempo para mantener la respuesta.

### 30 Enfermedades tratadas según la invención

En general, esta invención es útil para tratar un animal que padece (o está predispuesto a padecer) cualquier enfermedad frente a la cual el sistema inmunológico del animal monta una respuesta mediada por células contra un antígeno relacionado con la enfermedad para atacar la enfermedad. Así, el tipo de enfermedad puede ser un tumor maligno o una enfermedad infecciosa crónica provocada por una bacteria, un virus, un protozoo, un helminto u otro patógeno microbiano que entre dentro de las células y sea atacado, es decir, por los linfocitos T citotóxicos. Además, la invención es útil para tratar un animal que puede estar en riesgo de desarrollar dichas enfermedades.

#### 35 Tumores malignos

En un animal maduro, normalmente se mantiene un equilibrio entre la renovación celular y la muerte celular en la mayoría de los órganos y tejidos. Los diversos tipos de células maduras en el cuerpo tienen un tiempo de vida concreto; a medida que estas células mueren, son generadas nuevas células mediante la proliferación y la diferenciación de diversos tipos de células precursoras. Bajo circunstancias normales, la producción de nuevas células se regula de modo que el número de cualquier tipo concreto de célula permanece constante. Sin embargo, a veces surgen células que ya no responden a los mecanismos de crecimiento-control normales. Estas células producen clones de células que pueden expandirse hasta un tamaño considerable, produciendo un *tumor* o *neoplasma*. Un tumor que no es capaz de un crecimiento indefinido y que no invade al tejido sano circundante de forma extensa es *benigno*. Un tumor que sigue creciendo y que se hace poco a poco invasivo es *maligno*; el término *cáncer* se refiere específicamente a un tumor maligno. Además de un crecimiento incontrolado, los tumores malignos muestran *metástasis*; en este proceso, pequeños grupos de células cancerosas se sueltan de un tumor, invaden la sangre o los vasos linfáticos, y son transportados a otros tejidos, en donde continúan proliferando. De esta forma, un tumor primario en un sitio puede dar lugar a un tumor secundario en otro sitio. Los métodos, dispositivos y artículos manufacturados analizados en la presente son útiles para tratar animales que tienen tumores malignos.

Los tumores malignos tratados según esta invención se clasifican según la invención se clasifican según el origen embrionario del tejido a partir del cual se deriva el tumor. Los *carcinomas* son tumores que surgen de tejidos endodérmicos o ectodérmicos, tales como la piel o el revestimiento epitelial de glándulas y órganos internos. Un melanoma es un tipo de carcinoma de la piel para el cual esta invención es particularmente útil. Los *sarcomas*, que surgen con menos frecuencia, se derivan de tejidos conectivos mesodérmicos, tales como hueso, grasa y cartílago. Las *leucemias* y los *linfomas* son tumores malignos de células hematopoyéticas de la médula ósea. Las leucemias proliferan como células individuales, mientras que los linfomas tienden a crecer como masas tumorales. Los tumores

5 malignos pueden surgir en numerosos órganos o tejidos del cuerpo para establecer un cáncer. Los tipos de cáncer que pueden ser tratados según esta invención incluyen los siguientes: vejiga, cerebro, mama, cervical, colorrectal, esofágico, riñón, hígado, pulmón, nasofaríngeo, pancreático, próstata, piel, estómago, uterino y similares. La presente invención no se limita al tratamiento de un tumor o una enfermedad infecciosa existente, sino que también puede utilizarse para prevenir o disminuir el riesgo de desarrollar estas enfermedades en un individuo, es decir, para un uso profiláctico. Los candidatos potenciales para la vacunación profiláctica incluyen individuos con un alto riesgo de desarrollar cáncer, es decir, con una historia personal o tumoral de ciertos tipos de cáncer.

10 La incidencia del cáncer de piel ha aumentado sustancialmente a lo largo de las últimas décadas. El análisis del curso de la vida indica que aproximadamente 1/1500 de seres humanos nacidos en 1935, 1/600 de los nacidos en 1960, 1/100 de los nacidos en 1990 y 1/75 previstos de los nacidos en el año 2000 tendrán melanoma en el curso de su vida. La excisión quirúrgica normalmente cura el melanoma. Sin embargo, incluso las lesiones que parecen pequeñas ya pueden haber metastatizado en el momento del diagnóstico. La prognosis del melanoma metastatizado es muy mala y se correlaciona con el espesor del tumor primario y con su localización.

15 El tratamiento actual del melanoma maligno se dirige a la eliminación quirúrgica del tumor primario. Si están presentes metástasis, también se emplean quimioterapia y modificadores de la respuesta biológica. Sin embargo, los pacientes con melanoma maligno de estadio IV casi siempre son incurables y los tratamientos son paliativos. Los pacientes con melanoma maligno de estadio IV tienen un tiempo de supervivencia medio de aproximadamente un año y solo 10% de probabilidad de supervivencia a largo plazo. En la actualidad, no existe una terapia estándar generalmente aceptada para el melanoma metastático. Las tasas de respuesta objetiva a una mono- o politerapia son bajas en comparación con otros tumores, alcanzando no más del 15-35%. Parece que no es posible lograr un mejor resultado del tratamiento para el melanoma maligno de estadio IV mediante combinaciones quimioterapéuticas o mediante dosis crecientes hasta unos niveles en los que un trasplante de médula ósea autólogo se hace necesario. El uso de esta invención es útil para tratar el melanoma maligno, incluso de estadio IV.

#### Enfermedades infecciosas

25 Las enfermedades infecciosas, que han infestado a las poblaciones animales (en particular, los seres humanos) a lo largo de la historia, aún provocan millones de muertes anuales. Las enfermedades infecciosas que pueden ser tratadas utilizando esta invención incluyen las provocadas por patógenos, tales como bacterias, virus, protozoos, helmintos y similares. Estas enfermedades incluyen enfermedades crónicas, tales como infecciones respiratorias agudas, enfermedades diarreicas, tuberculosis, malaria, hepatitis (virus de la hepatitis A, B, C, D, E, F), sarampión, mononucleosis (virus de Epstein-Barr), tos ferina (pertussis), SIDA (virus de la inmunodeficiencia humana 1 y 2), rabia, fiebre amarilla y similares. Otras enfermedades provocadas por el virus del papiloma humano o diversas cepas de virus pueden ser tratadas mediante este método.

35 En algunos casos, el mamífero, en particular el ser humano, puede tratarse de modo profiláctico, tal como cuando puede haber un riesgo de desarrollar una enfermedad. Un individuo que viaja o que vive en un área de una enfermedad infecciosa endémica puede considerarse en riesgo y ser un candidato para la vacunación profiláctica contra el agente infeccioso concreto. Por ejemplo, la respuesta de CTL puede ser inducida en un ser humano que vaya a entrar en un área malárica y/o cuando está en el área malárica utilizando un antígeno específico de la malaria que induce CTL para disminuir el riesgo de desarrollar malaria. El tratamiento preventivo puede aplicarse a cualquier enfermedad, incluyendo las listadas anteriormente, en la que exista una relación conocida entre la enfermedad concreta y un factor de riesgo particular, tal como la localización geográfica o un entorno laboral.

#### Antígenos útiles en la invención

45 Un antígeno útil en esta invención es un antígeno que estimula al sistema inmunológico de un mamífero que tiene un tumor maligno o una enfermedad infecciosa para que ataque al tumor e inhiba su crecimiento o para que destruya el patógeno que provoca la enfermedad. Así, el antígeno utilizado en la invención se corresponde con la enfermedad específica que se encuentra en el animal que se va a tratar. A este respecto, el antígeno puede inducir una respuesta CTL (también denominada respuesta inmunológica mediada por células), es decir, una reacción citotóxica realizada por el sistema inmunológico que produce la lisis de las células diana (por ejemplo, las células del tumor maligno o las células infectadas con el patógeno).

50 Para determinar si un antígeno se corresponde con un paciente concreto, tanto un ser humano como otro animal, primero se determina el tipo de tejido del paciente. Si es un ser humano, el tejido debe mostrar el antígeno de leucocitos humanos (HLA) apropiado capaz de unirse y presentar el antígeno a los CTL. Se prefiere que la tipificación del HLA se realice sobre las células diana, puesto que una porción significativa de tumores escapan a la detección inmunológica infrarregulando la expresión de HLA. Por tanto, la expresión de HLA sobre células normales del paciente no refleja necesariamente la que se encuentra sobre las células tumorales en su cuerpo. El tumor de un paciente también se estudia para determinar si expresa el antígeno que se está utilizando en la formulación de vacuna. Pueden utilizarse técnicas de inmunohistoquímica y/o de reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detectar el antígeno en las células tumorales. La inmunohistoquímica ofrece la ventaja de que tiñe un corte transversal de un tumor en una preparación sobre un portaobjetos, lo cual permite a los investigadores observar el patrón de expresión del antígeno en un corte transversal del tumor, que es generalmente heterogéneo para la

expresión del antígeno. La PCR tiene la ventaja de que no requiere anticuerpos monoclonales específicos para la tinción y es una técnica rápida y poderosa. Además, la PCR puede aplicarse in situ. De manera ideal, ambos métodos inmunohistoquímico y de PCR deberían combinarse cuando se evalúa la expresión de antígenos en tumores. Aunque las composiciones de antígenos útiles en esta invención están diseñadas para incluir los antígenos tumorales que se expresan más habitualmente (tal como se analiza a continuación en la presente), no todos los tumores expresarán el antígeno o antígenos deseados. Cuando un tumor no expresa el antígeno deseado, el paciente se excluye de la consideración para esta composición de antígenos concreta. Así, un aspecto de esta descripción es un proceso para preparar un dispositivo útil para proporcionar una respuesta de CTL sostenida a lo largo del tiempo haciendo corresponder un antígeno específico del sujeto con el tumor o patógeno en el sujeto, preparando una composición fisiológicamente aceptable del antígeno correspondiente, y combinando la composición en un dispositivo de administración adecuado, tal como se analiza a continuación en la presente.

La activación inmunológica de células T CD8+ genera una población de células efectoras con capacidad lítica denominada linfocitos T citotóxicos o CTL. Estas células efectoras desempeñan papeles importantes en el reconocimiento y la eliminación de células malignas y patógenos. En general, los CTL son CD8+ y, por tanto, restringidos a MHC de clase I, aunque en casos infrecuentes se ha demostrado que las células T restringidas a la clase II CD4+ actúan como CTL. Puesto que casi todas las células nucleadas en el cuerpo expresan moléculas de MHC de clase I, los CTL pueden reconocer y eliminar casi cualquier célula corporal alterada. Las células T CD8+ reconocen el antígeno presentado sobre moléculas de HLA de clase I de las células tumorales a través de los receptores de células T.

La respuesta inmunológica mediada por CTL puede dividirse en dos fases, que reflejan diferentes aspectos de la respuesta de células T citotóxicas. La primera fase implica la activación y la diferenciación de células T<sub>c</sub> (CD8+) en CTL efectores funcionales. En la segunda fase, los CTL reconocen los complejos de antígeno-MHC de clase I sobre células diana específicas, iniciando una secuencia de acontecimientos que culmina en la destrucción de la célula diana. Un análisis más a fondo del proceso se encuentra en el capítulo 15 de la 2ª edición de "Immunology" de Janis Kuby, W.H. Freeman and Company (1991).

El tipo de antígeno tumoral útil en esta invención puede ser un *antígeno específico de tumor* (TSA) o un antígeno asociado a un tumor (TAA). Un TSA es exclusivo de las células tumorales y no aparece sobre otras células del cuerpo. Un antígeno asociado TAA no es exclusivo de las células tumorales y, por el contrario, también se expresa sobre una célula normal bajo condiciones que no pueden inducir un estado de tolerancia inmunológica al antígeno. La expresión del antígeno sobre el tumor puede producirse bajo condiciones que permitan que el sistema inmunológico responda al antígeno. Los TAA pueden ser antígenos que son expresados sobre células normales durante el desarrollo fetal, cuando el sistema inmunológico es inmaduro e incapaz de responder, o pueden ser antígenos que normalmente están presentes a niveles extremadamente bajos sobre células normales pero que son expresados a niveles mucho mayores sobre células tumorales. Los TSA y los TAA pueden denominarse conjuntamente TRA o antígenos relacionados con tumores.

Los antígenos tumorales útiles en la presente invención, tanto si son específicos de tumor como asociados a un tumor, deben ser capaces de inducir una respuesta inmunológica mediada por CTL. La presencia de antígenos tumorales que provoquen una respuesta mediada por células ha sido demostrada mediante el rechazo de tumores transplantados en receptores singéneos; debido a este fenómeno, estos antígenos tumorales también se denominan *antígenos de trasplante específicos de tumor* (TSTAS) o *antígenos de trasplante asociados a un tumor* (TATA). Ha sido difícil caracterizar los antígenos de trasplante de tumores porque, en general, no provocan una respuesta de anticuerpos y, por tanto, no pueden ser aislados mediante inmunoprecipitación. Muchos son péptidos que se presentan junto con moléculas de MHC sobre la superficie de células tumorales y se han caracterizado por su capacidad para inducir CTL específicos de antígeno.

El tipo de antígeno específico de patógeno útil en esta invención puede ser un oligopéptido corto derivado de proteínas de un patógeno. Estos oligopéptidos deben unirse a MHC de clase I (para su uso en ratones), HLA de clase I (para su uso en seres humanos), o moléculas de clase I de cualquier otro mamífero. Además, estos péptidos unidos a una molécula de clase I deben ser reconocibles por receptores de células T específicos. Estos oligopéptidos normalmente tienen una longitud de 8-15 aminoácidos. En las tabla I y II se ofrecen varios ejemplos de estos oligopéptidos derivados de patógenos, los denominados epitopos de células T.

Se cree, en general, que los antígenos tumorales y los antígenos específicos de patógeno útiles en esta invención son presentados sobre la superficie de una célula presentadora de antígenos (APC) para estimular al sistema inmunológico a través de moléculas de clase I del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC) de modo interactivo con las células CD8+.

Los antígenos útiles en la invención generalmente son entidades con una base de proteína con un peso molecular de hasta 100.000 daltons. Los antígenos apropiados incluyen, pero no se limitan a antígenos de diferenciación, antígenos multilinaje específicos de tumor, antígenos embrionarios, antígenos de oncogenes y de genes supresores de tumores mutados, antígenos de tumor exclusivos producidos por translocaciones cromosómicas, antígenos víricos y otros que puedan ser evidentes en la actualidad o en futuro para los expertos en la técnica. Se prefiere que

el antígeno sea un péptido de 8 a 15 aminoácidos de longitud que sea un epitopo de un antígeno más grande, es decir, es un péptido que tiene una secuencia de aminoácidos que se corresponde con el sitio sobre una molécula más grande que es reconocido y unido por un receptor de células T concreto. Estos péptidos más pequeños están disponibles para los expertos en la técnica siguiendo las indicaciones de las patentes de EEUU 5.747.269 de Rammensee *et al.*, expedida el 5 de mayo, 1998; 5.698.396 de Pirewidschuh, expedida el 16 de diciembre, 1997; y los documentos WO 95/01429, presentado el 4 de julio, 1995; WO 96/27008, presentado el 26 de febrero, 1996; y WO 98/13489, presentado el 22 de septiembre, 1997.

Recientemente se ha desarrollado un poderoso método para identificar nuevos péptidos que son útiles en la invención. Pueden identificarse genes que se ha determinado que expresan proteínas con alta exclusividad en células tumorales o células microbianas (por ejemplo, virus) utilizando un proceso denominado SEREX, que implica la clonación de expresión utilizando bancos de células tumorales y seleccionando estos bancos frente a inmunoglobulinas en suero de pacientes. En fechas recientes se han identificado más de cien genes a partir de biopsias tumorales utilizando este proceso. Estos genes ahora pueden utilizarse en un algoritmo de predicción de péptidos desarrollado por Hans-Georg Rammensee. Se han desarrollado algoritmos para todos los principales tipos de HLA que se encuentran en la población humana. En primer lugar, la secuencia de proteína se "traduce" basándose en la secuencia del gen. Los algoritmos pueden predecir epitopos peptídicos para diversos tipos de HLA basándose en la secuencia la proteína. Puesto que los péptidos predichos son, en efecto, predicciones, y no siempre se encuentran sobre las células en la naturaleza, se emplean muestras de tumores para confirmar los péptidos predichos aislando verdaderamente pequeños péptidos traza de los tumores. Puesto que es posible calcular la masa exacta de los péptidos predichos, es posible la identificación de los péptidos traza utilizando una espectrofotometría de masas ultrasensible, que puede detectar péptidos en cantidades menores que las que permite la secuenciación e identificación de péptidos. Cuando estos péptidos asociados a tumores han sido identificados, ya están listos para su uso en la invención, puesto que pueden sintetizarse péptidos de secuencia conocida en grandes cantidades (varios gramos), que proporcionan las cantidades suficientes de péptidos para su uso en esta invención.

Así, puede observarse que otro aspecto de esta descripción es un proceso para preparar una composición útil en un dispositivo de esta descripción, según se analizó anteriormente en la presente. El proceso comprende identificar un gen que se ha determinado que expresa una proteína con alta exclusividad en un tumor o una célula microbiana, clonar bancos de células, seleccionar los bancos contra inmunoglobulinas en el suero de pacientes, utilizar el algoritmo definido en la bibliografía desarrollado por Hans-George Rammensee para predecir un epitopo para la proteína de tipo HLA basándose en la secuencia del gen, hacer corresponder la secuencia del antígeno predicha con una muestra de un tumor de un paciente, aislar el antígeno correspondiente, y preparar una composición del antígeno para su uso en un dispositivo de administración, según se analizará a continuación en la presente.

Los ejemplos de antígenos grandes con una base de proteína incluyen los siguientes: antígenos de diferenciación, tales como MART-1/MelaaA (MART-1), gp100 (Pmel 17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2 y antígenos multilinaje específicos de tumor, tales como MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15; antígenos embrionarios sobreexpresados, tales como CEA; oncogenes sobreexpresados y genes supresores de tumores mutados, tales como p53, Ras, HER-2/neu; antígenos tumorales exclusivos que surgen de translocaciones cromosómicas, tales como BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR; y antígenos víricos, tales como los antígenos del virus de Epstein-Barr EBVA y los antígenos del papilomavirus humano (HPV) E6 y E7. Otros antígenos grandes con una base de proteína incluyen TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, RAGE, NY-ESO, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, b-Catenina, CDK4, Mum-1, p15, p16. Estos antígenos con una base de proteína son conocidos y están disponibles para los expertos en la técnica en la bibliografía o en el mercado.

Los ejemplos de antígenos peptídicos de 8-15 aminoácidos incluyen los indicados en la tabla I, tabla II y tabla III.

La tabla I indica los antígenos que se derivan de virus. La tabla muestra el tipo de virus, la proteína expresada por el virus, la posición de los aminoácidos (AA) sobre la proteína vírica, la secuencia de AA del ligando de MHC/epitopo de células T, el tipo de molécula de MHC que presenta el antígeno, y una fuente de referencia. Una lista más completa se presenta en el libro de Hans-George Rammensee, Jutta Bachmann y Stefan Stevanovic titulado "MHC Ligands and Peptide Motifs," Springer-Verlag, Alemania, 1997, Landes Bioscience, Austin, Texas. El número de referencia indicado en la tabla I es el mismo número (y fuente de referencia) que el que aparece en la tabla 5.3 del anterior libro de Rammensee.

Tabla I: Epitopos víricos sobre moléculas de MHC de clase I

| Virus        | Proteína | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref. |
|--------------|----------|--------------------|--|-------------------|------|
| Adenovirus 3 | E3 9Kd   | 30-38              | LIVIGILIL (SEQ ID NO:1)                        | HLA-A*0201        | 104  |
| Adenovirus 5 | E1A      | 234-243            | SGPSNTPPEI (SEQ ID NO:2)                       | H2-D <sup>b</sup> | 105  |
| Adenovirus 5 | E1B      | 192-200            | VNIRNCCYI (SEQ ID NO:3)                        | H2-D <sup>b</sup> | 106  |

ES 2 438 735 T3

| Virus              | Proteína        | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC    | Ref.     |
|--------------------|-----------------|--------------------|--|--------------------|----------|
| Adenovirus 5       | E1A             | 234-243            | SGPSNIPPEI (T>I) (SEQ ID NO:4)                 | H2-D <sup>b</sup>  | 106      |
| CSFV               | Poliproteína NS | 2276-2284          | ENALLVALF (SEQ ID NO:5)                        | SLA, haplotipo d/d | 107      |
| Virus del dengue 4 | NS3             | 500-508            | TPEGIPTL (SEQ ID NO:6)                         | HLA-B*3501         | 108, 109 |
| EBV                | LMP-2           | 426-434            | CLGGLTMMV (SEQ ID NO:7)                        | HLA-A*0201         | 110      |
| EBV                | EBNA-1          | 480-484            | NIAEGLRAL (SEQ ID NO:8)                        | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 519-527            | NLRRGTALA (SEQ ID NO:9)                        | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 525-533            | ALAIQCRL (SEQ ID NO:10)                        | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 575-582            | VLKDAIKDL (SEQ ID NO:11)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 562-570            | FMVFLQTHI (SEQ ID NO:12)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 15-23              | HLIVDTDSL (SEQ ID NO:13)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 22-30              | SLGNPSLSV (SEQ ID NO:14)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EDNA-2          | 126-134            | PLASAMRML (SEQ ID NO:15)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 132-140            | RMLWMANYI (SEQ ID NO:16)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 133-141            | MLWMANYIV (SEQ ID NO:17)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 151-159            | ILPQGQTA (SEQ ID NO:18)                        | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 171-179            | PLRPTPTI (SEQ ID NO:19)                        | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 205-213            | PLPPATLTV (SEQ ID NO:20)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 246-254            | RMHLPVLHV (SEQ ID NO:21)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 287-295            | PMPPLPSSL (SEQ ID NO:22)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 294-302            | QLPPPAAPA (SEQ ID NO:23)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 381-389            | SMPELSPVL (SEQ ID NO:24)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-2          | 453-461            | DLDESWDYI (SEQ ID NO:25)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 43-51              | PLPCVLWPV (SEQ ID NO:26)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 167-175            | SLEECDSEL (SEQ ID NO:27)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 176-184            | EIKRYKNRV (SEQ ID NO:28)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 195-203            | QLLQHYREV (SEQ ID NO:29)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 196-204            | LLQHYREVA (SEQ ID NO:30)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 217-225            | LLKQMCPSL (SEQ ID NO:31)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | BZLF1           | 229-237            | SIIPRTPDV (SEQ ID NO:32)                       | HLA-A*0201         | 111      |
| EBV                | EBNA-6          | 284-293            | LLDFVRFMGV (SEQ ID NO:33)                      | HLA-A*0201         | 112      |
| EBV                | EBNA-3          | 464-472            | SVRDLARL (SEQ ID NO:34)                        | HLA-A*0203         | 113      |
| EBV                | EBNA-4          | 416-424            | IVTDFSVIK (SEQ ID NO:35)                       | HLA-A*1101         | 114, 115 |
| EBV                | EBNA-4          | 399-408            | AVFDRKSDAK (SEQ ID NO:36)                      | HLA-A*0201         | 116      |
| EBV                | EBNA-3          | 246-253            | RYSIFFDY (SEQ ID NO:37)                        | HLA-A24            | 113      |
| EBV                | EBNA-6          | 881-889            | QPRAPIRPI (SEQ ID NO:38)                       | HLA-B7             | 117      |
| EBV                | EBNA-3          | 379-387            | RPPIFIRRL (SEQ ID NO:39)                       | HLA-B7             | 117      |
| EBV                | EBNA-1          | 426-434            | EPDVPPGAI (SEQ ID NO:40)                       | HLA-B7             | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 228-236            | IPQCRLTPL (SEQ ID NO:41)                       | HLA-B7             | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 546-554            | GPGPQGPL (SEQ ID NO:42)                        | HLA-B7             | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 550-558            | QPGPLRESI (SEQ ID NO:43)                       | HLA-B7             | 111      |
| EBV                | EBNA-1          | 72-80              | RPQKRPSCI (SEQ ID NO:44)                       | HLA-B7             | 111      |

ES 2 438 735 T3

| <b>Virus</b> | <b>Proteína</b>     | <b>Posición de los AA</b> | <b>Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)</b> | <b>Molécula de MHC</b> | <b>Ref.</b> |
|--------------|---------------------|---------------------------|---|------------------------|-------------|
| EBV          | EBNA-2              | 224-232                   | PPTPLLTVL (SEQ ID NO:45)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | EBNA-2              | 241-249                   | TPSPPRMHL (SEQ ID NO:46)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | EBNA-2              | 244-252                   | PPRMHLPVL (SEQ ID NO:47)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | EBNA-2              | 254-262                   | VPDQSMHPL (SEQ ID NO:48)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | EBNA-2              | 446-454                   | PPSIDPADL (SEQ ID NO:49)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | BZLF1               | 44-52                     | LPCVLWPVL (SEQ ID NO:50)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | BZLF1               | 222-231                   | CPSLDVDSII (SEQ ID NO:51)                             | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | BZLF1               | 234-242                   | TPDVLHEDL (SEQ ID NO:52)                              | HLA-B7                 | 111         |
| EBV          | EBNA-3              | 339-347                   | FLRGRAYGL (SEQ ID NO:53)                              | HLA-B8                 | 118         |
| EBV          | EBNA-3              | 26-34                     | QAKWRLQTL (SEQ ID NO:54)                              | HLA-B8                 | 113         |
| EBV          | EBNA-3              | 325-333                   | AYPLHEQHGM (SEQ ID NO:55)                             | HLA-B8                 | 116         |
| EBV          | EBNA-3              | 158-166                   | YIKSFVSDA (SEQ ID NO:56)                              | HLA-B8                 | 116         |
| EBV          | LMP-2               | 236-244                   | RRRWRRRLTV (SEQ ID NO:57)                             | HLA-B*2704             | 119         |
| EBV          | EBNA-6              | 258-266                   | RRIYDLIEL (SEQ ID NO:58)                              | HLA-B*2705             | 119         |
| EBV          | EBNA-3              | 458-466                   | YPLHEQHGM (SEQ ID NO:59)                              | HLA-B*3501             | 120         |
| EBV          | EBNA-3              | 458-466                   | YPLHEQHGM (SEQ ID NO:59)                              | HLA-B*3503             | 113         |
| HCV          | NS3                 | 389-397                   | HSKKKCEDEL (SEQ ID NO:60)                             | HLA-B8                 | 145         |
| HCV          | env E               | 44-51                     | ASRCWVAM (SEQ ID NO:61)                               | HLA-B*3501             | 146         |
| HCV          | proteína del núcleo | 27-35                     | GQIVGGVYL (SEQ ID NO:62)                              | HLA-B*40012            | 147         |
| HCV          | NS1                 | 77-85                     | RPLTDFDQGW (SEQ ID NO:63)                             | HLA-B*3301             | 145         |
| HCV          | proteína del núcleo | 18-27                     | LMGYIPLVGA (SEQ ID NO:64)                             | H2-D <sup>d</sup>      | 138         |
| HCV          | proteína del núcleo | 16-25                     | ADLMGYIPLV (SEQ ID NO:65)                             | H2-D <sup>d</sup>      | 148         |
| HCV          | NS5                 | 409-424                   | MSYSWTGALVTPCAEE (SEQ ID NO:66)                       | H2-D <sup>d</sup>      | 149         |
| HCV          | NS1                 | 205-213                   | KHPDATYSR (SEQ ID NO:67)                              | Papa-A06               | 150         |
| HCV-1        | NS3                 | 400-409                   | KLVALGINAV (SEQ ID NO:68)                             | HLA-A*0201             | 141         |
| HCV-1        | NS3                 | 440-048                   | GDFDSVIDC (SEQ ID NO:69)                              | Patr-B16               | 151         |
| HCV-1        | envE                | 118-126                   | GNASRCWVA (SEQ ID NO:70)                              | Patr-B16               | 151         |
| HCV-1        | NS1                 | 159-167                   | TRPPLGNWF (SEQ ID NO:71)                              | Patr-B13               | 151         |
| HCV-1        | NS3                 | 351-359                   | VPHPNIEEV (SEQ ID NO:72)                              | Patr-B13               | 151         |
| HCV-1        | NS3                 | 438-446                   | YTGDFDSVI (SEQ ID NO:73)                              | Patr-B01               | 151         |
| HCV-1        | NS1                 | 328-335                   | SWAIKWEY (SEQ ID NO:74)                               | Patr-A11               | 151         |
| HCV-1        | NS1                 | 205-213                   | KHPDATYSR (SEQ ID NO:75)                              | Patr-A04               | 150         |
| HCV-1        | NS3                 | 440-448                   | GDFDSVIDC (SEQ ID NO:76)                              | Patr-A04               | 150         |
| HIV          | gp41                | 583-591                   | RYLKDQQLL (SEQ ID NO:77)                              | HLA-A24                | 152         |
| HIV          | gagp24              | 267-275                   | IVGLNKIVR (SEQ ID NO:78)                              | HLA-A*3302             | 153, 154    |
| HIV          | gagp24              | 262-270                   | EIYKRWIL (SEQ ID NO:79)                               | HLA-B8                 | 155, 156    |
| HIV          | gagp24              | 261-269                   | GEIYKRWII (SEQ ID NO:80)                              | HLA-B8                 | 155, 156    |
| HIV          | gagp17              | 93-101                    | EIKDTKEAL (SEQ ID NO:81)                              | HLA.B8                 | 155, 157    |
| HIV          | gp41                | 586-593                   | YLKDQQLL (SEQ ID NO:82)                               | HLA-B8                 | 158         |
| HIV          | gagp24              | 267-277                   | ILGLNKIVRMY (SEQ ID NO:83)                            | HLA-B*1501             | 153         |
| HIV          | gp41                | 584-592                   | ERYLKDQQL (SEQ ID NO:84)                              | HLA-B14                | 158         |

ES 2 438 735 T3

| Virus | Proteína | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref.     |
|-------|----------|--------------------|--|-------------------|----------|
| HIV   | nef      | 115-125            | YHTQGYFPQWQ (SEQ ID NO:85)                     | HLA-B17           | 159      |
| HIV   | nef      | 117-128            | TQGYFPQWQNYT (SEQ ID NO:86)                    | HLA-B17           | 159      |
| HIV   | gp120    | 314-322            | GRAFVTIGK (SEQ ID NO:87)                       | HLA-B*2705        | 160, 184 |
| HIV   | gagp24   | 263-271            | KRWIILGLN (SEQ ID NO:88)                       | HLA-B*2702        | 161      |
| HIV   | nef      | 72-82              | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:89)                      | HLA-B*3501        | 159      |
| HIV   | nef      | 117-125            | TQGYFPQWQ (SEQ ID NO:90)                       | HLA-B*3701        | 159      |
| HIV   | gagp24   | 143-151            | HQAISPRTL (SEQ ID NO:91)                       | HLA-Cw*0301       | 162      |
| HIV   | gagp24   | 140-151            | QMVHQAISPRTL (SEQ ID NO:92)                    | HLA-Cw*0301       | 162      |
| HIV   | gp120    | 431-440            | MYAPPIGGQI (SEQ ID NO:93)                      | H2-K <sup>d</sup> | 163      |
| HIV   | gp160    | 318-327            | RGPGRAFVTI (SEQ ID NO:94)                      | H2-D <sup>d</sup> | 164, 165 |
| HIV   | gp120    | 17-29              | MPGRAFVTI (SEQ ID NO:95)                       | H2-L <sup>d</sup> | 166, 167 |
| HIV-1 | RT       | 476-484            | ILKEPVHGV (SEQ ID NO:96)                       | HLA-A*0201        | 168, 169 |
| HIV-1 | nef      | 190-198            | AFHHVAREL (SEQ ID NO:97)                       | HLA-A*0201        | 170      |
| HIV-1 | gp160    | 120-128            | KLTPLCVTL (SEQ ID NO:98)                       | HLA-A*0201        | 171      |
| HIV-1 | gp160    | 814-823            | SLLNATDIAV (SEQ ID NO:99)                      | HLA-A*0201        | 171      |
| HIV-1 | RT       | 179-187            | VIYQYMDDL (SEQ ID NO:100)                      | HLA-A*0201        | 172      |
| HIV-1 | gagp17   | 77-85              | SLYNTVATL (SEQ ID NO:101)                      | HLA-A*0201        | 173      |
| HIV-1 | gp160    | 315-329            | RGPGRAFVTI (SEQ ID NO:102)                     | HLA-A*0201        | 174      |
| HIV-1 | gp41     | 768-778            | RLRDLLLIVTR (SEQ ID NO:103)                    | HLA-A3            | 175, 178 |
| HIV-1 | nef      | 73-82              | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:104)                     | HLA-A3            | 176      |
| HIV-1 | gp120    | 36-45              | TVYYGVPVWK (SEQ ID NO:105)                     | HLA-A3            | 177      |
| HIV-1 | gegp17   | 20-29              | RLRPGGKKK (SEQ ID NO:106)                      | HLA-A3            | 177      |
| HIV-1 | gp120    | 38-46              | VYYGVPVWK (SEQ ID NO:107)                      | HLA-A3            | 179      |
| HIV-1 | nef      | 74-82              | VPLRPMTYK (SEQ ID NO:108)                      | HLA-A*1101        | 114      |
| HIV-1 | gagp24   | 325-333            | AIFQSSMTK (SEQ ID NO:109)                      | HLA-A*1101        | 114      |
| HIV-1 | nef      | 73-82              | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:104)                     | HLA-A*1101        | 180      |
| HIV-1 | nef      | 83-94              | AAVDLSHFLKEK (SEQ ID NO:110)                   | HLA-A*1101        | 159      |
| HIV-1 | gagp24   | 349-359            | ACQGVGGPGGHK (SEQ ID NO:111)                   | HLA-A*1101        | 181      |
| HIV-1 | gagp24   | 203-212            | ETINEEAAEW (SEQ ID NO:112)                     | HLA-A25           | 182      |
| HIV-1 | nef      | 128-137            | TPGPGVRYPL (SEQ ID NO:113)                     | HLA-B7            | 159      |
| HIV-1 | gagp17   | 24-31              | GGKKKYKL (SEQ ID NO:114)                       | HLA-B8            | 183      |
| HIV-1 | gp120    | 2-10               | RVKEKYQHL (SEQ ID NO:115)                      | HLA-B8            | 181      |
| HIV-1 | gagp24   | 298-306            | DRFYKTLRA (SEQ ID NO:116)                      | HLA-B14           | 173      |
| HIV-1 | NEF      | 132-147            | GVRYPITFGWCYKLV (SEQ ID NO:117)                | HLA-B18           | 159      |
| HIV-1 | gagp24   | 265-24             | KRWIILGLNK (SEQ ID NO:118)                     | HLA-B*2705        | 184, 153 |
| HIV-1 | nef      | 190-198            | AFHHVAREL (SEQ ID NO:97)                       | HLA-B*5201        | 170      |
| EBV   | EBNA-6   | 335-343            | KEHVIQNAF (SEQ ID NO:119)                      | HLA-B44           | 121      |
| EBV   | EBNA-6   | 130-139            | EENLLDFVRF (SEQ ID NO:120)                     | HLA-B*4403        | 122      |
| EBV   | EBNA-2   | 42-51              | DTPLIPLTIF (SEQ ID NO:121)                     | HLA-B51           | 121      |

ES 2 438 735 T3

| <b>Virus</b> | <b>Proteína</b> | <b>Posición de los AA</b> | <b>Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)</b> | <b>Molécula de MHC</b> | <b>Ref.</b>   |
|--------------|-----------------|---------------------------|---|------------------------|---------------|
| EBV          | EBNA-6          | 213-222                   | QNGALAINTF (SEQ ID NO:122)                            | HLA-B62                | 112           |
| EBV          | EBNA-3          | 603-611                   | RLRAEAGVK (SEQ ID NO:123)                             | HLA-A3                 | 123           |
| HBV          | sAg             | 348-357                   | GLSPTWWLSV (SEQ ID NO:124)                            | HLA-A*0201             | 124           |
| HBV          | SAg             | 335-343                   | WLSLLVPFV (SEQ ID NO:125)                             | HLA-A*0201             | 124           |
| HBV          | cAg             | 18-27                     | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:126)                            | HLA-A*0201             | 125, 126, 127 |
| HBV          | cAg             | 18-27                     | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:126)                            | HLA-A*0202             | 127           |
| HBV          | cAg             | 18-27                     | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:126)                            | HLA-A*0205             | 127           |
| HBV          | cAg             | 18-27                     | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:126)                            | HLA-A*0206             | 127           |
| HBV          | pol             | 575-583                   | FLLSLGIHL (SEQ ID NO:127)                             | HLA-A*0201             | 128           |
| HBV          | pol             | 816-824                   | SLYADSPSV (SEQ ID NO:128)                             | HLA-A*0201             | 128           |
| HBV          | pol             | 455-463                   | GLSRYVARL (SEQ ID NO:129)                             | HLA-A*0201             | 128           |
| HBV          | env             | 338-347                   | LLVPFVQWFV (SEQ ID NO:130)                            | HLA-A*0201             | 129           |
| HBV          | pol             | 642-650                   | ALMPYACI (SEQ ID NO:131)                              | HLA-A*0201             | 129           |
| HBV          | env             | 378-387                   | LLPIFFCLWV (SEQ ID NO:132)                            | HLA-A*0201             | 129           |
| HBV          | pol             | 538-546                   | YMDDVVLGA (SEQ ID NO:133)                             | HLA-A*0201             | 129           |
| HBV          | env             | 250-258                   | LLLCLIFLL (SEQ ID NO:134)                             | HLA-A*0201             | 130           |
| HBV          | env             | 260-269                   | LLDYQGMLPV (SEQ ID NO:135)                            | HLA-A*0201             | 130           |
| HBV          | env             | 370-379                   | SIVSPFIPL (SEQ ID NO:136)                             | HLA-A*0201             | 130           |
| HBV          | env             | 183-191                   | FLLTRILT (SEQ ID NO:137)                              | HLA-A*0201             | 130           |
| HBV          | cAg             | 88-96                     | YVNVNMGLK (SEQ ID NO:138)                             | HLA-A*1101             | 131           |
| HBV          | cAg             | 141-151                   | STLPETFVRR (SEQ ID NO:139)                            | HLA-A*3101             | 132           |
| HBV          | cAg             | 141-131                   | STLPETTARR (SEQ ID NO:139)                            | HLA-A*6801             | 132           |
| HBV          | cAg             | 18-27                     | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:126)                            | HLA-A*6801             | 127           |
| HBV          | sAg             | 28-39                     | IPQSLDSWWTSL (SEQ ID NO:140)                          | H2-L <sup>d</sup>      | 133           |
| HBV          | cAg             | 93-100                    | MGLKFRQL (SEQ ID NO:141)                              | H2-K <sup>b</sup>      | 134           |
| HBV          | preS            | 141-149                   | STBXQSGXQ (SEQ ID NO:142)                             | HLA-A*0201             | 135           |
| HCMV         | gp B            | 618-628                   | FIAGNSAYEYV (SEQ ID NO:143)                           | HLA-A*0201             | 124           |
| HCMV         | E1              | 978-989                   | SDEEEAIVAYTL (SEQ ID NO:144)                          | HLA-B18                | 136           |
| HCMV         | pp65            | 397-411                   | DDVWTSGSDSDEELV (SEQ ID NO:145)                       | HLA-b35                | 137           |
| HCMV         | pp65            | 123-131                   | IPSINVHHY (SEQ ID NO:146)                             | HLA-B*3501             | 136           |
| HCMV         | pp65            | 495-504                   | NLVPMVATVO (SEQ ID NO:147)                            | HLA-A*0201             | 137           |
| HCMV         | pp65            | 415-429                   | RKTPrVTGGGAMAGA (SEQ ID NO:148)                       | HLA-B7                 | 137           |
| HCV          | MP              | 17-25                     | DLMGYIPLV (SEQ ID NO:149)                             | HLA-A*0201             | 138           |
| HCV          | MP              | 63-72                     | LLALLSCLTV (SEQ ID NO:150)                            | HLA-A*0201             | 139           |
| HCV          | MP              | 105-112                   | ILHTPGCV (SEQ ID NO:151)                              | HLA-A*0201             | 139           |
| HCV          | env E           | 66-75                     | QLRRHIDLLV (SEQ ID NO:152)                            | HLA-A*0201             | 139           |
| HCV          | env E           | 88-96                     | DLGGSVFLV (SEQ ID NO:153)                             | HLA-A*0201             | 139           |
| HCV          | env E           | 172-180                   | SMVGNWAKV (SEQ ID NO:154)                             | HLA-A*0201             | 139           |
| HCV          | NS1             | 308-316                   | HLHQNVLDV (SEQ ID NO:155)                             | HLA-A*0201             | 139           |



ES 2 438 735 T3

| Virus | Proteína            | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref. |
|-------|---------------------|--------------------|--|-------------------|------|
| HCV   | NS1                 | 340-348            | FLLADARV (SEQ ID NO:156)                       | HLA-A*0201        | 139  |
| HCV   | NS2                 | 234-246            | GLRDLAVAVEPVV (SEQ ID NO:157)                  | HLA-A*0201        | 139  |
| HCV   | NS1                 | 18-28              | SLLAPGAKQNV (SEQ ID NO:158)                    | HLA-A*0201        | 139  |
| HCV   | NS1                 | 19-28              | LLAPGAKQNV (SEQ ID NO:159)                     | HLA-A*0201        | 139  |
| HCV   | NS4                 | 192-201            | LLFNILGGW (SEQ ID NO:160)                      | HLA-A*0201        | 129  |
| HCV   | NS3                 | 379-587            | YLVAYQATV (SEQ ID NO:161)                      | HLA-A*0201        | 129  |
| HCV   | proteína del núcleo | 34-43              | YLLPRRGPR (SEQ ID NO:162)                      | HLA-A*0201        | 129  |
| HCV   | MP                  | 63-72              | LLALLSCLTI (SEQ ID NO: 163)                    | HLA-A*0201        | 129  |
| HCV   | NS4                 | 174-182            | SLMAFTAAV (SEQ ID NO:164)                      | HLA-A*0201        | 140  |
| HCV   | NS3                 | 67-75              | CINGVCWTV (SEQ ID NO:165)                      | HLA-A*0201        | 140  |
| HCV   | NS3                 | 163-171            | LLCPAGHAV (SEQ ID NO:166)                      | HLA-A*0201        | 141  |
| HCV   | NS5                 | 239-247            | ILDSFDPLV (SEQ ID NO:167)                      | HLA-A*0201        | 141  |
| HCV   | NS4A                | 236-244            | ILAGYGAGV (SEQ ID NO:168)                      | HLA-A*0201        | 142  |
| HCV   | NS5                 | 714-722            | GLQDCTMLV (SEQ ID NO:169)                      | HLA-A*0201        | 142  |
| HCV   | NS3                 | 281-290            | TGAPVTYSTY (SEQ ID NO:170)                     | HLA-A*0201        | 143  |
| HCV   | NS4A                | 149-137            | HMWNFISGI (SEQ ID NO:171)                      | HLA-A*0201        | 144  |
| HCV   | NS5                 | 575-583            | RVCEKMALY (SEQ ID NO:172)                      | HLA-A*0201-A3     | 145  |
| HCV   | NS1                 | 238-246            | TINYTIFK (SEQ ID NO:173)                       | HLA-A*1101        | 145  |
| HCV   | NS2                 | 109-116            | YISWCLWW (SEQ ID NO:174)                       | HLA-A23           | 145  |
| HCV   | proteína del núcleo | 40-48              | GPRLGVRAT (SEQ ID NO:175)                      | HLA-B7            | 145  |
| HIV-1 | gp120               | 380-388            | SFNCGGEFF (SEQ ID NO:176)                      | HLA-Cw*0401       | 185  |
| HIV-1 | RT                  | 206-214            | TEMEKECKI (SEQ ID NO:177)                      | H2-K <sup>k</sup> | 186  |
| HIV-1 | p17                 | 18-26              | KIRLRPGGK (SEQ ID NO:178)                      | HLA-A*0301        | 187  |
| HIV-1 | p17                 | 20-29              | RLRPGGKKKY (SEQ ID NO:179)                     | HLA-A*0301        | 188  |
| HIV-1 | RT                  | 325-333            | AIFQSSMTK (SEQ ID NO:180)                      | HLA-A*0301        | 188  |
| HIV-1 | p17                 | 84-92              | TLYCVHQRI (SEQ ID NO:181)                      | HLA-A11           | 188  |
| HIV-1 | RT                  | 508-517            | IYQEPFKNLK (SEQ ID NO:182)                     | HLA-A11           | 188  |
| HIV-1 | p17                 | 28-36              | KYKLVHIVW (SEQ ID NO:183)                      | HLA-A24           | 188  |
| HIV-1 | gp120               | 53-62              | LFCASDA (SEQ ID NO:184)                        | HLA-A24           | 189  |
| HIV-1 | gagp24              | 145-153            | QAISPRTLNAW (SEQ ID NO:185)                    | HLA-A25           | 188  |
| HIV-1 | gagp24              | 167-173            | EVIPMFSAL (SEQ ID NO:186)                      | HLA-A26           | 188  |
| HIV-1 | RT                  | 393-603            | ETFYVDGAANR (SEQ ID NO:187)                    | HLA-A26           | 188  |
| HIV-1 | gp41                | 775-785            | RLRDLIVTR (SEQ ID NO:188)                      | HLA-A31           | 190  |
| HIV-1 | RT                  | 559-568            | PIKETWETW (SEQ ID NO:189)                      | HLA-A32           | 187  |
| HIV-1 | gp120               | 419-427            | RIKQUNMW (SEQ ID NO:190)                       | HLA-A32           | 187  |
| HIV-1 | RT                  | 71-79              | ITLWQRPLV (SEQ ID NO:191)                      | HLA-A*6802        | 188  |
| HIV-1 | RT                  | 83-93              | DTVLEEMNL (SEQ ID NO:192)                      | HLA-A*6802        | 188  |
| HIV-1 | RT                  | 71-79              | ITLWQRPLV (SEQ ID NO:193)                      | HLA-A*7401        | 188  |

ES 2 438 735 T3

| <b>Virus</b> | <b>Proteína</b> | <b>Posición de los AA</b> | <b>Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)</b> | <b>Molécula de MHC</b> | <b>Ref.</b> |
|--------------|-----------------|---------------------------|---|------------------------|-------------|
| HIV-1        | gag p24         | 148-136                   | SPRTLNAWV (SEQ ID NO:194)                             | HLA-B7                 | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 179-187                   | ATPQDLNTM (SEQ ID NO:195)                             | HLA-B7                 | 188         |
| HIV-1        | gp120           | 303-312                   | RPNNNTRKSI (SEQ ID NO:196)                            | HLA-B7                 | 188         |
| HIV-1        | gp41            | 843-831                   | IPRRIRQGL (SEQ ID NO:197)                             | HLA-B7                 | 188         |
| HIV-1        | p17             | 74-82                     | ELRSLYNTV (SEQ ID NO:198)                             | HLA-B8                 | 188         |
| HIV-1        | nef             | 13-20                     | WPTVRERM (SEQ ID NO:199)                              | HLA-B8                 | 188         |
| HIV-1        | nef             | 90-97                     | FLKEKGGL (SEQ ID NO:200)                              | HLA-B8                 | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 183-191                   | DLNTMLNTV (SEQ ID NO:568)                             | HLA-B14                | 191         |
| HIV-1        | P17             | 18-27                     | KIRLRPGGKK (SEQ ID NO:201)                            | HLA-B27                | 188         |
| HIV-1        | p17             | 19-27                     | IRLRPGGKK (SEQ ID NO:202)                             | HLA-B27                | 188         |
| HIV-1        | gp41            | 791-799                   | GRRGWEALKY (SEQ ID NO:203)                            | HLA-B27                | 188         |
| HIV-1        | nef             | 73-82                     | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:204)                            | HLA-B27                | 188         |
| HIV-1        | GP41            | 590-597                   | RYLKDQQL (SEQ ID NO:205)                              | HLA-B27                | 192         |
| HIV-1        | nef             | 103-114                   | RRQDILDWI (SEQ ID NO:206)                             | HLA-B*2705             | 188         |
| HIV-1        | nef             | 134-141                   | RYPLTFGW (SEQ ID NO:207)                              | HLA-B*2705             | 188         |
| HIV-1        | p17             | 36-44                     | WASRELERF (SEQ ID NO:208)                             | HLA-B35                | 188         |
| HIV-1        | GAG P24         | 262-270                   | TVLDVGDAY (SEQ ID NO:209)                             | HLA-B35                | 188         |
| HIV-1        | gp120           | 42-52                     | VPWKEATTTL (SEQ ID NO:210)                            | HLA-B35                | 188         |
| HIV-1        | P17             | 36-44                     | NSSKVSQNY (SEQ ID NO:221)                             | HLA-B35                | 193         |
| HIV-1        | gag p24         | 254-262                   | PIIPVGDYI (SEQ ID NO:212)                             | HLA-B35                | 193         |
| HIV-1        | RT              | 342-350                   | HPDIVIYQY (SEQ ID NO:213)                             | HLA-B35                | 193         |
| HIV-1        | gp41            | 611-619                   | TAVPWNASW (SEQ ID NO:214)                             | HLA-B35                | 194         |
| HIV-1        | gag             | 245-253                   | NPVPVGNII (SEQ ID NO:215)                             | HLA-B35                | 193         |
| HIV-1        | nef             | 120-128                   | YFPDWQNYT (SEQ ID NO:216)                             | HLA-B37                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 193-201                   | GHQAAMQML (SEQ ID NO:217)                             | HLA-B42                | 188         |
| HIV-1        | p17             | 20-29                     | RLRPGGKKKY (SEQ ID NO:218)                            | HLA-B42                | 188         |
| HIV-1        | RT              | 438-446                   | YPGIKVRQL (SEQ ID NO:219)                             | HLA-B42                | 188         |
| HIV-1        | RT              | 591-600                   | GAETFYVDGA (SEQ ID NO:220)                            | HLA-B45                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 325-333                   | NANPDCKTI (SEQ ID NO:221)                             | HLA-B51                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 273-282                   | RMYSPTSI (SEQ ID NO:222)                              | HLA-B52                | 188         |
| HIV-1        | gp120           | 42-51                     | VPWKEATTT (SEQ ID NO:223)                             | HLA-B*5501             | 192         |
| HIV-1        | gag p24         | 147-155                   | ISPRTLNAW (SEQ ID NO:224)                             | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 240-249                   | TSTLQEQIGW (SEQ ID NO:225)                            | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 162-172                   | KAFSPEVIPMF (SEQ ID NO:226)                           | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 311-319                   | QASQEVKNW (SEQ ID NO:227)                             | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 311-319                   | QASQDVKNW (SEQ ID NO:228)                             | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | nef             | 116-125                   | HTQGYFPDWQ (SEQ ID NO:229)                            | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | nef             | 120-128                   | YFPDWQNYT (SEQ ID NO:230)                             | HLA-B57                | 188         |
| HIV-1        | gag p24         | 240-249                   | TSTLQEQIGW (SEQ ID NO:231)                            | HLA-B58                | 188         |
| HIV-1        | p17             | 20-29                     | RLRPGGKKKY (SEQ ID NO:232)                            | HLA-B62                | 188         |
| HIV-1        | p24             | 268-277                   | LGLNKIVRMY (SEQ ID NO:233)                            | HLA-B62                | 188         |

ES 2 438 735 T3

| Virus                | Proteína | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref. |
|----------------------|----------|--------------------|--|-------------------|------|
| HIV-1                | RT       | 415-426            | LVGKLNWASQIY (SEQ ID NO:234)                   | HLA-B62           | 188  |
| HIV-1                | RT       | 476-485            | ILKEPVHGVY (SEQ ID NO:235)                     | HLA-B62           | 188  |
| HIV-1                | nef      | 117-127            | TQGYFPDWQNY (SEQ ID NO:236)                    | HLA-B62           | 188  |
| HIV-1                | nef      | 84-91              | AVDLSHFL (SEQ ID NO:237)                       | HLA-B62           | 188  |
| HIV-1                | gag p24  | 168-175            | VIPMFSAL (SEQ ID NO:238)                       | HLA-Cw*0102       | 188  |
| HIV-1                | gp120    | 376-384            | FNCGGEFFY (SEQ ID NO:239)                      | HLA-A29           | 196  |
| HIV-1                | gp 120   | 375-383            | SFNCGGEFF (SEQ ID NO:240)                      | HLA-B15           | 196  |
| HIV-1                | nef      | 136-145            | PLTFGWCYKL (SEQ ID NO:241)                     | HLA-A*0201        | 197  |
| HIV-1                | nef      | 180-189            | VLEWRFDSRL (SEQ ID NO:242)                     | HLA-A*0201        | 197  |
| HIV-1                | nef      | 68-77              | FPVTPQVPLR (SEQ ID NO:243)                     | HLA-B7            | 197  |
| HIV-1                | nef      | 128-137            | TPGPGVRYPL (SEQ ID NO:244)                     | HLA-B7            | 197  |
| HIV-1                | gag p24  | 308-316            | QASQEVKNW (SEQ ID NO:245)                      | HLA-Cw*0401       | 521  |
| HIV-1 IIIB           | RT       | 273-282            | VPLDEDFRKY (SEQ ID NO:246)                     | HLA-B35           | 181  |
| HIV-1 IIIB           | RT       | 25-33              | NPDIVIQY (SEQ ID NO:247)                       | HLA-B35           | 181  |
| HIV-1 IIIB           | gp41     | 557-565            | RAIEAQ AHL (SEQ ID NO:248)                     | HLA-B51           | 181  |
| HIV-1 IIIB           | RT       | 231-238            | TAFTIPSI (SEQ ID NO:249)                       | HLA-B51           | 181  |
| HIV-1 IIIB           | p24      | 215-223            | VHPVHAGPIA (SEQ ID NO:250)                     | HLA-B*5501        | 181  |
| HIV-1 IIIB           | gp120    | 156-165            | NCSFNISTSI (SEQ ID NO:251)                     | HLA-Cw8           | 181  |
| HIV-1 IIIB           | gp120    | 241-249            | CTNVSTVQC (SEQ ID NO:252)                      | HLA-Cw8           | 181  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | gp120    | 312-320            | IGPGRAFHT (SEQ ID NO:253)                      | H2-D <sup>d</sup> | 198  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 25-33              | NPDIVIQY (SEQ ID NO:254)                       | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> |          | 432-441            | EPIVGAETFY (SEQ ID NO:255)                     | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 432-440            | EPIVGAETF (SEQ ID NO:256)                      | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 6-14               | SPAIFQSSM (SEQ ID NO:257)                      | HLA-B*3301        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 59-68              | VPLDKDFRKY (SEQ ID NO:258)                     | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 6-14               | IPLTEEAEL (SEQ ID NO:259)                      | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | nef      | 69-79              | RPQVPLRPMTY (SEQ ID NO:260)                    | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | nef      | 66-74              | FPVRPQVPL (SEQ ID NO:261)                      | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | env      | 10-18              | DPNPQEVVL (SEQ ID NO:262)                      | NLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | env      | 7-15               | RPIVSTQLL (SEQ ID NO:263)                      | HLA-B*3501        | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | pol      | 6-14               | IPLTEEAEL (SEQ ID NO:264)                      | HLA-B51           | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | env      | 10-18              | DPNPQEVVL (SEQ ID NO:265)                      | HLA-B51           | 199  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | gagp24   | 199-207            | AMQMLKETI (SEQ ID NO:266)                      | H2-K <sup>d</sup> | 198  |
| HIV-2                | gegp24   | 182-190            | TPYDINQML (SEQ ID NO:267)                      | HLA-B*5301        | 200  |
| HIV-2                | gag      | 260-269            | RRWIQLGLQKV (SEQ ID NO:268)                    | HLA-H*2703        | 188  |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | gp41     | 593-607            | GIWGCSGKLICTTAV (SEQ ID NO:269)                | HLA-B17           |      |
| HIV-1 <sub>5F2</sub> | gp41     | 753-767            | ALIWEDLRSLCLFSY (SEQ ID NO:270)                | HLA-B22           | 201  |

ES 2 438 735 T3

| Virus     | Proteína | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref.                   |
|-----------|----------|--------------------|--|-------------------|------------------------|
| HPV 6b    | E7       | 21-30              | GLHCYEQLV (SEQ ID NO:271)                      | HLA-A*0201        | 202                    |
| HPV 6b    | E7       | 47-55              | PLKQHFQIV (SEQ ID NO:272)                      | HLA-A*0201        | 202                    |
| HPV11     | E7       | 4-12               | RLVTLKDIV (SEQ ID NO:273)                      | HLA-A*0201        | 202                    |
| HPV16     | E7       | 86-94              | TLGIVCPIC (SEQ ID NO:274)                      | HLA-A*0201        | 129                    |
| HPV16     | E7       | 85-93              | GTLGIVCPI (SEQ ID NO:275)                      | HLA-A*0201        | 129                    |
| HPV16     | E7       | 12-20              | MLDLQPETT (SEQ ID NO:276)                      | HLA-A*0201        | 129                    |
| HPV16     | E7       | 11-20              | YMLDLQPETT (SEQ ID NO:277)                     | HLA-A*0201        | 203                    |
| HPV16     | E6       | 15-22              | RPRKLPQL (SEQ ID NO:278)                       | HLA-B7            | 204                    |
| HPV16e6   | 15-22    | 49-57              | RAHYNIVTF (SEQ ID NO:279)                      | HW-D <sup>d</sup> | 205                    |
| HSV       | gp B     | 498-505            | SSIEFARL (SEQ ID NO:280)                       | H2-K <sup>b</sup> | 206                    |
| HSV-1     | gp C     | 480-488            | GIGIGVLAA (SEQ ID NO:281)                      | HLA-A*0201        | 104                    |
| HSV-1     | ICP27    | 448-456            | DYATLGVGV (SEQ ID NO:282)                      | H2-K <sup>d</sup> | 207                    |
| HSV-1     | ICP27    | 322-332            | LYRTFAGNPRA (SEQ ID NO:283)                    | H2-K <sup>d</sup> | 207                    |
| HSV-1     | UL39     | 822-829            | QTFDFGRL (SEQ ID NO:284)                       | H2-K <sup>b</sup> | 208                    |
| HSV-2     | gp C     | 446-434            | GAGIGVAVL (SEQ ID NO:295)                      | HLA-A*0201        | 104                    |
| HTLV-1    | TAX      | 11-19              | LLFGYPVYV (SEQ ID NO:286)                      | HLA-A*0201        | 209                    |
| Gripe     | MP       | 58-66              | GILGFVFTL (SEQ ID NO:287)                      | HLA-A*0201        | 68, 169, 209, 210, 211 |
| Gripe     | MP       | 59-68              | ILGFVFTLTV (SEQ ID NO:288)                     | HLA-A*0201        | 168, 212, 213          |
| Gripe     | NP       | 263-273            | ILRGSVAHK (SEQ ID NO:289)                      | HLA-A3            | 214                    |
| Gripe     | NP       | 91-99              | KTGGPIYKR (SEQ ID NO:290)                      | HLA-A*6801        | 213, 216               |
| Gripe     | NP       | 380-388            | ELRSRYWAI (SEQ ID NO:291)                      | HLA-B8            | 217                    |
| Gripe     | NP       | 381-388            | LRSRYWAI (SEQ ID NO:292)                       | HLA-B*2702        | 218                    |
| Gripe     | NP       | 339-347            | EDLRVLSFI (SEQ ID NO:293)                      | HLA-B*3701        | 219                    |
| Gripe     | NS1      | 158-166            | GEISPLPSL (SEQ ID NO:294)                      | HLA-B44           | 220                    |
| Gripe     | NP       | 338-346            | FEDLRVLSF (SEQ ID NO:295)                      | HLA-B44           | 220                    |
| Gripe     | NS1      | 158-166            | GEISPLPSL (SEQ ID NO:294)                      | HLA-B*4402        | 220                    |
| Gripe     | NP       | 338-346            | FEDLRVLSF (SEQ ID NO:295)                      | HLA-B*4402        | 220                    |
| Gripe     | PB1      | 591-599            | VSDGGPNLY (SEQ ID NO:296)                      | HLA-A1            | 214,29                 |
| Gripe A   | NP       | 44-52              | CTELKLSDY (SEQ ID NO:297)                      | HLA-A1            | 29                     |
| Gripe     | NS1      | 122-130            | AIMDKNIIL (SEQ ID NO:298)                      | HLA-A*0201        | 221                    |
| Gripe A   | NS1      | 123-132            | IMDKNIILKA (SEQ ID NO:299)                     | HLA-A*0201        | 221                    |
| Gripe A   | NP       | 383-391            | SRYWAIRTR (SEQ ID NO:300)                      | HLA-B*2705        | 160, 184               |
| Gripe A   | NP       | 147-155            | TYQRTRALV (SEQ ID NO:301)                      | H2-K <sup>d</sup> | 222, 223               |
| Gripe A   | HA       | 210-219            | TYVSVSTSTL (SEQ ID NO:302)                     | H2-K <sup>d</sup> | 224, 225               |
| Gripe A   | HA       | 518-526            | IYSTVASSL (SEQ ID NO:303)                      | H2-K <sup>d</sup> | 224                    |
| Gripe A   | HA       | 259-266            | FEANGNLI (SEQ ID NO:304)                       | H2-K <sup>k</sup> | 226, 227, 228          |
| Gripe A   | HA       | 10-18              | IEGGWTGMI (SEQ ID NO:305)                      | H2-K <sup>k</sup> | 226, 227, 228          |
| Gripe A   | NP       | 50-57              | SDYEGRLI (SEQ ID NO:306)                       | H2-K <sup>k</sup> | 229, 230               |
| Gripe a   | NS1      | 152-160            | EEGAIVGEI (SEQ ID NO:307)                      | H2-K <sup>k</sup> | 231                    |
| Gripe A34 | NP       | 366-374            | ASNENMETM (SEQ ID NO:308)                      | H2-D <sup>b</sup> | 168, 222, 219          |
| Gripe A68 | NP       | 366-374            | ASNENMDAM (SEQ ID NO:309)                      | H2-D <sup>b</sup> | 232                    |
| Gripe B   | NP       | 85-94              | KLGEFYNQMM (SEQ ID NO:310)                     | HLA-A*0201        | 233                    |

ES 2 438 735 T3

| Virus                       | Proteína             | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref.                                    |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|--|-------------------|---|
| Gripe B                     | NP                   | 85-94              | KAGEFYNQMM (SEQ ID NO:311)                     | HLA-A*0201        | 234                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 204-212            | LYQNVGTYV (SEQ ID NO:312)                      | H2-K <sup>d</sup> | 235                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 210-219            | TYVSVGTSTL (SEQ.ID NO:313)                     | H2-K <sup>d</sup> | 225                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 523-531            | VYQILAIYA (SEQ ID NO:314)                      | H2-K <sup>d</sup> | 235                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 529-537            | IYATVAGSL (SEQ ID NO:315)                      | H2-K <sup>d</sup> | 235                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 210-219            | TYVSVGTSTI (L>I) (SEQ ID NO:316)               | H2-K <sup>d</sup> | 236                                     |
| Gripe JAP                   | HA                   | 255-262            | FESTGNLI (SEQ ID NO:317)                       | H2-K <sup>k</sup> | 237                                     |
| JHMV                        | cAg                  | 318-326            | APTAGAFFF (SEQ ID NO:318)                      | H2-L <sup>d</sup> | 238                                     |
| LCMV                        | NP                   | 118-126            | RPQASGVYM (SEQ ID NO:319)                      | H2-L <sup>d</sup> | 239, 240                                |
| LCMV                        | NP                   | 396-404            | FQPQNGQFI (SEQ ID NO:320)                      | H2-D <sup>b</sup> | 241                                     |
| LCMV                        | GP                   | 276-286            | SGVENPGGYCL (SEQ ID NO:321)                    | H2-D <sup>b</sup> | 242                                     |
| LCMV                        | GP                   | 33-42              | KAVYNFATCG (SEQ ID NO:322)                     | H2-D <sup>b</sup> | 243, 244                                |
| MCMV                        | pp89                 | 168-176            | YPHFMPNTL (SEQ ID NO:323)                      | H2-L <sup>d</sup> | 245                                     |
| MHV                         | proteína de la punta | 510-518            | CLSWNGPHL (SEQ ID NO:324)                      | H2-D <sup>b</sup> | 248                                     |
| MMTV                        | env gp 36            | 474-482            | SFAVATTAL (SEQ ID NO:325)                      | H2-K <sup>d</sup> | 246                                     |
| MMTV                        | gag p27              | 425-433            | SYETFISRL (SEQ ID NO:326)                      | H2-K <sup>d</sup> | 246                                     |
| MMTV                        | env gp73             | 544-551            | ANYDFICV (SEQ ID NO:327)                       | H2-K <sup>b</sup> | 247                                     |
| MuLV                        | env p15E             | 574-581            | KSPWF TTL (SEQ ID NO:328)                      | H2-K <sup>b</sup> | 249, 250                                |
| MuLV                        | env gp70             | 189-196            | SSWDFITV (SEQ ID NO:329)                       | H2-K <sup>b</sup> | 251, presentado por Sijts <i>et al.</i> |
| MuLV                        | gag 75K              | 75-83              | CCLCLTVFL (SEQ ID NO:330)                      | H2-D <sup>b</sup> | 252                                     |
| MuLV                        | env gp70             | 423-431            | SPSYVYHQF (SEQ ID NO:331)                      | H2-L <sup>d</sup> | 253                                     |
| MV                          | proteína F           | 437-447            | SRRYPDAVYLH (SEQ ID NO:332)                    | HLA-B*27          | 254                                     |
| MV                          | proteína F           | 438-446            | RYPDAVYL (SEQ ID NO:333)                       | HLA-B*2705        | 255                                     |
| MV                          | NP                   | 281-289            | YPALGLHEF (SEQ ID NO:334)                      | H2-L <sup>d</sup> | 256                                     |
| MV                          | HA                   | 343-351            | DPVIDRLYL (SEQ ID NO:335)                      | H2-L <sup>d</sup> | 257                                     |
| MV                          | HA                   | 544-552            | SPGRSFSYF (SEQ ID NO:336)                      | H2-L <sup>d</sup> | 257                                     |
| Poliovirus                  | VP1                  | 111-118            | TYKDTVQL (SEQ ID NO:337)                       | H2-K <sup>d</sup> | 258                                     |
| Poliovirus                  | VP1                  | 208-217            | FYDGF SKVPL (SEQ ID NO:338)                    | H2-K <sup>d</sup> | 258                                     |
| Virus de la pseudorrabia gp | G111                 | 455-463            | IAGIGILAI (SEQ ID NO:339)                      | HLA-A*0201        | 104                                     |
| Virus de la rabia           | NS                   | 197-205            | VEAEIAHQI (SEQ ID NO:340)                      | H2-K <sup>k</sup> | 227, 227                                |
| Rotavirus                   | VP7                  | 33-40              | IIRFLLI (SEQ ID NO:341)                        | H2-K <sup>b</sup> | 259                                     |
| Rotavirus                   | VP6                  | 376-384            | VGPVFPFGM (SEQ ID NO:342)                      | H2-K <sup>b</sup> | 260                                     |
| Rotavirus                   | VP3                  | 585-593            | YSGYIFRDL (SEQ ID NO:343)                      | H2-K <sup>b</sup> | 260                                     |
| RSV                         | M2                   | 82-90              | SYIGSINNI (SEQ ID NO:344)                      | H2-K <sup>d</sup> | 261                                     |
| SIV                         | gagp1C               | 179-190            | EGCTPYDINQML (SEQ ID NO:345)                   | Mamu-A*01         | 266                                     |
| SV                          | NP                   | 324-332            | FAPGNYPAL (SEQ ID NO:346)                      | H2-D <sup>b</sup> | 262                                     |
| SV                          | NP                   | 324-332            | FAPGNYPAL (SEQ ID NO:346)                      | H2-K <sup>b</sup> | 263, 264, 265                           |
| SV40                        | T                    | 404-411            | VVYDFLKC (SEQ ID NO:347)                       | H2-K <sup>b</sup> | 267                                     |

ES 2 438 735 T3

| Virus | Proteína | Posición de los AA | Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno) | Molécula de MHC   | Ref.     |
|-------|----------|--------------------|--|-------------------|----------|
| SV40  | T        | 206-215            | SAINNYAQKL (SEQ ID NO:348)                     | H2-D <sup>b</sup> | 268, 269 |
| SV40  | T        | 223-231            | CKGVNKEYL (SEQ ID NO:349)                      | H2-D <sup>b</sup> | 268, 269 |
| SV40  | T        | 489-497            | QGINNLDNL (SEQ ID NO 350)                      | H2-D <sup>b</sup> | 268, 269 |
| SV40  | T        | 492-500 (501)      | NNLDNLRDY(L) (SEQ ID NO:351)                   | H2-D <sup>b</sup> | 270      |
| SV40  | T        | 560-568            | SEFLLEKRI (SEQ ID NO:352)                      | H2-K <sup>k</sup> | 271      |
| VSV   | NP       | 52-59              | RGVYVQGL (SEQ ID NO 353)                       | H2-K <sup>b</sup> | 272      |

La tabla II muestra antígenos identificados a partir de diversas fuentes de proteínas. La tabla se extrae de la tabla 4.2 del libro de Rammensee, siendo las referencias en la tabla II las mismas que las referencias en la tabla 4.2 de Rammensee.

5

Tabla II: Motivos de HLA de clase I

| HLA-A1                    | Posición (antígeno)         | Fuente                                | Ref.           |
|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|----------------|
| Epitopos de células T     | EADPTGHSY (SEQ ID NO: 354)  | MAGE-1 161-169                        | 27, 28         |
|                           | VSDGGPNLY (SEQ ID NO:355)   | Gripe A PB1 591-599                   | 21, 23         |
|                           | CTELKLSDY (SEQ ID NO:356)   | Gripe A NP 44-52                      | 23             |
|                           | EVDPIGHLY (SEQ ID NO:357)   | MAGE-3 168-176                        | 29, 30         |
| HLA-A201                  | MLLSVPLLLG (SEQ ID NO:358)  | Secuencia señal de calreticulina 1-10 | 34, 35, 36, 37 |
|                           | STBXQSGXQ (SEQ ID NO:359)   | PROTEÍNA PRE-S DE HBV 141-149         | 43             |
|                           | YMDGTMSQV (SEQ ID NO:360)   | Tirosinasa 369-377                    | 45             |
|                           | ILKEPVHGV (SEQ ID NO:361)   | HIV-1 RT 476-484                      | 4, 31, 47      |
|                           | ILGFVFTLTV (SEQ ID NO:362)  | Gripe MP 59-68                        | 4, 39          |
|                           | LLFGYPVYV (SEQ ID NO:363)   | HTLV-1 tax 11-19                      | 40             |
|                           | GLSPTWLSV (SEQ ID NO:364)   | HBV sAg 348-357                       | 48             |
|                           | WLSLLVPFV (SEQ ID NO:365)   | HBV sAg 335-343                       | 49, 50, 51     |
|                           | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:366)  | HBV cAg 18-27                         | 52             |
|                           | CLGGLLTMV (SEQ ID NO:367)   | EBV LMP-2 426-434                     | 48             |
|                           | FLAGNSAYEYV (SEQ ID NO:368) | HCMV gp 619-628B                      | 53             |
|                           | KLGEFYNQMM (SEQ ID NO:369)  | Gripe BNP 85-94                       | 54             |
|                           | KLVALGINAV (SEQ ID NO:370)  | HCV-1 NS3 400-409                     | 55             |
| DLMGYIPLV (SEQ ID NO:371) | HCV MP 17-25                | 56                                    |                |

ES 2 438 735 T3

| HLA-A1 | Posición (antígeno)        | Fuente                    | Ref.           |
|--------|----------------------------|---------------------------|----------------|
|        | RLVTLKDIV (SEQ ID NO:372)  | HPV11 EZ 4-12             | 34, 35         |
|        | MLLAVLYCL (SEQ ID NO:373)  | Tirosinasa 1-9            | 57, 58, 59, 68 |
|        | AAGIGILTV (SEQ ID NO:374)  | Melan A\Mart-127-35       | 60             |
|        | YLEPGPVTA (SEQ ID NO:375)  | Pme1 17/gp100 480-488     | 61             |
|        | ILDGTATLRL (SEQ ID NO:376) | Pme1 17/ gp100 457-466    | 62             |
|        | LLDGTATLRL (SEQ ID NO:377) | Pme1 gp100 457-466        | 62             |
|        | ITDQVPFSV (SEQ ID NO:378)  | Pme1 gp100 209-217        | 62             |
|        | KTWGQYWQV (SEQ ID NO:379)  | Pme1 gp100 154-162        | 62             |
|        | TITDQVPFSV (SEQ ID NO:380) | Pme1 gp 100 208-217       | 62             |
|        | AFHHVAREL (SEQ ID NO:381)  | HIV-1 nef 190-198         | 63             |
|        | YLNKIQNSL (SEQ ID NO:382)  | P. falciparum CSP 334-342 | 64             |
|        | MMRKLAILSV (SEQ ID NO:383) | P. falciparum CSP 1-10    | 64             |
|        | KAGEFYNQMM (SEQ ID NO:384) | Gripe BNP 85-94           | 65             |
|        | NIAEGLRAL (SEQ ID NO:385)  | EBNA-1 480-488            | 66             |
|        | NLRRGTALA (SEQ ID NO:386)  | EBNA-1 519-527            | 66             |
|        | ALAIPQCRL (SEQ ID NO:387)  | EBNA-1 525-533            | 66             |
|        | VLKDAIKDL (SEQ ID NO:388)  | EBNA-1 575-582            | 66             |
|        | FMVFLQTHI (SEQ ID NO:389)  | EBNA1 562-570             | 66             |
|        | HLIVDTDSL (SEQ ID NO:390)  | EBNA-2 15-23              | 66             |
|        | SLGNPSLSV (SEQ ID NO:391)  | EBNA-2 22-30              | 66             |
|        | PLASAMRML (SEQ ID NO:392)  | EBNA-2 126-134            | 66             |
|        | RMLWMANYI (SEQ ID NO:393)  | EBNA-2 132-140            | 66             |
|        | MLWMANYIV (SEQ ID NO:394)  | EBNA-2 133-141            | 66             |
|        | ILPQGPQTA (SEQ ID NO:395)  | EBNA-2 151-159            | 66             |
|        | PLRPTAPTTI (SEQ ID NO:396) | EBNA-2 171-179            | 66             |
|        | PLPPATLTV (SEQ ID NO:397)  | EBNA-2 205-213            | 66             |

ES 2 438 735 T3

| HLA-A1 | Posición (antígeno)           | Fuente              | Ref. |
|--------|-------------------------------|---------------------|------|
|        | RMHLPVLHV (SEQ ID NO:397)     | EBNA-2 246-254      | 66   |
|        | PMPLPPSQL (SEQ ID NO:399)     | EBNA-2 287-295      | 66   |
|        | QLPPPAAPA (SEQ ID NO:400)     | EBNA-2 294-302      | 66   |
|        | SMPELSPVL (SEQ ID NO:401)     | EBNA-2 381-389      | 66   |
|        | DLDESWDYI (SEQ ID NO:402)     | EBNA-2 453-461      | 66   |
|        | PLPCVLWPW (SEQ ID NO:403)     | BZLF1 43-51         | 66   |
|        | SLEECDSEL (SEQ ID NO:404)     | BZLF1 167-175       | 66   |
|        | EIKRYKNRV (SEQ ID NO:405)     | BZLF1 176-184       | 66   |
|        | QLLQHYREV (SEQ ID NO:406)     | BZLF1 195-203       | 66   |
|        | LLQHYREVA (SEQ ID NO:407)     | BZLF1 196-204       | 66   |
|        | LLKQMCPSL (SEQ ID NO:408)     | BZLF1 217-225       | 66   |
|        | SIIPRTPDV (SEQ ID NO:409)     | BZLF1 229-237       | 66   |
|        | AIMDKNIIL (SEQ ID NO:410)     | Gripe A NS1 122-130 | 67   |
|        | IMDKNIILKA (SEQ ID NO:411)    | Gripe A NS1 123-132 | 67   |
|        | LLALLSCLTV (SEQ ID NO:412)    | HCV MP 63-72        | 69   |
|        | ILHTPGCV (SEQ ID NO:413)      | HCV MP 105-112      | 69   |
|        | QLRRHIDLLV (SEQ ID NO:414)    | HCV env E 66-75     | 69   |
|        | DLCGSVFLV (SEQ ID NO:415)     | HCV env E 88-96     | 69   |
|        | SMVGNWAKV (SEQ ID NO:416)     | HCV env E 172-180   | 69   |
|        | HLHQNIVDV (SEQ ID NO:417)     | HCV NSI 308-316     | 69   |
|        | FLLADARV (SEQ ID NO:418)      | HCV NSI 340-348     | 69   |
|        | GLRDLAVAVEPVV (SEQ ID NO:419) | HCV NS2 234-246     | 69   |
|        | SLLAPGAKQNV (SEQ ID NO:420)   | HCV NS1 18-28       | 69   |
|        | LLAPGAKQNV (SEQ ID NO:421)    | HCV NS1 19-28       | 69   |
|        | FLLSLGIHL (SEQ ID NO:422)     | HBV pol 575-583     | 70   |
|        | SLYADSPSV (SEQ ID NO:423)     | HBV pol 816-824     | 70   |



ES 2 438 735 T3

| HLA-A1 | Posición (antígeno)        | Fuente  | Ref. |
|--------|----------------------------|---|------|
|        | GLSRYVARL (SEQ ID NO:424)  | HBV POL 455-463   | 70   |
|        | KIFGSLAFL (SEQ ID NO:425)  | HER-2369-377  | 71   |
|        | ELVSEFSRM (SEQ ID NO:426)  | HER-2 971-979   | 71   |
|        | KLTPLCVTL (SEQ ID NO:427)  | HIV-1 gp160 120-128   | 72   |
|        | SLLNATDIAV (SEQ ID NO:428) | HIV-1 GP160 814-823   | 72   |
|        | VLYRYGSFSV (SEQ ID NO:429) | Pmel gp100 476-485  | 62   |
|        | YIGEVLSV (SEQ ID NO:430)   | Familia de miosina de clase I no formadora de filamentos (HA-2)** | 73   |
|        | LLFNILGGWV (SEQ ID NO:431) | HCV NS4 192-201   | 74   |
|        | LLVPFVQWFW (SEQ ID NO:432) | HBV env 338-347   | 74   |
|        | ALMPYACI (SEQ ID NO:433)   | HBV pol 642-650   | 74   |
|        | YLVAYQATV (SEQ ID NO:434)  | HCV NS3 579-587   | 74   |
|        | TLGIVCPIC (SEQ ID NO:435)  | HPV16 E7 86-94  | 74   |
|        | YLLPRRGPRL (SEQ ID NO:436) | Proteína del núcleo de HCV 34-43                                  | 74   |
|        | LLPIFFCLWV (SEQ ID NO:437) | HBV env 378-387   | 74   |
|        | YMDDVVLGA (SEQ ID NO:438)  | HBV Pol 538-546   | 74   |
|        | GTLGIVCPI (SEQ ID NO:439)  | HPV16 E7 85-93  | 74   |
|        | LLALLSCLTI (SEQ ID NO:440) | HCV MP 63-72  | 74   |
|        | MLDLQPETT (SEQ ID NO:441)  | HPV16 E7 12-20  | 74   |
|        | SLMAFTA AV (SEQ ID NO:442) | HCV NS4 174-182   | 75   |
|        | CINGVCWTV (SEQ ID NO:443)  | HCV NS3 67-75   | 75   |
|        | VMNILLQYVV (SEQ ID NO:444) | Ácido glutámico descarboxilasa 114-123                            | 76   |
|        | ILTVILGVL (SEQ ID NO:445)  | Melan A/Mart- 32-40   | 77   |
|        | FLWGPRALV (SEQ ID NO:446)  | MAGE-3 271-279  | 78   |
|        | LLCPAGHAV (SEQ ID NO:447)  | HCV NS3 163-171   | 54   |
|        | ILDSFDPLV (SEQ ID NO:448)  | HCV NSS 239-247   | 54   |
|        | LLLCLIFLL (SEQ ID NO:449)  | HBV env 250-258   | 79   |

ES 2 438 735 T3

| HLA-A1 | Posición (antígeno)         | Fuente   | Ref. |
|--------|-----------------------------|--|------|
|        | LIDYQGMLPV (SEQ ID NO:450)  | HBV env 260-269                                    | 79   |
|        | SIVSPFIPLL (SEQ ID NO:451)  | HBV env 370-379                                    | 79   |
|        | FLLTRILTI (SEQ ID NO:452)   | HBV env 183-191                                    | 80   |
|        | HLGNVKYLV (SEQ ID NO:453)   | P. falciparum TRAP 3-11                            | 81   |
|        | GIAGGLALL (SEQ ID NO:454)   | P. falciparum TRAP 500-508                         | 81   |
|        | ILAGYGAGV (SEQ ID NO:455)   | HCV NS S4A 236-244                                 | 82   |
|        | GLQDCTMLV (SEQ ID NO:456)   | HCV NS5 714-722                                    | 82   |
|        | TGAPVTYSTY (SEQ ID NO:457)  | HCV NS3 281-290                                    | 83   |
|        | VIYQYMDDL (SEQ ID NO:458)   | HIV-1RT 179-187                                    | 84   |
|        | VLPDVFIRCV (SEQ ID NO:459)  | Intrón Gnt-V de N-acetilglucosaminil-transferasa V | 85   |
|        | VLPDVFIRC (SEQ ID NO:460)   | Intrón Gnt-V de N-acetilglucosaminil-transferasa V | 85   |
|        | AVGIGIAVV (SEQ ID NO:461)   | CD9 humano   | 86   |
|        | LVVLGLLAV (SEQ ID NO:462)   | Glutamyltransferasa humana                         | 86   |
|        | ALGLGLLPV (SEQ ID NO:463)   | Receptor acoplado a proteína G humano 164-172      | 86   |
|        | GIGIGVLAA (SEQ ID NO:281)   | HSV-1 gp C 480-488                                 | 86   |
|        | GAGIGVAVL (SEQ ID NO:464)   | HSV-2 gp C 446-454                                 | 86   |
|        | IAGIGILAI (SEQ ID NO:465)   | Pseudorrabia gpGIN 455-463                         | 86   |
|        | LIVIGILIL (SEQ ID NO:466)   | Adenovirus 3 E3 9kD 30-38                          | 86   |
|        | LAGIGLIAA (SEQ ID NO:467)   | S. Lincolnensis lmrA                               | 86   |
|        | VDGIGILTI (SEQ ID NO:468)   | Levadura ysa-1 77-85                               | 86   |
|        | GAGIGVLTA (SEQ ID NO:469)   | polimixa, $\beta$ -endoxilanasas 149-157           | 86   |
|        | AAGIGIIQI (SEQ ID NO:470)   | Metionina sintasa de E. coli 590-598               | 86   |
|        | QAGIGILLA (SEQ ID NO:471)   | Proteína hipotética de E. coli 4-12                | 86   |
|        | KARDPHSGHFV (SEQ ID NO:472) | CDK4 <sup>wl</sup> 22-32                           | 87   |
|        | KACDPHSGHFV (SEQ ID NO:473) | CDK4-R24C 22-32                                    | 87   |
|        | ACDPHSGHFV (SEQ ID NO:474)  | CDK4-R24C 23-32                                    | 87   |
|        | SLYNTVATL (SEQ ID NO:475)   | HIV-1 gag p17 77-85                                | 88   |

ES 2 438 735 T3

| HLA-A1                                      | Posición (antígeno)        | Fuente                        | Ref. |
|---|----------------------------|-------------------------------|------|
|   | ELVSEFSRV (SEQ ID NO:476)  | HER-2, m>V sustituido 971-979 | 89   |
|   | RGPGRAVFTI (SEQ ID NO:477) | HIV-1 gp160 315-329           | 90   |
|   | HMWNFISGI (SEQ ID NO:478)  | HCV NS4A 149-157              | 91   |
|   | NLVPMTVTVQ (SEQ ID NO:479) | HCMV pp65 495-504             | 92   |
|   | GLHCYEQLV (SEQ ID NO:480)  | HPV 6b E7 21-30               | 93   |
|   | PLKQHFQIV (SEQ ID NO:481)  | HPV 6b E7 47-55               | 93   |
|   | LLDFVRFMGV (SEQ ID NO:482) | EBNA-6284-293                 | 95   |
|   | AIMEKNIML (SEQ ID NO:483)  | Gripe Alaska NS 1 122-130     | 67   |
|   | YLKTIQNSL (SEQ ID NO:484)  | P. falciparum cp36 CSP        | 96   |
|   | YLNKIQNSL (SEQ ID NO:485)  | P. falciparum cp39 CSP        | 96   |
|   | YMLDLQPETT (SEQ ID NO:486) | HPV16 E7 11-20***             | 97   |
|   | LLMGTLGIV (SEQ ID NO:487)  | HPV16 E7 82-90***             | 97   |
|   | TLGIVCPI (SEQ ID NO:488)   | HPV 16 E7 86-93***            | 97   |
|   | TLTSCNTSV (SEQ ID NO:489)  | HIV-1 gp120 197-205           | 98   |
|   | KLPQLCTEL (SEQ ID NO:490)  | HPV16 E6 18-26                | 97   |
|   | TIHDIILEC (SEQ ID NO:491)  | HPV16 E6 29-37                | 97   |
|   | LGIVCPICS (SEQ ID NO:492)  | HPV16 E7 87-95                | 97   |
|   | VILGVLLLI (SEQ ID NO:493)  | Melan A/Mart-1 35-43          | 68   |
|   | ALMDKSLHV (SEQ ID NO:494)  | Melan A/Mart-I 56-64          | 68   |
|   | GILTVILGV (SEQ ID NO:495)  | Melan A/Mart-I 31-39          | 68   |
| Epitopos de células T                       | MINAYLDKL (SEQ ID NO:496)  | P. Falciparum STARP 523-531   | 81   |
|   | AAGIGILTV (SEQ ID NO:497)  | Melan A/Mart-I 27-35          | 100  |
|   | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:498) | HBV cAg 18-27                 | 51   |
| Motivo desconocidos de epitopo de células T | SVRDLRLARL (SEQ ID NO:499) | EBNA-3 464-472                | 101  |
| Epitopo de células T                        | AAGIGILTV (SEQ ID NO:497)  | Melan A/Mart-I 27-35          | 100  |
|   | FAYDGKDYI (SEQ ID NO:500)  | Human MHC I- $\alpha$ 140-148 | 99   |
| Epitopos de células T                       | AAGIGILTV (SEQ ID NO:497)  | Melan A/Mart-I 27-35          | 100  |

ES 2 438 735 T3

| HLA-A1                                     | Posición (antígeno)          | Fuente  | Ref.                              |
|--|------------------------------|---|-----------------------------------|
|  | NO:497)                      |   |                                   |
|  | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:498)   | HBV cAg 18-27   | 51                                |
|  | AAGIGILTV (SEQ ID NO:497)    | Meland A/Mart-I 27-35                                   | 100                               |
|  | FLPSDFFPSV (SEQ ID NO:498)   | HBV cAg 18-27   | 51                                |
| Motivo desconocido de epitopo de células T | AAGIGILTV (SEQ ID NO:497)    | Melan A/Mart-I 27-35                                    | 100                               |
|  | ALLAVGATK (SEQ ID NO:501)    | Pmel17 gp100 17-25                                      | 107                               |
| Epitopos de células T                      | RLRDLLIVTR (SEQ ID NO:502)   | HIV -1 gp41 768-778                                     | 108                               |
|  | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:503)   | HIV-1 nef 73-82   | 109                               |
|  | TVYYGVPVWK (SEQ ID NO:504)   | HIV-1 gp120-36-45                                       | 110                               |
|  | RLRPGGKKK (SEQ ID NO:505)    | HIV-1 gag p17 20-29                                     | 110                               |
|  | ILRGSVAHK (SEQ ID NO:506)    | Gripe NP 265-273  | 21                                |
|  | RLRAEAGVK (SEQ ID NO:507)    | EBNA-3603-611   | 111                               |
|  | RLRDLLIVTR (SEQ ID NO:502)   | HIV-1 gp41 770-780                                      | 112                               |
|  | VYYGVPVWK (SEQ ID NO:508)    | HIV-1 GP120 38-46                                       | 113                               |
|  | RVCEKMALY (SEQ ID NO:509)    | HCV NS5 575-583   | 114                               |
| Motivo desconocido de epitopo de células T | KIFSEVTLK (SEQ ID NO:510)    | Desconocido: péptido de melanoma mutado (p183L) 175-183 | Wolfel <i>et al.</i> , com. pers. |
|  | YVNVNMGLK* (SEQ ID NO:511)   | HBV cAg 88-96   | 116                               |
| Epitopos de células T                      | IVTDFSVIK (SEQ ID NO:512)    | EBNA-4 416-424  | 115, 117                          |
|  | ELNEALELK (SEQ ID NO:513)    | P53 343-351   | 115                               |
|  | VPLRPMTYK (SEQ ID NO:514)    | HIV-1 NEF 74-82   | 115                               |
|  | AIFQSSMTK (SEQ ID NO:515)    | HIV-1 gag p24 325-333                                   | 115                               |
|  | QVPLRPMTYK (SEQ ID NO:516)   | HIV-1 nef 73-82   | 118                               |
|  | TINYTIFK (SEQ ID NO:517)     | HCV NSI 238-246   | 114                               |
|  | AAVDLSHFLKEK (SEQ ID NO:518) | HIV-1 nef 83-94   | 120                               |
|  | ACQGVGGPGGHK (SEQ ID NO:519) | HIV-1 111B p24 349-359                                  | 122                               |
| HLA-A24                                    | SYLDSGIHF* (SEQ ID NO:520)   | $\beta$ -catenina, mutada (protooncogén) 29-37          | 123                               |
| Epitopos de células T                      | RYLKDQQLL (SEQ ID NO:521)    | HIV GP 41 583-591                                       | 124                               |

| HLA-A1                | Posición (antígeno)         | Fuente                        | Ref.     |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------|
|                       | AYGLDFYIL (SEQ ID NO:522)   | P15 melanoma Ag 10-18         | 125      |
|                       | AFLPWHRLFL (SEQ ID NO:523)  | Tirosinasa 206-215            | 126      |
|                       | AFLPWHRLF (SEQ ID NO:524)   | Tirosinasa 206-214            | 126      |
|                       | RYSIFFDY (SEQ ID NO:525)    | Ebna-3 24-253                 | 101      |
| Epitopo de células T  | ETINEEAAEW (SEQ ID NO:526)  | HIV-1 gag p24 203-212         | 127      |
| Epitopos de células T | STLPETTIVRR (SEQ ID NO:527) | HBV cAg 141-151               | 129      |
|                       | MSLQRQFLR (SEQ ID NO:528)   | ORF 3P-gp75 294-321 (bp)      | 130      |
|                       | LLPGGRPYR (SEQ ID NO:528)   | TRP (tirosinasa rel.) 197-205 | 131      |
| Epitopo de células T  | IVGLNKIVR (SEQ ID NO:530)   | HIV gag p24 267-267-275       | 132, 133 |
|                       | AAGIGILTV (SEQ ID NO:531)   | Melan A/Mart-1 27 35          | 100      |

La tabla III muestra otros antígenos útiles en la invención que están disponibles en the Ludwig Cancer Institute. La tabla se refiere a pacientes en los que pueden encontrarse los antígenos identificados y, como tales, se incorporan en la presente como referencia. TRA se refiere al antígeno relacionado con un tumor y el n.º LUD se refiere al número del Ludwig Institute.

5

Tabla III

| TRA            | n.º LUD | n.º de patente | Fecha de expedición de la patente | Péptido (antígeno)   | HLA    |
|----------------|---------|----------------|-----------------------------------|--|--------|
| (Continuación) |         |                |                                   | VIFSKASEYL (SEQ ID NO:543)                                 |        |
|                |         |                |                                   | IIVLAIIAI (SEQ ID NO:544)                                  |        |
|                |         |                |                                   | KIWEELSMLEV (SEQ ID NO:545)                                |        |
|                |         |                |                                   | LIETSYVKV (SEQ ID NO:546)                                  |        |
|                | 5327    | 5.585.461      | 17 de diciembre 1996              | FLWGPRLV (SEQ ID NO:547)                                   | HLA-A2 |
|                |         |                |                                   | TLVEVTLGEV (SEQ ID NO:548)                                 |        |
|                |         |                |                                   | ALVETSYVKV (SEQ ID NO:549)                                 |        |
| MAGE-3         | 5344    | 5.554.506      | 10 de septiembre 1996             | KIWEELSVL (SEQ ID NO:550)                                  | HLA-A2 |
| MAGE-3         | 5393    | 5.405.940      | 11 de abril 1995                  | EVDPIGHLY (SEQ ID NO:551)                                  | HLA-A1 |
| MAGE           | 5293    | 5.405.940      | 11 de abril 1995                  | EXDX <sub>5</sub> Y (SEQ ID NO:552)                        | HLA-A1 |
|                |         |                |                                   | (pero no EADPTGHSY) (SEQ ID NO:553)                        |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D X <sub>5</sub> Y (SEQ ID NO:554)                 |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D P X <sub>4</sub> Y (SEQ ID NO:555)               |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D P (I/A/T) X <sub>3</sub> Y (SEQ ID NO:556)       |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D P (I/A/T) (G/S) X <sub>2</sub> Y (SEQ ID NO:557) |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D P (I/A/T) (G/S) (H/N) X Y (SEQ ID NO:558)        |        |
|                |         |                |                                   | E (A/V) D P (I/A/T) (G/S) (H/N) (L/T/V) Y (SEQ ID NO:559)  |        |

| TRA    | n.º LUD | n.º de patente | Fecha de expedición de la patente | Péptido (antígeno)  | HLA  |
|--------|---------|----------------|-----------------------------------|---|--|
| MAGE-1 | 5361    | 5.558.995      | 24 de septiembre 1996             | ELHSAYGEPKLLTQD (SEQ ID NO:560)<br>EHSAYGEPKLL (SEQ ID NO:561)<br>SAYGEPKLL (SEQ ID NO:562)             | HLA-C<br>Clon 10   |
| MAGE-1 | 5253.4  | TBA            | TBA                               | EADPTGHSY (SEQ ID NO:563)   | HLA-A1   |
| BAGE   | 5310.1  | TBA            | TBA                               | MAARAVFLALSAQLLQARLMKE (SEQ ID NO:564)<br>MAARAVFLALSAQLLQ (SEQ ID NO:565)<br>AARAVFLAL (SEQ ID NO:566) | HLA-C<br>Clon 10<br>HLA-C<br>Clon 10<br>HLA-C<br>Clon 10 |
| GAGE   | 5323.2  | 5.648.226      | 15 de julio 1997                  | YRPRPRRY (SEQ ID NO:567)  | HLA-CW6  |

Los antígenos peptídicos preferidos son los antígenos asociados a un tumor (TAA) e infecciones crónicas. Los antígenos peptídicos particularmente preferidos se derivan de tirosina, gp100 o Melan A para el tratamiento del melanoma.

5 Los antígenos peptídicos de esta invención se preparan con facilidad utilizando medios de síntesis peptídica convencionales conocidos en la técnica. En general, pueden ser preparados comercialmente por una de las numerosas empresas que se dedican a la síntesis química. Un ejemplo es American Peptides, Inc., siendo el distribuidor CLINALFA AG (Laufelfingen, Suiza). Los antígenos se preparan según los estándares GMP. La pureza se evalúa mediante HPLC analítica. El producto se caracteriza mediante un análisis de aminoácidos y se ensaya para la esterilidad y la ausencia de pirógenos.

10 Cuando se administra un antígeno apropiado, por ejemplo, un polipéptido, al sistema de un animal, este puede administrarse directamente como el polipéptido o puede administrarse indirectamente, por ejemplo, utilizando un vector o construcción de ADN, o un virus recombinante que codifique el antígeno deseado. Cualquier vector que dirija la expresión en una célula presentadora de antígenos profesional resulta adecuado para este fin. En la administración indirecta, el antígeno se expresa en la célula, para ser presentado por el MHC de clase I sobre la superficie de la célula para estimular la respuesta de CTL.

15 Los antígenos pueden utilizarse por sí solos o pueden administrarse en combinación con otros antígenos o con otros compuestos, tales como citoquinas que sean conocidas por potenciar la estimulación inmunológica de las respuestas de CTL, tales como GM-CSF, IL-12, IL-2, TNF, IFN, IL-18, IL-3, IL-4, IL-8, IL-9, IL-13, IL-10, IL-14, IL-15, G-SCF, IFN alfa, IFN beta, IFN gamma, TGF alfa, TGF beta, y similares. Las citoquinas son conocidas en la técnica y pueden adquirirse con facilidad en el mercado o a partir de la bibliografía. Se ha demostrado que muchos tumores animales y humanos producen citoquinas, tales como IL-4, IL-10, TGF-B, que son potentes moduladores de la respuesta inmunológica y que protegen a los tumores de la destrucción inmunomediada. La producción de IL-4, IL-10 o TGF-b por los tumores puede lograr este efecto protector suprimiendo la inducción de la inmunidad celular, incluyendo la elaboración de respuestas de CTL. Como alternativa, las citoquinas que apoyan las respuestas de CTL pueden añadirse de modo exógeno para ayudar al equilibrio entre la inducción de las respuestas humorales no destructivas del tumor y mediadas por anticélulas tumorales. Varias de estas citoquinas exógenas han demostrado utilidad en modelos de vacunación de ratón experimentales que se sabe que potencian las respuestas de CTL, que incluyen GM-CSF, IFN e IL-2. Una citoquina exógena eficaz que puede utilizarse es GM-CSF. Se ha indicado que GM-CSF potencia la expresión de las llamadas moléculas "coestimuladoras", tales como B7-1 o B7-2, sobre células presentadoras de antígenos (APC), que son interpretres importantes en la sinfonía de las interacciones que se producen durante la estimulación de CTL por APC. Además, se sabe que GM-CSF induce la activación de APC y facilita el crecimiento y la diferenciación de APC, haciendo que estas células estimuladoras de CTL estén disponibles en mayor número y potencia.

### 35 Administración del antígeno

Esta invención se basa, en parte, en la observación de que una respuesta de CTL no se mantiene utilizando técnicas de vacunas convencionales. Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, se cree que las células T no tienen una memoria funcional duradera. Por otra parte, la memoria de las células B mediada por anticuerpos parece ser una memoria efectora duradera. Así, la administración de un antígeno que produce una respuesta de CTL debe realizarse a lo largo del tiempo para mantener el sistema inmunológico del paciente estimulado de modo apropiado para que ataque a las células diana. Aunque se ha sugerido que pueden prepararse antígenos y

adyuvantes como liposomas o microesferas biodegradables, ninguna de estas preparaciones ha proporcionado, hasta la fecha, una respuesta de CTL que sea útil para atacar células cancerosas o patógenos de modo duradero. La administración debe ser sostenida a lo largo del periodo de tiempo deseado a un nivel suficiente para mantener el nivel de antígenos para obtener la respuesta deseada, y debe administrarse desde un depósito que contenga una composición de antígenos fluida que se introduce de modo que alcance el sistema linfático del animal.

En último término, el antígeno debe alcanzar el sistema linfático para estimular, de modo eficaz, los CTL. Sin embargo, la administración del antígeno según la descripción puede implicar una infusión hacia diversos compartimentos del cuerpo que incluyen, pero no se limitan a puntos subcutáneos, intravenosos, intraperitoneales e intralinfáticos, siendo estos últimos los preferidos. Cada uno de distintos puntos de infusión da como resultado la captación del antígeno hacia el sistema linfático. Las cantidades relativas de antígeno necesarias para inducir una respuesta de CTL beneficiosa varían según los diferentes sitios de infusión. En general, se considera que la infusión directa del antígeno hacia el sistema linfático es el medio más eficaz de inducir una respuesta de CTL, pero la diferencia material entre las distintas vías no es necesariamente importante, en términos de la cantidad de antígeno necesaria, o en términos de los parámetros de funcionamiento de la invención. Los sistemas de bombas útiles en la invención son capaces de administrar cantidades materiales del antígeno en un intervalo que hace que la invención sea adecuada para inducir una respuesta de CTL a través de la administración a todos los compartimentos del cuerpo. La estimulación de CTL basada en la administración de antígenos a través de diversas vías será variable, basándose en las propiedades de los diferentes antígenos, que reflejan factores que influyen en el comportamiento del antígeno en el cuerpo y su velocidad de equilibrio (o longevidad) con la linfa, tal como la estabilidad del antígeno en el fluido corporal, la solubilidad del antígeno en el fluido corporal, la afinidad de unión por HLA y la potencia como estimulador de CTL.

Resulta más eficaz si la introducción se realiza lo más directamente posible en el sistema linfático para evitar la destrucción del antígeno por el metabolismo del cuerpo. Cuando la introducción de una composición de antígenos fluida se produce por vía subcutánea, son necesarias mayores cantidades de antígeno para asegurar que la suficiente cantidad de antígeno alcance el sistema linfático. Esta inyección subcutánea es contemplada por esta descripción si puede justificarse por factores tales como el coste, la estabilidad del antígeno, la rapidez con que el antígeno alcanza el sistema linfático, lo bien que se equilibra con la linfa y otros factores que reconocerán el doctor o especialista encargado. La administración subcutánea requerirá, en general, de 100 a 1000 veces más antígeno que la administración directa al sistema linfático. Por tanto, la composición de antígeno se introduce a través de un dispositivo para la administración local al sistema linfático, por ejemplo, el bazo, un nódulo linfático, o un vaso linfático. El dispositivo para la administración local puede colocarse en el exterior del paciente o puede implantarse en el paciente. En cualquiera de los casos, el dispositivo tendrá un depósito para albergar la composición que contiene antígenos fluida, una bomba para transferir la composición, y un canal de transmisión que sale del depósito para ser dirigido a la región de administración preferida en el cuerpo del paciente. En cualquiera de los casos, es preferiblemente portátil.

Para un dispositivo colocado en el exterior del cuerpo del paciente (el dispositivo externo), existen numerosos dispositivos utilizados para administrar insulina a pacientes diabéticos que son útiles en esta invención. En general, están formados por un depósito para albergar la composición de antígenos (en lugar de insulina), una bomba programable para bombear la composición fuera del depósito, un canal o línea de transmisión para transmitir la composición, y un medio para introducir la composición en el cuerpo del animal para alcanzar, en último término, el sistema linfático.

La bomba empleada puede ser una bomba de rodillos/peristáltica, una bomba de jeringa, una bomba de pistón/válvula, una bomba de presión de gas o similares que tenga una fuente de energía (en general, una pila para la portabilidad) que sea programable para administrar el nivel deseado de composición de antígenos al cuerpo del paciente y el sistema linfático. Otro análisis del funcionamiento de estas bombas puede encontrarse en "Insulin Pump Therapy" de E. Austenst y T. Stahl, Walter de Gruyter, Berlin, Nueva York (1990), en el capítulo 3. En la tabla IV se ofrece una lista de bombas disponibles en el momento de su publicación que son útiles para esta invención. Están disponibles versiones más recientes de estas bombas en los fabricantes mostrados.

Tabla IV

| Nombre                | Fabricante/distribuidor       | Peso (g) | Tamaño (mm)   |
|-----------------------|-------------------------------|----------|---------------|
| Nordisk Infusor       | Nordisk                       | 180      | 100 x 60 x 20 |
| Betatron I            | CPI/Lilly                     | 197      | 99 x 66 x 20  |
| RW 90 P/RW 91 P/RW 92 | Dahedi/EA Satonus Instruments | 110      | 109 x 42 x 22 |
| MRS 4-Infuser         | Disetronic                    | 100      | 75 x 53 x 18  |
| B-D 1000              | Becton-Dickinson              | 131      | 78 x 57 x 20  |
| Nordisk Infusor MK II | Nordisk                       | 180      | 113 x 65 x 22 |
| MRS 3-Infuser         | Disetronic                    | 100      | 75 x 53 x 18  |

| Nombre         | Fabricante/distribuidor | Peso (g) | Tamaño (mm)   |
|----------------|-------------------------|----------|---------------|
| A S8 MP        | Autosyringe/Travenol    | 161      | 102 x 64 x 19 |
| Betatron II    | CPI/Lilly               | 197      | 99 x 66 x 20  |
| Minimed 504    | Pacesetter/Haselmeyer   | 106      | 86 x 21 x 51  |
| Minimed 404 S* | Pacesetter              | 106      | 86 x 21 x 51  |
| MRS 1/H-Tron   | Disetronic/Hoechst      | 100      | 75 x 53 x 18  |

\* Aún no está disponible en el mercado.

Las bombas particularmente útiles son la bomba de insulina Disetronic H-Tron V100 de Disetronic Medical Systems, Burgdorf, Suiza, y la bomba de insulina Minimed 507 de MiniMed Inc., 12744 San Fernando Road, Sylmar, California 91342. La bomba MiniMed es particularmente útil puesto que permite programar una inyección en embolada sin mirar la bomba a través de una serie de tonos de audio (que pueden ajustarse en incrementos de 0,5 o 1,0 unidades) y permite programar una inyección en embolada para la administración a través de un periodo extenso de tiempo (desde 30 minutos hasta 4 horas). Proporciona hasta 12 tasas basales (o perfiles) que pueden programarse por cada 24 horas de 0,0-25 unidades/hora en incrementos de 0,1 unidades. El dispositivo permite el aumento o la disminución temporal de una tasa basal establecida desde 30 minutos hasta 24 horas en incrementos de 30 minutos. Otras características relacionadas con la seguridad, la presentación del tiempo, la memoria, etc., están disponibles en el fabricante.

El depósito para la composición de antígenos debe ser lo suficientemente grande como para administrar la cantidad deseada del antígeno a lo largo del tiempo y ser fácilmente rellenable o reemplazable sin requerir que el usuario reinserte el medio para introducir la composición de antígenos al sistema linfático.

Para la preparación de las composiciones de antígenos de esta invención, una composición (preferiblemente acuosa) se prepara para que sea compatible con el sistema linfático y sea fisiológicamente aceptable para el animal que se está tratando. Para la preparación de las composiciones de antígenos útiles en esta invención, se consideran las propiedades físico-químicas del antígeno, tales como el punto isoeléctrico, el peso molecular, la glicosilación u otras modificaciones postraduccionales, y la composición global de aminoácidos. Estas propiedades, junto con cualquier comportamiento conocido del fármaco en diferentes disoluciones (por ejemplo, diferentes tampones, cofactores, etc., así como el comportamiento *in vivo*, ayudarán a guiar la elección de los componentes de la formulación. Un parámetro que influye en las principales vías de degradación es el pH de la disolución. Así, las formulaciones iniciales también evalúan la dependencia del pH de las reacciones de degradación, y a menudo el mecanismo para la degradación puede determinarse a partir de la dependencia del pH para determinar la estabilidad de las proteínas en cada disolución. Los métodos de selección rápidos habitualmente implican el uso de una estabilidad acelerada a temperaturas elevadas (por ejemplo, 40 °C) empleando técnicas conocidas en la técnica.

En general, las composiciones de antígenos útiles en esta invención se prepararán de modo adecuado para la inyección parenteral, en cantidades muy pequeñas. Como tales, estas composiciones deben estar exentas de contaminación y tener un pH compatible con el sistema linfático. Sin embargo, debido a que se administrarán cantidades muy pequeñas de la composición antigénica, no es necesario que tengan el mismo pH que la sangre o la linfa, y no es necesario que tengan una base acuosa. Para los antígenos que son menos solubles puede utilizarse un codisolvente o tensioactivo adecuado, tal como sulfoxido de dimetilo (DMSO) o tensioactivos de la marca PLURONIC. El intervalo de pH que es compatible es de aproximadamente 6,7-7,3 y puede prepararse utilizando agua para inyección para cumplir con las especificaciones de USP (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, capítulos 86-88). En general, una disolución salina convencional que esté tamponada con un ácido débil fisiológicamente aceptable y su conjugado de base, por ejemplo, un sistema tamponante de fosfato o citrato, será la base de la composición de antígenos. En algunos casos, una pequeña cantidad de antioxidante puede ser útil para estabilizar la composición y evitar la oxidación. Los factores a considerar para preparar las composiciones de antígenos pueden encontrarse en el libro de 1994 de the American Chemical Society titulado "Formulation and Delivery of Proteins and Peptides" (Acs Symposium Series, n.º 567) de Jeffery L. Cleland y Robert Langer (editor).

En general, la cantidad del antígeno en la composición de antígenos variará de un paciente a otro y de un antígeno a otro, dependiendo de factores tales como la actividad del antígeno para inducir una respuesta y el caudal de la linfa a través del sistema del paciente. En general, la composición de antígenos puede administrarse a una velocidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 microlitros/hora, o de aproximadamente 24 a aproximadamente 12000 microlitros/día. La concentración del antígeno es tal que se administrarán de aproximadamente 0,1 microgramos a aproximadamente 10.000 microgramos del antígeno durante 24 horas. El caudal se basa en el conocimiento de que, cada minuto, de aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 microlitros de fluido linfático fluye a través de un nódulo linfático inguinal de un adulto. El objetivo es maximizar la concentración local de la formulación de vacuna en el sistema linfático. Será necesaria una cierta cantidad de investigación empírica sobre los pacientes para determinar el nivel de infusión más eficaz para una preparación de vacuna concreta en seres humanos.

Para introducir la composición de antígenos en el sistema linfático del paciente, la composición se dirige a un vaso



linfático, un nódulo linfático, el bazo u otra porción apropiada del sistema linfático. Preferiblemente, la composición se dirige a un nódulo linfático, tal como un nódulo inguinal o axilar, insertando un catéter o una aguja en el nódulo y manteniendo el catéter o la aguja a lo largo de la administración. Están disponibles catéteres o agujas adecuados fabricados de metal o plástico (por ejemplo, poliuretano, poli(cloruro de vinilo) (PVC), TEFLON, polietileno y similares). Cuando se inserta el catéter o la aguja, por ejemplo, en el nódulo inguinal, el nódulo inguinal se perfora bajo control ultrasonográfico utilizando una cánula Vialon™ Insyte-W™ y un catéter de 24G<sub>3/4</sub> (Becton Dickinson, EEUU) que se fija utilizando una venda transparente Tegaderm™ (Tegaderm™ 1624, 3M, St. Paul, MN 55144, EEUU). Este procedimiento, en general, lo realiza un radiólogo experimentado. La localización de la punta del catéter dentro del nódulo linfático inguinal se confirma mediante la inyección de un volumen mínimo de disolución salina, que aumenta inmediata y visiblemente el tamaño del nódulo linfático. Este último procedimiento permite la confirmación de que la punta está dentro del nódulo y puede realizarse para asegurarse de que la punta no se haya salido del nódulo linfático, pudiéndose repetir varios días después de la implantación del catéter. En el caso de que la punta se salga de la localización dentro del nódulo linfático, puede implantarse un nuevo catéter.

En otra realización, el antígeno se administra al sistema linfático a través de un artículo manufacturado que se implanta en el animal, preferiblemente en un sitio de un órgano linfático o cerca de este. El artículo incluirá una bomba que puede administrar el antígeno a una velocidad controlada a lo largo de un periodo de tiempo predeterminado y es adecuado para el uso en el hospedante. En la técnica se conocen varios dispositivos para la administración de agentes (tales como fármacos) en seres humanos o animales, y estos pueden utilizarse o adaptarse para su uso en la presente invención.

El dispositivo implantable será similar al dispositivo externo analizado anteriormente porque comprende un depósito de una composición que contiene antígenos, acuosa, fisiológicamente aceptable, que es capaz de inducir una respuesta de CTL en un animal, una bomba colocada en asociación con el depósito para administrar la composición a una velocidad definida, un canal de transmisión para descargar la composición desde el depósito y, opcionalmente, una línea de administración conectada al canal de transmisión, teniendo dicha línea de administración un tamaño adecuado para colocarlo en el animal y para la administración de la composición de una manera que alcance el sistema linfático del animal.

Preferiblemente, la bomba en el dispositivo implantable es una bomba osmótica del tipo utilizado en el dispositivo modelo ALZET® o el dispositivo modelo DUROS™, un trabajo pionero de Alza Corporation, Palo Alto, CA, o en un dispositivo fabricado por Pharmetrix y ejemplificado en la patente de EEUU 4.838.862. La bomba osmótica utiliza el efecto osmótico empleando una membrana permeable al agua pero impermeable a un soluto. La presión osmótica que se ha creado dentro de un dispositivo se emplea para administrar la composición a una velocidad controlada a lo largo del tiempo. Un artículo de Giancarlo Santus y Richard Baker, "Osmotic Drug Delivery: A Review of the Patent Literature" en the Journal of Controlled Release, 35 (1995) 1-21, proporciona directrices útiles para el tipo de bombas osmóticas que son útiles en esta invención. La bomba osmótica fuerza la composición a través de un orificio de descarga para descargar la composición. Opcionalmente, una línea de administración se conecta al orificio de descarga para colocar la línea de un modo adecuado para la administración al sistema linfático del animal. Las patentes que describen dispositivos útiles en esta invención incluyen las siguientes patentes de EEUU: (A) 3.604.417, cedida a American Cyanamid; (B) 4.838.862; 4.898.582; 5.135.498; 5.169.390; y 5.257.987, todas cedidas a Pharmetrix; (C) 4.340.048; 4.474.575; 4.552.651; 4.619.652; 4.753.651; 3.732.865; 3.760.804; 3.760.805; 3.929.132; 3.995.632; 4.034.756; 4.350.271; 4.455.145; 5.017.381; 5.023.088; 5.030.216; 5.034.229; 5.037.420; 5.057.318; 5.059.423; 5.110.596; 5.110.597; 5.135.523; 5.137.727; 5.174.999; 5.209.746; 5.221.278; 5.223.265; 3.760.984; 3.987.790; 3.995.631; 4.203.440; 4.286.067; 4.300.558; 4.304.232; 4.340.054; 4.367.741; 4.450.198; 4.855.141; 4.865.598; 4.865.845; 4.872.873; 4.929.233; 4.963.141; 4.976.966, todas cedidas a Alza Corp.

Un dispositivo de bomba osmótica básico incorpora un alojamiento que contiene una cámara para almacenar la composición que contiene antígenos que se va a administrar, separada de un compartimento que contiene un materia de sal osmótica mediante una barrera que puede moverse bajo presión, tal como un pistón o una membrana impermeable flexible. El compartimento que contiene la sal osmótica está separado del fluido osmótico mediante una membrana semipermeable. En algunas realizaciones, una barrera para fluidos, tal como una lámina de aluminio, aísla la cámara de la sal osmótica del fluido osmótico, manteniendo la bomba inactivada hasta la retirada de la barrera inmediatamente antes del uso. Otros dispositivos de bomba osmótica emplean los fluidos corporales como fluido osmótico. En estos dispositivos, una membrana semipermeable separa el compartimento de la sal osmótica de los fluidos corporales, y la bomba se activa una vez insertada en el cuerpo cuando se expone a los fluidos corporales. En cualquiera de los casos, la expansión volumétrica del compartimento de la sal osmótica dirige la expulsión del antígeno almacenado desde el compartimento y hacia el entorno circundante del cuerpo. Estas bombas han tenido mucho éxito para lograr un bombeado y administración de agentes ininterrumpido y estable. Las bombas tienen un tamaño pequeño para poder insertarse en un paciente, con consideraciones flexibles con respecto a la localización. Esto es importante en el caso de vacunas de CTL, puesto que el inventor ha determinado que la inducción eficaz de respuestas de CTL depende del antígeno o del sistema de expresión de antígenos que se está administrando hacia el sistema linfático, para conseguir, en último término, la administración del antígeno hacia un órgano linfático, tal como el bazo. El antígeno administrado hacia un nódulo linfático es 100-1000 veces más eficaz para inducir respuestas de CTL, comparado con la administración subcutánea convencional. Una modificación en la bomba osmótica incorpora una unión de microcatéter (es decir, la línea de administración opcional) en su extremo

de descarga, de modo que cuando la bomba se implanta cerca de un órgano linfático, tal como un nódulo linfático, el catéter puede insertarse en el órgano para facilitar la administración de la vacuna directamente hacia el sistema linfático.

5 Antes de la administración del antígeno utilizando cualquiera de los anteriores vehículos, pueden utilizarse métodos para ayudar a la determinación de la localización óptima para la administración del antígeno. Por ejemplo, cuando se emplea la bomba osmótica, puede utilizarse una radiografía para formar imágenes del flujo linfático del paciente, para determinar dónde se produce un drenaje linfático relativamente alto, para decidir una posición de inserción para la bomba osmótica que maximice la administración hacia el sistema linfático. Puesto que cada paciente tiene un perfil de drenaje linfático exclusivo, la formación de imágenes se realizará para cada individuo antes de la inserción de la bomba osmótica para la administración del antígeno. Cuando se emplea la canulación directa del vaso linfático, tal como cuando se emplean bombas osmóticas o de insulina para administrar el antígeno, pueden utilizarse ultrasonidos para colocar la aguja directamente en el vaso linfático y para controlar su colocación a lo largo del periodo de tratamiento.

Los siguientes ejemplos no limitantes son ilustrativos de la presente invención.

## 15 Ejemplos

### Materiales y métodos para los ejemplos 1-5

20 *Ratones:* La generación de ratones transgénicos con receptores de células T (ratones TCR+) en los que aproximadamente 90% de las células TCD8+ expresan un TCR que reconoce el epitopo de LCMV-glicoproteína inmunodominante (gp-péptido aa 33-41, p33:KAVYNFATC-SEQ ID NO:569) presentado sobre H-2D<sup>b</sup>, se ha descrito en detalle. Todos los ratones experimentales tenían entre 8 y 12 semanas de edad y se criaron y se alojaron bajo estrictas condiciones exentas de patógenos en the Institut Für Labortierkunde en la Universidad de Zurich.

*Virus:* El LCMV (cepa Armstrong) se obtuvo originariamente del Dr. M.B.A. Oldstone, Scripps Clinics and Research Foundation, LaJolla, San Diego, CA. El virus de siembra se cultivó sobre células BHK y se cultivó en placa sobre células MC57 utilizando un ensayo de inmunoenfoque, tal como se ha descrito previamente.

25 *Bomba osmótica:* ALZA modelo n.º 1007b.

*Ensayos de protección in vivo para la actividad de CTL específica:* El ensayo *in vivo* para la detección de actividad CTL mediante infecciones de exposición con LCMV se ha descrito en detalle previamente (Oehen *et al.*, 1991). Brevemente, los ratones se expusieron por vía intravenosa a  $2 \times 10^3$  pfu de LCMV (Armstrong). Después de 4 días se determina la titulación de LCMV utilizando el ensayo de inmunoenfoque mencionado anteriormente.

30 *Citotoxicidad ex vivo primaria contra LCMV-gp:* Los ratones se inyectaron por vía intravenosa con 10 µg de p33. Después de 36 horas se incubaron suspensiones de células individuales del bazo durante 5 h con células diana EL-4 singeneicas marcadas con <sup>51</sup>Cr (H-2<sup>b</sup>), que se pulsaron con p33 o se dejaron sin pulsar. La lisis específica se calculó como [(liberación de <sup>51</sup>Cr experimental - liberación de <sup>51</sup>Cr espontánea)/(liberación de <sup>51</sup>Cr total - liberación de <sup>51</sup>Cr espontánea) x 100%].

35 *Reacción de hinchamiento de la almohadilla de la pata inducida por LCMV:* Los ratones se infectaron con LCMV (Armstrong) mediante una inyección intradérmica en la almohadilla de la pata trasera (5000 pfu en 30:1). Se midió a diario el espesor de la almohadilla de la pata con un calibrador cargado con un muelle. El hinchamiento de la almohadilla de la pata se calculó como (espesor medido - espesor antes de la inyección)/(espesor antes de la inyección).

### 40 Ejemplo 1: La liberación continua del antígeno peptídico utilizando una bomba osmótica induce una potente respuesta de CTL en ratones C57BL/6

45 Ratones C57BL/6 fueron inyectados por vía intravenosa con una única dosis de 50 µg de p33 (que incluye 500 ng de GM-CSF) (círculos) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50 µg de p33 y 500 ng de GM-CSF a lo largo de un periodo de tiempo de 7 días (triángulos), o no fueron expuestos (los datos no se muestran). Después de 7 días, los ratones se sacrificaron para preparar suspensiones de células individuales a partir del bazo. Las células esplénicas se reestimularon *in vitro* durante 5 días con p33 pulsado en presencia de cantidades bajas de IL-2. La citotoxicidad específica se midió utilizando células diana EL-4 marcadas con <sup>51</sup>Cr pulsadas con p33. La lisis específica de las células diana EL-4 sin p33 era menor que 16% para todos los efectores. Los resultados se muestran en la figura 1.

### 50 Ejemplo 2: La liberación continua del antígeno induce inmunidad de CTL contra virus en ratones C57BL/6

Ratones C57BL/6 fueron inyectados por vía intravenosa con una única dosis de 50 µg de p33 (que incluye 500 ng de GM-CSF, Pharmigen) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50 µg de p33 y 500 ng de GM-CSF a lo largo de un periodo de tiempo de 7 días, o no fueron expuestos. Después de 7 días se

5 evalúa la actividad de CTL específica *in vivo* utilizando ensayos de protección antivírica. Los ratones C57BL/16 se expusieron por vía intravenosa con la cepa LCMV de Armstrong ( $2 \times 10^3$  pfu). Después de 4 días, los ratones se sacrificaron y se determinaron las titulaciones de LCMV en los bazo empleando un ensayo de inmunoenfoque. Los ratones implantados con la bomba osmótica mostraron unas titulaciones de virus significativamente menores, que indica una inmunidad de CTL activa contra los virus (tabla V).

Tabla V

| Ratones C57BL/6        | Titulación del virus ( $\log_{10}$ ) |
|------------------------|--------------------------------------|
| Una única inyección    | 4,2                                  |
| Una única inyección    | 4,6                                  |
| Una única inyección    | 4,0                                  |
| Administrado con bomba | 2,2                                  |
| Administrado con bomba | 1,8                                  |
| Administrado con bomba | 2,0                                  |
| No cebado              | 4,8                                  |
| No cebado              | 3,8                                  |
| No cebado              | 4,4                                  |

### Ejemplo 3: La liberación continua del antígeno mantiene efectores de CTL potentes en ratones transgénicos TCR

10 Ratones transgénicos TCR fueron inyectados por vía intravenosa con una única dosis de 50  $\mu\text{g}$  de p33 (círculos) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50  $\mu\text{g}$  de p33 (triángulos), o no fueron expuestos (cuadrados). Después de 36 horas, los ratones se sacrificaron para preparar suspensiones de células individuales a partir del bazo que se ensayaron *ex vivo* para la citotoxicidad específica de p33 utilizando células diana EL-4 marcadas con  $^{51}\text{Cr}$  pulsadas con p33. De forma similar, fueron inyectados ratones por vía intravenosa con una única dosis de 50  $\mu\text{g}$  de p33 (círculos) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50  $\mu\text{g}$  de p33 a lo largo de 7 días (triángulos), o no fueron expuestos (cuadrados). Después de 7 días, los ratones se sacrificaron para preparar suspensiones de células individuales a partir del bazo para ensayar la citotoxicidad específica de p33 *ex vivo* utilizando células diana EL-4 marcadas con  $^{51}\text{Cr}$  pulsadas con p33. La lisis específica de células diana EL-4 sin p33 fue menor que 18% para todos los efectores. Los resultados se muestran en las figuras 2A y 2B.

### La liberación continua del antígeno mantiene una respuesta de CTL protectora contra infecciones víricas

25 Después de 7 días, ratones transgénicos TCR fueron expuestos mediante una inyección intradérmica de LCMV en las almohadillas de las patas traseras ( $2 \times 10^3$  pfu en 30  $\mu\text{l}$ ). La ausencia de reacción de hinchamiento en la almohadilla de la pata, según se observa en ratones con una bomba implantada (triángulos), indica que, en el momento de la inyección, existía una inmunidad de CTL activa que inhibe la replicación local del virus en la almohadilla de la pata. Por contraste, el hinchamiento de la almohadilla de la pata, según se observa en ratones inyectados con el péptido como una única inyección en embolada (círculos) y los ratones control no expuestos (los datos no se muestran), indica que los LCMV se replicaron con éxito en la almohadilla de la pata en ausencia de CTL protectores. Los resultados se muestran en la figura 2C.

### 30 Ejemplo 4: La administración directa del antígeno hacia un órgano linfático aumenta notablemente la eficacia de la inducción de CTL

35 Ratones transgénicos TCR fueron inyectados con dosis graduadas de gp-péptido p33 por vía subcutánea (S.C.), intravenosa (I.V.) o directamente en el bazo (I.S.) a través de una pequeña incisión abdominal. La eficacia de la inducción de CTL se evaluó midiendo la actividad de CTL específica de gp 24 horas después de la inyección. Se sabe que la actividad de CTL alcanza su máximo un día después de la inyección del péptido. Los ratones se sacrificaron para preparar suspensiones de células individuales a partir de nódulos linfáticos de drenaje o del bazo para ensayar *ex vivo* la citotoxicidad específica de p33 utilizando células diana EL-4 marcadas con  $^{51}\text{Cr}$  pulsadas con p33. La lisis específica de células diana EL-4 sin p33 fue menor que 12% para todos los efectores. Los resultados se muestran en la figura 3.

**Ejemplo 5: Las células dendríticas purificadas a partir de ratones que han recibido una inyección intraesplénica de péptido potencialmente estimulan CTL**

5 Se evaluó el efecto de dirigir la administración del péptido hacia el sistema linfático. El péptido p33 se inyectó por vía intravenosa, subcutánea o directamente en el bazo de ratones C57BL/6 de tipo salvaje. Después de 2 horas se aislaron DC del bazo de los animales inyectados por vía intraesplénica o intravenosa, y también de los nódulos linfáticos de drenaje regionales de los animales inyectados por vía subcutánea. Las células aisladas de estos tejidos se clasificaron para DC utilizando esferas magnéticas acopladas con un anticuerpo monoclonal que reconoce la cadena de integrina-alfa, un marcador específico de las DC en el bazo y los nódulos linfáticos. Las fracciones de células clasificadas de modo positivo y negativo se compararon con respecto a su capacidad para estimular *in vitro* células T CD8+ no expuestas de ratones transgénicos TCR específicas para LCMV-gp. Solo cuando el péptido había sido inyectado directamente en el bazo, la fracción celular que contiene DC es capaz de estimular la proliferación de CTL, según se mide mediante la captación de <sup>3</sup>H-timidina. Esto indica que la inducción de CTL después de la inyección directa del péptido en los órganos linfáticos refleja una carga eficaz de las DC con el péptido. Por contraste, la fracción con menos DC no induce la proliferación y las DC aisladas de órganos linfoides de los ratones inyectados por vía intravenosa y subcutánea no resultaron ser estimuladores eficaces. Los resultados se muestran en la figura 4.

Aunque la presente invención se ha descrito haciendo referencia a lo que se considera en la presente como ejemplos preferidos, debe entenderse que la invención no se limita a los ejemplos descritos.

Otros aspectos de la descripción son:

20 Un método para inducir y/o mantener una respuesta de CTL inmunológica en un mamífero, comprendiendo dicho método:

administrar un antígeno al mamífero a un nivel suficiente como para inducir una respuesta de CTL inmunológica en el mamífero, y

25 mantener el nivel del antígeno en el sistema linfático del mamífero a lo largo de un tiempo suficiente como para mantener la respuesta de CTL inmunológica.

El método, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente al sistema linfático del animal.

El método, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente al bazo, a un nódulo linfático o a un vaso linfático.

30 Un método para tratar a un mamífero que tiene una enfermedad, o que está predispuesto a una enfermedad, frente a la cual el sistema inmunológica del mamífero monta una respuesta mediada por células frente a un antígeno relacionado con la enfermedad para atacar a la enfermedad, comprendiendo dicho método:

administrar un antígeno correspondiente a la enfermedad al animal a un nivel suficiente como para inducir una mayor respuesta de CTL en el animal, y

35 mantener la respuesta aumentada de CTL en el animal mediante la administración regular y sostenida del antígeno correspondiente a la enfermedad al animal durante un tiempo suficiente como para tratar la enfermedad, en el que la administración regular y sostenida del antígeno se realiza de una manera que mantiene el nivel del antígeno en el sistema linfático del animal.

El método, en el que la enfermedad es cáncer.

40 El método, en el que el cáncer es melanoma maligno.

El método, en el que la enfermedad es una enfermedad infecciosa.

El método, en el que la enfermedad infecciosa es una enfermedad vírica.

El método, en el que se administra un único antígeno al animal.

El método, en el que se administran múltiples antígenos al animal.

45 El método, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente al sistema linfático del animal.

El método, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente a un nódulo linfático o a un vaso linfático.

El método, en el que el antígeno se administra directamente a un nódulo linfático inguinal o axilar.

El método, en el que el antígeno se administra al animal bombeando una composición fisiológicamente aceptable del antígeno desde un dispositivo colocado en la parte exterior del cuerpo del animal a través de una línea de transmisión y un catéter colocado para administrar la composición que contiene el antígeno de modo que el antígeno alcanza el sistema linfático del animal.

- 5 El método, en el que el antígeno se administra implantando una bomba de liberación sostenida implantable que contiene una composición fisiológicamente aceptable del antígeno en un sitio, o cerca de un sitio de un órgano o vaso linfático, de modo que la composición que contiene el antígeno se libera de modo regular y sostenido a lo largo del tiempo.

El método, en el que la bomba es una bomba osmótica.

- 10 El método, en el que la enfermedad es cáncer y el antígeno es un antígeno asociado a un tumor.

El método, en el que el antígeno se selecciona del grupo que consiste en un antígeno de diferenciación, un antígeno multilinaje específico de tumor, un antígeno embrionario, un antígeno de un oncogén expresado, un antígeno de un gen supresor de tumor mutado expresado, y un antígeno vírico.

- 15 El método anterior, en el que el antígeno se selecciona del grupo que consiste en MART-1/MelanA (MART-1), gp100 (Pmel 17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), CEA, p53, Ras, HER-2/neu, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, EBVA, antígenos E6 y E7 de HPV, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, RAGE, NY-ESO, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, H-ras,  $\beta$ -catenina, CDK4, Mum-1, p15, p16.

- 20 Dicho método, en el que una citoquina que es capaz de potenciar la respuesta de CTL se administra y/o se mantiene junto con el antígeno.

Dicho método, en el que la citoquina es GM-CSF, IL-12, IL-2, TNF, IFN $\gamma$ , IL-18, IL-3, IL-4, IL-8, IL-9, IL-13, IL-10, IL-14, IL-15, G-SCF, IFN alfa, IFN beta, IFN gamma, TGF alfa, TGF beta.

Un artículo manufacturado para administrar un antígeno que induce una respuesta de CTL en un animal, comprendiendo dicho artículo:

- 25 un depósito de una composición que contiene antígenos fisiológicamente aceptable que es capaz de inducir una respuesta de CTL en un animal,

una bomba conectada al depósito para administrar la composición a una velocidad definida,

una línea de transmisión para descargar la composición desde el depósito, y, opcionalmente,

- 30 una línea de administración conectada a la línea de transmisión, teniendo dicha línea de administración un tamaño adecuado para colocarse en el animal y para la administración de la composición de una manera que alcance el sistema linfático del animal.

El artículo, en el que el depósito puede retirarse del artículo manufacturado o es rellenable.

El artículo, en el que la composición comprende solo un antígeno.

El artículo, en el que la composición comprende más de un antígeno.

- 35 El artículo, en el que la composición comprende además una citoquina capaz de potenciar una respuesta de CTL.

El artículo, en el que la citoquina es GM-CSF, IL-12, IL-2, TNF, IFN $\gamma$ , IL-18, IL-3, IL-4, IL-8, IL-9, IL-13, IL-10, IL-14, IL-15, G-SCF, IFN alfa, IFN beta, IFN gamma, TGF alfa, TGF beta.

- 40 El artículo, en el que el antígeno es un antígeno de diferenciación, un antígeno multilinaje específico de tumor, un antígeno embrionario, un antígeno de un oncogén, un antígeno de un gen supresor de tumor mutado, o un antígeno vírico.

- 45 El artículo, en el que el antígeno se selecciona del grupo que consiste en MART-1/MelanA (MART-1), gp100 (Pmel 17), tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, p15(58), CEA, p53, Ras, HER-2/neu, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, EBVA, antígenos E6 y E7 (HPV), TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, RAGE, NY-ESO, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, H-ras,  $\beta$ -catenina, CDK4, Mum-1, p15, p16.

El artículo, en el que el artículo es un dispositivo externo, y la línea de administración es un catéter que es lo suficientemente largo para la administración al animal por vía subcutánea o linfática.

El artículo, en el que el catéter es lo suficientemente largo para la administración directamente al sistema linfático del

animal.

El artículo, en el que la administración al sistema linfático se realiza a través de un nódulo axilar o inguinal.

El artículo, que es portátil.

El artículo, que tiene un tamaño adecuado para la unión portátil a un ser humano.

5 El artículo, en el que la bomba es una bomba de rodillos/peristáltica, una bomba de jeringa, una bomba de pistón/válvula, o una bomba de presión de gas.

El artículo, en el que la bomba funciona con pilas.

10 El artículo, en combinación con instrucciones impresas para la administración de la composición de antígenos de modo regular a lo largo del tiempo para mantener el antígeno en el sistema linfático del animal a un nivel suficiente como para mantener una respuesta de CTL en el animal.

Un proceso para preparar un sistema útil para inducir una respuesta de CTL sostenida en un animal que necesita dicha respuesta, que comprende:

colocar una composición que contiene antígenos, acuosa, fisiológicamente aceptable, en un depósito que tiene una bomba para administrar la composición a una velocidad definida a través de una línea de transmisión al animal.

LISTA DE SECUENCIAS

- <110> Kuendig, Thomas M. Simard, John J. L.
- 5 <120> Método para inducir una respuesta de CTL  
 <130> CTLI-001/02WO
- 10 <140> Todavía sin asignar  
 <141> 10-07-1998  
 <150> 08/988,320US  
 <151> 1997-12-10
- 15 <150> 2,209,815CA  
 <151> 10-07-1997  
 <160> 569
- 20 <170> PatentIn Ver. 2.0  
 <210> 1  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> Adenovirus 3  
 <400> 1  
**Leu Ile Val Ile Gly Ile Leu Ile Leu**  
**1 5**
- 30 <210> 2  
 <211>10  
 <212> PRT  
 <213> > Adenovirus 5
- 35 <400> 2  
**Ser Gly Pro Ser Asn Thr Pro Pro Glu Ile**  
**1 5 10**  
 <210>3 3  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 40 <213> Adenovirus 5  
 <400> 3  
**Val Asn Ile Arg Asn Cys Cys Tyr Ile**  
**1 5**
- 45 <210> 4  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Adenovirus 5
- 50 <400> 4  
**Ser Gly Pro Ser Asn Ile Pro Pro Glu Ile**  
**1 5 10**  
 <210> 5  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 55 <213> CSFV

<400> 5

**Glu Asn Ala Leu Leu Val Ala Leu Phe**

**1**

**5**

5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus del dengue 4

400> 6

**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**

**1**

**5**

10

<210> 7

<211> 9

<212> PRT

15

<213> EBV

400> 7

**Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val**

**1**

**5**

20

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

25

400> 8

**Asn Ile Ala Glu Gly Leu Arg Ala Leu**

**1**

**5**

30

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 9

**Asn Leu Arg Arg Gly Thr Ala Leu Ala**

**1**

**5**

35

<210> 10

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

40

400> 10

**Ala Leu Ala Ile Pro Gln Cys Arg Leu**

**1**

**5**

45

<210> 11

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 11

**Val Leu Lys Asp Ala Ile Lys Asp Leu**

**1**

**5**

50

<210> 12

<211> 9



<212> PRT  
<213> EBV

400> 12

**Phe Met Val Phe Leu Gln Thr His Ile**

5        **1**                                **5**

<210> 13  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

10

400> 13

**His Leu Ile Val Asp Thr Asp Ser Leu**

**1**                                        **5**

15

<210> 14  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

20

400> 14

**Ser Leu Gly Asn Pro Ser Leu Ser Val**

**1**                                        **5**

25

<210> 15  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

400> 15

**Pro Leu Ala Ser Ala Met Arg Met Leu**

**1**                                        **5**

30

<210> 16  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

35

400> 16

**Arg Met Leu Trp Met Ala Asn Tyr Ile**

**1**                                        **5**

40

<210> 17  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

400> 17

**Met Leu Trp Met Ala Asn Tyr Ile Val**

**1**                                        **5**

45

<210> 18  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> EBV

50

400> 18

**Ile Leu Pro Gln Gly Pro Gln Thr Ala**

**1**                                        **5**

<210> 19  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 5  
 400> 19  
**Pro Leu Arg Pro Thr Ala Pro Thr Ile**  
**1 5**

10 <210> 20  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 20  
**Pro Leu Pro Pro Ala Thr Leu Thr Val**  
**1 5**

20 <210> 21  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 21  
**Arg Met His Leu Pro Val Leu His Val**  
**1 5**

30 <210> 22  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

30 400> 22  
**Pro Met Pro Leu Pro Pro Ser Gln Leu**  
**1 5**

35 <210> 23  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

40 400> 23  
**Gln Leu Pro Pro Pro Ala Ala Pro Ala**  
**1 5**

45 <210> 24  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> BBV

400> 24  
**Ser Met Pro Glu Leu Ser Pro Val Leu**  
**1 5**

50 <210> 25  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 25

**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**

**1**

**5**

5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 26

**Pro Leu Pro Cys Val Leu Trp Pro Val**

**1**

**5**

10

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

15

400> 27

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

20

<210> 28

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

25

400> 28

**Glu Ile Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val**

**1**

**5**

30

<210> 29

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 29

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

35

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> HCV-1

40

400> 30

**Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala**

**1**

**5**

45

<210> 31

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 31

**Leu Leu Lys Gln Met Cys Pro Ser Leu**

**1**

**5**

50

5 <210> 32  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 32  
**Ser Ile Ile Pro Arg Thr Pro Asp Val**  
**1 5**

10 <210> 33  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 33  
**Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe Met Gly Val**  
**1 5 10**

20 <210> 34  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 34  
**Ser Val Arg Asp Arg Leu Ala Arg Leu**  
**1 5**

25 <210> 35  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

30 400> 35  
**Ile Val Thr Asp Phe Ser Val Ile Lys**  
**1 5**

35 <210> 36  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 36  
**Ala Val Phe Asp Arg Lys Ser Asp Ala Lys**  
**1 5 10**

45 <210> 37  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 37  
**Arg Tyr Ser Ile Phe Phe Asp Tyr**  
**1 5**

50 <210> 38  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 38

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

10

400> 39

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

<210> 40

<211> 9

15

<212> PRT

<213> EBV

400> 40

**Glu Pro Asp Val Pro Pro Gly Ala Ile**

**1**

**5**

20

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

25

400> 41

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

30

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 42

**Gly Pro Gly Pro Gln Pro Gly Pro Leu**

**1**

**5**

35

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

40

400> 43

**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**

**1**

**5**

45

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 44

**Arg Pro Gln Lys Arg Pro Ser Cys Ile**

**1**

**5**

5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 45

**Pro Pro Thr Pro Leu Leu Thr Val Leu**

**1**

**5**

10

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

15

400> 46

**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**

**1**

**5**

20

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

25

400> 47

**Pro Pro Arg Met His Leu Pro Val Leu**

**1**

**5**

30

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 48

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

35

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

40

400> 49

**Pro Pro Ser Ile Asp Pro Ala Asp Leu**

**1**

**5**

45

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> EBV

400> 50

**Leu Pro Cys Val Leu Trp Pro Val Leu**

**1**

**5**

50

5 <210> 51  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 51  
**Cys Pro Ser Leu Asp Val Asp Ser Ile Ile**  
**1 5 10**

10 <210> 52  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 52  
**Thr Pro Asp Val Leu His Glu Asp Leu**  
**1 5**

20 <210> 53  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 53  
**Phe Leu Arg Gly Arg Ala Tyr Gly Leu**  
**1 5**

30 <210> 54  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

30 400> 54  
**Gln Ala Lys Trp Arg Leu Gln Thr Leu**  
**1 5**

35 <210> 55  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

40 400> 55  
**Ala Tyr Pro Leu His Glu Gln His Gly**  
**1 5**

45 <210> 56  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

45 400> 56  
**Tyr Ile Lys Ser Phe Val Ser Asp Ala**  
**1 5**

50 <210> 57  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 57

**Arg Arg Arg Trp Arg Arg Leu Thr Val**

**1**

**5**

5

<210> 58

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

10

400> 58

**Arg Arg Ile Tyr Asp Leu Ile Glu Leu**

**1**

**5**

<210> 59

<211> 9

15

<212> PRT

<213> EBV

400> 59

**Tyr Pro Leu His Glu Gln His Gly Met**

**1**

**5**

20

<210> 60

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

25

400> 60

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

30

<210> 61

<211> 8

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 61

**Ala Ser Arg Cys Trp Val Ala Met**

**1**

**5**

35

<210> 62

<211> 9

<212> PRT

40

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 62

**Gly Gln Ile Val Gly Gly Val Tyr Leu**

**1**

**5**

45

<210> 63

<211> 10

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

50

400> 63

**Arg Pro Leu Thr Asp Phe Asp Gln Gly Trp**

**1**

**5**

**10**



<210> 64  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 5  
 400> 64  
**Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val Gly Ala**  
**1 5 10**

<210> 65  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 10  
 400> 65  
**Ala Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val**  
**1 5 10**

<210> 66  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 15  
 400> 66  
**Met Ser Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Leu Val Thr Pro Cys Ala Glu Glu**  
**1 5 10 15**

<210> 67  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 20  
 400> 67  
**Lys His Pro Asp Ala Thr Tyr Ser Arg**  
**1 5**

<210> 68  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 25  
 400> 68  
**Lys Leu Val Ala Leu Gly Ile Asn Ala Val**  
**1 5 10**

<210> 69  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 30  
 400> 69  
**Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile Asp Cys**  
**1 5**

<210> 70  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 35  
 400> 70  
**Met Ser Tyr Ser Trp Thr Gly Ala Leu Val Thr Pro Cys Ala Glu Glu**  
**1 5 10 15**

400> 70

**Gly Asn Ala Ser Arg Cys Trp Val Ala**

**1**

**5**

5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 71

**Thr Arg Pro Pro Leu Gly Asn Trp Phe**

10

**1**

**5**

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

15

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 72

**Val Pro His Pro Asn Ile Glu Glu Val**

**1**

**5**

20

<210> 73

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

25

400> 73

**Tyr Thr Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile**

**1**

**5**

30

<210> 74

<211> 8

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 74

**Ser Trp Ala Ile Lys Trp Glu Tyr**

**1**

**5**

35

<210> 75

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

40

400> 75

**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**

**1**

**5**

45

<210> 76

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 76

**Gly Asp Phe Asp Ser Val Ile Asp Cys**

50

**1**

**5**

<210> 77  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 5  
 400> 77  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 78  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 10  
 400> 78  
**Ile Val Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg**  
**1 5**

<210> 79  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 15  
 400> 79  
**Glu Ile Tyr Lys Arg Trp Ile Ile Leu**  
**1 5**

<210> 80  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 20  
 400> 80  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 81  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 25  
 400> 81  
**Glu Ile Lys Asp Thr Lys Glu Ala Leu**  
**1 5**

<210> 82  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 30  
 400> 82  
**Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu**  
**1 5**

<210> 83  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 35  
 400> 83  
**Ile Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr**  
**1 5 10**

<210> 84  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 5  
 400> 84  
**Glu Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu**  
**1 5**

<210> 85  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 10  
 400> 85  
**Tyr His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Gln Trp Gln**  
**1 5 10**

<210> 86  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 20  
 400> 86  
**Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Gln Trp Gln Asn Tyr Thr**  
**1 5 10**

<210> 87  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 25  
 400> 87  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 68  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 35  
 400> 88  
**Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn**  
**1 5**

<210> 89  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 40  
 400> 89  
**Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
**1 5 10**

<210> 90  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 50  
 400> 90  
**Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Gln Trp Gln**  
**1 5**

<210> 91  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 5  
 400> 91  
**His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu**  
**1 5**

<210> 92  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 10  
 400> 92  
**Gln Met Val His Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu**  
**1 5 10**

<210> 93  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 20  
 400> 93  
**Met Tyr Ala Pro Pro Ile Gly Gly Gln Ile**  
**1 5 10**

<210> 94  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 25  
 400> 94  
**Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile**  
**1 5 10**

<210> 95  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 35  
 400> 95  
**Met Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile**  
**1 5**

<210> 96  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 45  
 400> 96  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 97  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 50  
 400> 97  
**Ala Phe His His Val Ala Arg Glu Leu**  
**1 5**

<210> 98  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 5  
 400> 98  
**Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu**  
**1 5**

<210> 99  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 10  
 400> 99  
**Ser Leu Leu Asn Ala Thr Asp Ile Ala Val**  
**1 5 10**

<210> 100  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 20  
 400> 100  
**Val Ile Tyr Gln Tyr Met Asp Asp Leu**  
**1 5**

<210> 101  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 25  
 400> 101  
**Ser Leu Tyr Asn Thr Val Ala Thr Leu**  
**1 5**

<210> 102  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 35  
 400> 102  
**Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile**  
**1 5 10**

<210> 103  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 40  
 400> 103  
**Arg Leu Arg Asp Leu Leu Leu Ile Val Thr Arg**  
**1 5 10**

<210> 104  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 50

400> 104  
**Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
**1 5 10**

5 <210> 105  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 105  
**Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys**  
**1 5 10**

10 <210> 106  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

15 400> 106  
**Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys**  
**1 5**

20 <210> 107  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

25 400> 107  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

30 <210> 108  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 108  
**Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
**1 5**

40 <210> 109  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 109  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

45 <210> 110  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50 400> 110  
**Ala Ala Val Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys**  
**1 5 10**

<210> 111  
 <211> 12

<212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 111  
**Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly Gly His Lys**  
 5           **1**                           **5**                           **10**

<210> 112  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 10 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 112  
**Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp**  
          **1**                                   **5**                                   **10**

15 <210> 113  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 113  
**Thr Pro Gly Pro Gly Val Arg Tyr Pro Leu**  
          **1**                                   **5**                                   **10**

25 <210> 114  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 114  
**Gly Gly Lys Lys Lys Tyr Lys Leu**  
          **1**                                   **5**

30 <210> 115  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 115  
**Arg Val Lys Glu Lys Tyr Gln His Leu**  
          **1**                                   **5**

40 <210> 116  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 116  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 45           **1**                                   **5**

<210> 117  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 50 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 117  
**Gly Val Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Tyr Lys Leu Val Pro**  
          **1**                                   **5**                                   **10**                                   **15**



<210> 118  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 5  
 400> 118  
**Lys Arg Trp Ile Ile Leu Gly Leu Asn Lys**  
           1                  5                  10  
  
 <210> 119  
 <212> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 10  
  
 400> 119  
**Lys Glu His Val Ile Gln Asn Ala Phe**  
           1                  5  
 15  
  
 <210> 120  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 20  
  
 400> 120  
**Glu Glu Asn Leu Leu Asp Phe Val Arg Phe**  
           1                  5                  10  
 25  
  
 <210> 121  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 30  
  
 400> 121  
**Asp Thr Pro Leu Ile Pro Leu Thr Ile Phe**  
           1                  5                  10  
 35  
  
 <210> 122  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> BBV  
 40  
  
 400> 122  
**Gln Asn Gly Ala Leu Ala Ile Asn Thr Phe**  
           1                  5                  10  
 45  
  
 <210> 123  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 50  
  
 400> 123  
**Arg Leu Arg Ala Glu Ala Gly Val Lys**  
           1                  5  
 55  
  
 <210> 124  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 124  
**Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val**  
           1                  5                  10

<210> 125  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
5  
400> 125  
**Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val**  
1 5

<210> 126  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
10  
400> 126  
**Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val**  
1 5 10

<210> 127  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
20  
400> 127  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
1 5

<210> 128  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
25  
400> 128  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
1 5

<210> 129  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
35  
400> 129  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
1 5

<210> 130  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
40  
400> 130  
**Leu Leu Val Pro Phe Val Gln Trp Phe Val**  
1 5 10

<210> 131  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B  
50  
400> 131  
**Ala Leu Met Pro Leu Tyr Ala Cys Ile**  
1 5

55

<210> 132  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 5  
 400> 132  
**Leu Leu Pro Ile Phe Phe Cys Leu Trp Val**  
**1 5 10**

<210> 133  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 10  
 400> 133  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 134  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 20  
 400> 134  
**Leu Leu Leu Cys Leu Ile Phe Leu Leu**  
**1 5**

<210> 135  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 25  
 400> 135  
**Leu Leu Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val**  
**1 5 10**

<210> 136  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 35  
 400> 136  
**Ser Ile Val Ser Pro Phe Ile Pro Leu Leu**  
**1 5 10**

<210> 137  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 40  
 400> 137  
**Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile**  
**1 5**

<210> 138  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 50  
 400> 138  
**Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys**  
**1 5**

55

<210> 139  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 5 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 139  
**Ser Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val Val Arg Arg**  
**1 5 10**  
 10 <210> 140  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 15 400> 140  
**Ile Pro Gln Ser Leu Asp Ser Trp Trp Thr Ser Leu**  
**1 5 10**  
  
 <210> 141  
 <211> 8  
 20 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 141  
**Met Gly Leu Lys Phe Arg Gln Leu**  
**1 5**  
 25 <210> 142  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 30 400> 142  
**Ser Thr Asx Xaa Gln Ser Gly Xaa Gln**  
**1 5**  
  
 <210> 143  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 35 <213> Citomegalovirus humano  
  
 400> 143  
**Phe Ile Ala Gly Asn Ser Ala Tyr Glu Tyr Val**  
**1 5 10**  
 40 <210> 144  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 45 <213> Citomegalovirus humano  
  
 400> 144  
**Ser Asp Glu Glu Glu Ala Ile Val Ala Tyr Thr Leu**  
**1 5 10**  
  
 50 <210> 145  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Citomegalovirus humano  
  
 55 400> 145  
**Asp Asp Val Trp Thr Ser Gly Ser Asp Ser Asp Glu Glu Leu Val**  
**1 5 10 15**

<210> 146  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Citomegalovirus humano  
  
 400> 146  
**Ile Pro Ser Ile Asn Val His His Tyr**  
     **1                    5**

10 <210> 147  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Citomegalovirus humano

15 400> 147  
  
**Asn Leu Val Pro Met Val Ala Thr Val Gln**  
     **1                    5                    10**

20 <210> 148  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Citomegalovirus humano

25 400> 148  
**Arg Lys Thr Pro Arg Val Thr Gly Gly Gly Ala Met Ala Gly Ala**  
     **1                    5                    10                    15**

30 <210> 149  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

30 400> 149  
**Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val**  
     **1                                    5**

35 <210> 150  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 400> 150  
**Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Val**  
     **1                    5                    10**

45 <210> 151  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

45 400> 151  
**Ile Leu His Thr Pro Gly Cys Val**  
     **1                                    5**

50 <210> 152  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 152  
**Gln Leu Arg Arg His Ile Asp Leu Leu Val**  
**1 5 10**

5 <210> 153  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 153  
**Asp Leu Cys Gly Ser Val Phe Leu Val**  
**1 5**

10 <210> 154  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

15 <210> 154  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 154  
**Ser Met Val Gly Asn Trp Ala Lys Val**  
**1 5**

20 <210> 155  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

25 400> 155  
**His Leu His Gln Asn Ile Val Asp Val**  
**1 5**

30 <210> 156  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 156  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

35 <210> 157  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 400> 157  
**Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Val Glu Pro Val Val**  
**1 5 10**

45 <210> 158  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 158  
**Ser Leu Leu Ala Pro Gly Ala Lys Gln Asn Val**  
**1 5 10**

50 <210> 159  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

55 <210> 159  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 159  
**Leu Leu Ala Pro Gly Ala Lys Gln Asn Val**  
**1 5 10**

5 <210> 160  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

10 400> 160  
**Leu Leu Phe Asn Ile Leu Gly Gly Trp Val**  
**1 5 10**

<210> 161  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

15 400> 161  
**Tyr Leu Val Ala Tyr Gln Ala Thr Val**  
**1 5**

20 <210> 162  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

25 400> 162  
**Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Leu**  
**1 5 10**

30 <210> 163  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

35 400> 163  
**Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Ile**  
**1 5 10**

40 <210> 164  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

45 400> 164  
**Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val**  
**1 5**

50 <210> 165  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

50 400> 165  
**Cys Ile Asn Gly Val Cys Trp Thr Val**  
**1 5**

<210> 166  
 <211> 9

<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis C

400> 166

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

5      **1**                               **5**

<210> 167

<211> 9

<212> PRT

10      <213> Virus de la Hepatitis C

400> 167

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**                                       **5**

15      <210> 168

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

20      400> 168

**Ile Leu Ala Gly Tyr Gly Ala Gly Val**

**1**                                       **5**

<210> 169

<211> 9

<212> PRT

25      <213> Virus de la Hepatitis C

400> 169

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**                                       **5**

30      <210> 170

<211> 10

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

35      400> 170

**Thr Gly Ala Pro Val Thr Tyr Ser Thr Tyr**

**1**                                       **5**                                       **10**

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 171

**His Met Trp Asn Phe Ile Ser Gly Ile**

45      **1**                                       **5**

<210> 172

<211> 9

<212> PRT

50      <213> Virus de la Hepatitis C

400> 172

**Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr**

**1**                                       **5**



<210> 173  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 5 <213> Virus de la Hepatitis C  
  
 400> 173  
**Thr Ile Asn Tyr Thr Ile Phe Lys**  
**1 5**  
  
 10 <210> 174  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
  
 15 400> 174  
**Tyr Ile Ser Trp Cys Leu Trp Trp**  
**1 5**  
  
 <210> 175  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
  
 400> 175  
**Gly Pro Arg Leu Gly Val Arg Ala Thr**  
**1 5**  
  
 25 <210> 176  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
  
 30 400> 176  
**Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe**  
**1 5**  
  
 <210> 177  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
  
 400> 177  
**Thr Glu Met Glu Lys Glu Gly Lys Ile**  
**1 5**  
  
 <210> 178  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 45 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
  
 400> 178  
**Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys**  
**1 5**  
  
 50 <210> 179  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 179  
**Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr**  
**1 5 10**

5 <210> 180  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 180  
**Ala Ile Phe Gln Ser Ser Met Thr Lys**  
**1 5**

10 <210> 181  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 181  
**Thr Leu Tyr Cys Val His Gln Arg Ile**  
**1 5**

20 <210> 182  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

25 400> 182  
**Ile Tyr Gln Glu Pro Phe Lys Asn Leu Lys**  
**1 5 10**

30 <210> 183  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 183  
**Lys Tyr Lys Leu Lys His Ile Val Trp**  
**1 5**

35 <210> 184  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 184  
**Leu Phe Cys Ala Ser Asp Ala Lys Ala Tyr**  
**1 5 10**

45 <210> 185  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 185  
**Gln Ala Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp**  
**1 5 10**

50 <210> 186  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 55 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 186  
**Glu Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu**  
**1 5**

5 <210> 187  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 187  
**Glu Thr Phe Tyr Val Asp Gly Ala Ala Asn Arg**  
**1 5 10**

10 <210> 188  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

15 400> 188  
**Arg Leu Arg Asp Leu Leu Leu Ile Val Thr Arg**  
**1 5 10**

20 <210> 189  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

25 400> 189  
**Pro Ile Gln Lys Glu Thr Trp Glu Thr Trp**  
**1 5 10**

30 <210> 190  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 190  
**Arg Ile Lys Gln Ile Ile Asn Met Trp**  
**1 5**

40 <210> 191  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 191  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

45 <210> 192  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50 400> 192  
**Asp Thr Val Leu Glu Glu Met Asn Leu**  
**1 5**

<210> 193  
 <211> 9

<212> PRT  
<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 193  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

5           **1**                               **5**

<210> 194  
<211> 9  
<212> PRT  
10 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 194  
**Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp Val**

**1**                               **5**

15 <210> 195  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 195  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**                               **5**

25 <210> 196  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 196  
**Arg Pro Asn Asn Asn Thr Arg Lys Ser Ile**

**1**                               **5**                               **10**

30 <210> 197  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 197  
**Ile Pro Arg Arg Ile Arg Gln Gly Leu**

**1**                               **5**

40 <210> 198  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 198  
**Glu Leu Arg Ser Leu Tyr Asn Thr Val**

**1**                               **5**

45 <210> 199  
<211> 8  
<212> PRT  
50 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 199  
**Trp Pro Thr Val Arg Glu Arg Met**

**1**                               **5**

<210> 200  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 5  
 400> 200  
**Phe Leu Lys Glu Lys Gly Gly Leu**  
     1                    5

<210> 201  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 10  
 400> 201  
**Lys Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys**  
     1                    5                    10

<210> 202  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 20  
 400> 202  
**Ile Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys**  
     1                    5

<210> 203  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 25  
 400> 203  
**Gly Arg Arg Gly Trp Glu Ala Leu Lys Tyr**  
     1                    5                    10

<210> 204  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 30  
 400> 204  
**Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
     1                    5                    10

<210> 205  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 35  
 400> 205  
**Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu**  
     1                    5

<210> 206  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 40  
 400> 206  
**Arg Arg Gln Asp Ile Leu Asp Leu Trp Ile**  
     1                    5                    10

<210> 207  
 <211> 8

<212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 207  
**Arg Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Trp**  
 5        1                                5

<210> 208  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 10 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 208  
**Trp Ala Ser Arg Glu Leu Glu Arg Phe**  
           1                                5

15 <210> 209  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 209  
**Thr Val Leu Asp Val Gly Asp Ala Tyr**  
           1                                5

<210> 210  
 <211> 11  
 25 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 210  
**Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr Leu**  
 30        1                                5                                10

<210> 211  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 211  
**Asn Ser Ser Lys Val Ser Gln Asn Tyr**  
           1                                5

<210> 212  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 40 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 212  
**Pro Pro Ile Pro Val Gly Asp Ile Tyr**  
 45        1                                5

<210> 213  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 50 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 213  
**His Pro Asp Ile Val Ile Tyr Gln Tyr**  
           1                                5

55 <210> 214  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 214  
**Thr Ala Val Pro Trp Asn Ala Ser Trp**  
**1 5**

5 <210> 215  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

10 400> 215  
**Asn Pro Val Pro Val Gly Asn Ile Tyr**  
**1 5**

15 <210> 216  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 216  
**Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr Thr**  
**1 5**

25 <210> 217  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

30 400> 217  
**Gly His Gln Ala Ala Met Gln Met Leu**  
**1 5**

35 <210> 218  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 218  
**Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr**  
**1 5 10**

45 <210> 219  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50 400> 219  
**Tyr Pro Gly Ile Lys Val Arg Gln Leu**  
**1 5**

55 <210> 220  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

60 400> 220  
**Gly Ala Glu Thr Phe Tyr Val Asp Gly Ala**  
**1 5 10**

65 <210> 221  
 <211> 9

<212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 221  
**Asn Ala Asn Pro Asp Cys Lys Thr Ile**  
 5        **1**                                **5**

<210> 222  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 10 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 222  
**Arg Met Tyr Ser Pro Thr Ser Ile**  
       **1**                                **5**

15 <210> 223  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 223  
**Val Pro Val Trp Lys Glu Ala Thr Thr Thr**  
       **1**                                **5**                                **10**

<210> 224  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 25 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 224  
**Ile Ser Pro Arg Thr Leu Asn Ala Trp**  
       **1**                                **5**

30 <210> 225  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 225  
**Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp**  
       **1**                                **5**                                **10**

<210> 226  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 40 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 226  
**Lys Ala Phe Ser Pro Glu Val Ile Pro Met Phe**  
 45        **1**                                **5**                                **10**

<210> 227  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 50 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 227  
**Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp**  
       **1**                                **5**

55 <210> 228  
 <211> 9



<212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 228  
**Gln Ala Ser Gln Asp Val Lys Asn Trp**  
 5            1                            5

<210> 229  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

10

400> 229  
**His Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln**  
           1                            5                            10

15

<210> 230  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20

400> 230  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
           1                            5

<210> 231  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

25

400> 231  
**Thr Ser Thr Leu Gln Glu Gln Ile Gly Trp**  
           1                            5                            10

30

<210> 232  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35

400> 232  
**Arg Leu Arg Pro Gly Gly Lys Lys Lys Tyr**  
           1                            5                            10

40

<210> 233  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

45

400> 233  
**Leu Gly Leu Asn Lys Ile Val Arg Met Tyr**  
           1                            5                            10

<210> 234  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50

400> 234  
**Leu Val Gly Lys Leu Asn Trp Ala Ser Gln Ile Tyr**  
           1                            5                            10

55

<210> 235  
 <211> 10

<212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 235  
**Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val Tyr**  
 5            1                            5                            10

<210> 236  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

10

400> 236  
**Thr Gln Gly Tyr Phe Pro Asp Trp Gln Asn Tyr**  
           1                            5                            10

15

<210> 237  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20

400> 237  
**Ala Val Asp Leu Ser His Phe Leu**  
           1                            5

25

<210> 238  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

30

400> 238  
**Val Ile Pro Met Phe Ser Ala Leu**  
           1                            5

35

<210> 239  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40

400> 239  
**Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe Tyr**  
           1                            5

45

<210> 240  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40

400> 240  
**Ser Phe Asn Cys Gly Gly Glu Phe Phe**  
           1                            5

50

<210> 241  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

55

400> 241  
**Pro Leu Thr Phe Gly Trp Cys Tyr Lys Leu**  
           1                            5                            10

55

<210> 242  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 242  
**Val Leu Glu Trp Arg Phe Asp Ser Arg Leu**  
**1 5 10**

5 <210> 243  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

10 400> 243  
**Phe Pro Val Thr Pro Gln Val Pro Leu Arg**  
**1 5 10**

15 <210> 244  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

20 400> 244  
**Thr Pro Gly Pro Gly Val Arg Tyr Pro Leu**  
**1 5 10**

25 <210> 245  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

30 400> 245  
**Gln Ala Ser Gln Glu Val Lys Asn Trp**  
**1 5**

35 <210> 246  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 246  
**Val Pro Leu Asp Glu Asp Phe Arg Lys Tyr**  
**1 5 10**

45 <210> 247  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

50 400> 247  
**Asn Pro Asp Ile Val Ile Tyr Gln Tyr**  
**1 5**

55 <210> 248  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

60 400> 248  
**Arg Ala Ile Glu Ala Gln Ala His Leu**  
**1 5**

65 <210> 249  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 249  
**Thr Ala Phe Thr Ile Pro Ser Ile**  
**1 5**

5 <210> 250  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 250  
**Val His Pro Val His Ala Gly Pro Ile Ala**  
**1 5 10**

10 <210> 251  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 15 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 251  
**Asn Cys Ser Phe Asn Ile Ser Thr Ser Ile**  
**1 5 10**

20 <210> 252  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

25 400> 252  
**Cys Thr Asn Val Ser Thr Val Gln Cys**  
**1 5**

30 <210> 253  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

35 400> 253  
**Ile Gly Pro Gly Arg Ala Phe His Thr**  
**1 5**

40 <210> 254  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

40 400> 254  
**Asn Pro Asp Ile Val Ile Tyr Gln Tyr**  
**1 5**

45 <210> 255  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 255  
**Glu Pro Ile Val Gly Ala Glu Thr Phe Tyr**  
**1 5 10**

50 <210> 256  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 55 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 256  
**Glu Pro Ile Val Gly Ala Glu Thr Phe**  
 1 5

5 <210> 257  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 257  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 10 1 5

15 <210> 258  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 258  
**Val Pro Leu Asp Lys Asp Phe Arg Lys Tyr**  
 1 5 10

20 <210> 259  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

25 400> 259  
**Ile Pro Leu Thr Glu Glu Ala Glu Leu**  
 1 5

30 <210> 260  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 260  
**Arg Pro Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr**  
 35 1 5 10

<210> 261  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

40 400> 261  
**Phe Pro Val Arg Pro Gln Val Pro Leu**  
 1 5

45 <210> 262  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 262  
**Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu**  
 50 1 5

<210> 263  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

55

400> 263  
**Arg Pro Ile Val Ser Thr Gln Leu Leu**  
 1 5

5 <210> 264  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 264  
**Ile Pro Leu Thr Glu Glu Ala Glu Leu**  
 10 1 5

<210> 265  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana

400> 265  
**Asp Pro Asn Pro Gln Glu Val Val Leu**  
 1 5

20 <210> 266  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2

25 400> 266  
**Ala Met Gln Met Leu Lys Glu Thr Ile**  
 1 5

30 <210> 267  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 2

400> 267  
**Thr Pro Tyr Asp Ile Asn Gln Met Leu**  
 35 1 5

<210> 268  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 268  
**Arg Arg Trp Ile Gln Leu Gly Leu Gln Lys**  
 1 5 10

45 <210> 269  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 269  
**Gly Ile Trp Gly Cys Ser Gly Lys Leu Ile Cys Thr Thr Ala Val**  
 50 1 5 10 15

<210> 270  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 55 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 270  
**Ala Leu Ile Trp Glu Asp Leu Arg Ser Leu Cys Leu Phe Ser Tyr**  
**1 5 10 15**

5 <210> 271  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 6b

400> 271  
**Gly Leu His Cys Tyr Glu Gln Leu Val**  
**1 5**

10 <210> 272  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 6b

15 <210> 272  
**Pro Leu Lys Gln His Phe Gln Ile Val**  
**1 5**

20 <210> 273  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 11

25 400> 273  
**Arg Leu Val Thr Leu Lys Asp Ile Val**  
**1 5**

30 <210> 274  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 274  
**Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys**  
**1 5**

35 <210> 275  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

40 400> 275  
**Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile**  
**1 5**

45 <210> 276  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 276  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

50 <210> 277  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

55

400> 277  
**Tyr Met Leu Asp Leu Gln Pro Glu Thr Thr**  
**1 5 10**

5 <210> 278  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 278  
**Arg Pro Arg Lys Leu Pro Gln Leu**  
**1 5**

10 <210> 279  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

15 <210> 279  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

20 <210> 280  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> HSV

25 <210> 280  
**Ser Ser Ile Glu Phe Ala Arg Leu**  
**1 5**

30 <210> 281  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> HSV-1

35 <210> 281  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

40 <210> 282  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> HSV-1

40 <210> 282  
**Asp Tyr Ala Thr Leu Gly Val Gly Val**  
**1 5**

45 <210> 283  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> HSV-1

400> 283  
**Leu Tyr Arg Thr Phe Ala Gly Asn Pro Arg Ala**  
**1 5 10**

50 <210> 284  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> HSV-1

55 <210> 284  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> HSV-1



400> 284  
**Gln Thr Phe Asp Phe Gly Arg Leu**  
**1 5**

5 <210> 285  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> HSV-2

10 400> 285  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

15 <210> 286  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus linfotrópico humano de células T de tipo 1

20 400> 286  
**Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val**  
**1 5**

<210> 287  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

25 400> 287  
**Gly Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu**  
**1 5**

30 <210> 288  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

35 400> 288  
**Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val**  
**1 5 10**

<210> 289  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

40 400> 289  
**Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys**  
**1 5**

45 <210> 290  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

50 400> 290  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

55 <210> 291  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 291  
**Glu Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile**  
**1 5**

5 <210> 292  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

10 400> 292  
**Leu Arg Ser Arg Tyr Trp Ala Ile**  
**1 5**

15 <210> 293  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

20 400> 293  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

25 <210> 294  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

30 400> 294  
**Gly Glu Ile Ser Pro Leu Pro Ser Leu**  
**1 5**

35 <210> 295  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

40 400> 295  
**Phe Glu Asp Leu Arg Val Leu Ser Phe**  
**1 5**

45 <210> 296  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

50 400> 296  
**Val Ser Asp Gly Gly Pro Asn Leu Tyr**  
**1 5**

55 <210> 297  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

60 400> 297  
**Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr**  
**1 5**

65 <210> 298  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 298  
**Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile Ile Leu**  
**1 5**

5 <210> 299  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 299  
**Ile Met Asp Lys Asn Ile Ile Leu Lys Ala**  
**1 5 10**

10 <210> 300  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 <210> 300  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 300  
**Ser Arg Tyr Trp Ala Ile Arg Thr Arg**  
**1 5**

20 <210> 301  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

25 400> 301  
**Thr Tyr Gln Arg Thr Arg Ala Leu Val**  
**1 5**

30 <210> 302  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 302  
**Thr Tyr Val Ser Val Ser Thr Ser Thr Leu**  
**1 5 10**

35 <210> 303  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

40 <210> 303  
**Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu**  
**1 5**

45 <210> 304  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 304  
**Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile**  
**1 5**

50 <210> 305  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

55 <210> 305  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 305  
**Ile Glu Gly Gly Trp Thr Gly Met Ile**  
**1 5**

5 <210> 306  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 306  
**Ser Asp Tyr Glu Gly Arg Leu Ile**  
**1 5**

10 <210> 307  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 400> 307  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

20 <210> 308  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

25 400> 308  
**Ala Ser Asn Glu Asn Met Glu Thr Met**  
**1 5**

30 <210> 309  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

35 400> 309  
**Ala Ser Asn Glu Asn Met Asp Ala Met**  
**1 5**

40 <210> 310  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

40 400> 310  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

45 <210> 311  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 311  
**Lys Ala Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

50 <210> 312  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

55

400> 312  
**Leu Tyr Gln Asn Val Gly Thr Tyr Val**  
**1 5**

5 <210> 313  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 313  
**Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Leu**  
**1 5 10**

10 <210> 314  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 <210> 314  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 314  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

20 <210> 315  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

25 400> 315  
**Ile Tyr Ala Thr Val Ala Gly Ser Leu**  
**1 5**

30 <210> 316  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

35 400> 316  
**Thr Tyr Val Ser Val Gly Thr Ser Thr Ile**  
**1 5 10**

40 <210> 317  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

40 400> 317  
**Phe Glu Ser Thr Gly Asn Leu Ile**  
**1 5**

45 <210> 318  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> JHMV

400> 318  
**Ala Pro Thr Ala Gly Ala Phe Phe Phe**  
**1 5**

50 <210> 319  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> LCMV

55

400> 319  
**Arg Pro Gln Ala Ser Gly Val Tyr Met**  
 1 5

5 <210> 320  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> LCMV

400> 320  
**Phe Gln Pro Gln Asn Gly Gln Phe Ile**  
 10 1 5

15 <210> 321  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> LCMV

400> 321  
**Ser Gly Val Glu Asn Pro Gly Gly Tyr Cys Leu**  
 1 5 10

20 <210> 322  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> LCMV

25 400> 322  
**Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys Gly**  
 1 5 10

30 <210> 323  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> MCMV

400> 323  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 35 1 5

40 <210> 324  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> MKV

400> 324  
**Cys Leu Ser Trp Asn Gly Pro His Leu**  
 1 5

45 <210> 325  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> MMTV

400> 325  
**Ser Phe Ala Val Ala Thr Thr Ala Leu**  
 50 1 5

55 <210> 326  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> MMTV

400> 326  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 1 5

5 <210> 327  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> MMTV

400> 327  
**Ala Asn Tyr Asp Phe Ile Cys Val**  
 10 1 5

<210> 328  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 15 <213> Virus de la leucemia murina

400> 328  
**Lys Ser Pro Trp Phe Thr Thr Leu**  
 1 5

20 <210> 329  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la leucemia murina

25 400> 329  
**Ser Ser Trp Asp Phe Ile Thr Val**  
 1 5

30 <210> 330  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la leucemia murina

400> 330  
**Cys Cys Leu Cys Leu Thr Val Phe Leu**  
 35 1 5

<210> 331  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Polio

40 400> 331  
**Ser Pro Ser Tyr Val Tyr His Gln Phe**  
 1 5

45 <210> 332  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Polio

400> 332  
**Ser Arg Arg Tyr Pro Asp Ala Val Tyr Leu His**  
 50 1 5 10

<210> 333  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 55 <213> MV

400> 333  
**Arg Arg Tyr Pro Asp Ala Val Tyr Leu**  
**1 5**

5 <210> 334  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> MV

400> 334  
**Tyr Pro Ala Leu Gly Leu His Glu Phe**  
**1 5**

10 <210> 335  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Rotavirus sp.

15 400> 335  
**Asp Pro Val Ile Asp Arg Leu Tyr Leu**  
**1 5**

20 <210> 336  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Rotavirus sp.

25 400> 336  
**Ser Pro Gly Arg Ser Phe Ser Tyr Phe**  
**1 5**

30 <210> 337  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Rotavirus sp.

35 400> 337  
**Thr Tyr Lys Asp Thr Val Gln Leu**  
**1 5**

40 <210> 338  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Polio

40 400> 338  
**Phe Tyr Asp Gly Phe Ser Lys Val Pro Leu**  
**1 5 10**

45 <210> 339  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la seudorrabia

400> 339  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

50 <210> 340  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> SV

55



400> 340  
**Val Glu Ala Glu Ile Ala His Gln Ile**  
 1 5

5 <210> 341  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> SV

400> 341  
**Ile Ile Tyr Arg Phe Leu Leu Ile**  
 10 1 5

<210> 342  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> Virus simio 40

400> 342  
**Val Gly Pro Val Phe Pro Pro Gly Met**  
 1 5

20 <210> 343  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

25 400> 343  
**Tyr Ser Gly Tyr Ile Phe Arg Asp Leu**  
 1 5

<210> 344  
 <211> 9  
 30 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

400> 344  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 35 1 5

<210> 345  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

40 400> 345  
**Glu Gly Cys Thr Pro Tyr Asp Ile Asn Gln Met Leu**  
 1 5 10

<210> 346  
 <211> 9  
 45 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

400> 346  
**Phe Ala Pro Gly Asn Tyr Pro Ala Leu**  
 50 1 5

<210> 347  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 55 <213> Virus simio 40

400> 347  
**Val Val Tyr Asp Phe Leu Lys Cys**  
 1 5

5 <210> 348  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

400> 348  
**Ser Ala Ile Asn Asn Tyr Ala Gln Lys Leu**  
 10 1 5 10

15 <210> 349  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

400> 349  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
 1 5

20 <210> 350  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40

25 400> 350  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 1 5

30 <210> 351  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus simio 40  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (9)

35 <223> leu

400> 351  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 1 5

40 <210> 352  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

45 400> 352  
**Ser Glu Phe Leu Leu Glu Lys Arg Ile**  
 1 5

50 <210> 353  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

400> 353  
**Arg Gly Tyr Val Tyr Gln Gly Leu**  
 55 1 5

<210> 354  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 5  
 400> 354  
**Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr**  
   1                                  5

<210> 355  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae  
 10  
 400> 355  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
   1                                  5

<210> 356  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae  
 20  
 400> 356  
**Cys Thr Glu Leu Lys Leu Ser Asp Tyr**  
   1                                  5

<210> 357  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 25  
 400> 357  
**Glu Val Asp Pro Ile Gly His Leu Tyr**  
   1                                  5

<210> 358  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 35  
 400> 358  
**Met Leu Leu Ser Val Pro Leu Leu Leu Gly**  
   1                                  5                                  10

<210> 359  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
 45  
 400> 359  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
   1                                  5

<210> 360  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 50  
 400> 360  
**Tyr Met Asp Gly Thr Met Ser Gln Val**  
   1                                  5

55

<210> 361  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
  
 400> 361  
**Ile Leu Lys Glu Pro Val His Gly Val**  
     1                            5  
  
 10 <210> 362  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae  
  
 15 400> 362  
**Ile Leu Gly Phe Val Phe Thr Leu Thr Val**  
     1                            5                            10  
  
 <210> 363  
 <211> 9  
 20 <212> PRT  
 <213> HTLV-1.  
  
 400> 363  
**Leu Leu Phe Gly Tyr Pro Val Tyr Val**  
     1                            5  
  
 25 <210> 364  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 30 400> 364  
**Gly Leu Ser Pro Thr Val Trp Leu Ser Val**  
     1                            5                            10  
  
 <210> 365  
 <211> 9  
 35 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 365  
**Trp Leu Ser Leu Leu Val Pro Phe Val**  
     1                            5  
  
 40 <210> 366  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 45 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 366  
**Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val**  
     1                            5                            10  
  
 50 <210> 367  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 367  
**Cys Leu Gly Gly Leu Leu Thr Met Val**  
**1 5**

5 <210> 368  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Citomegalovirus humano

400> 368  
**Phe Leu Ala Gly Asn Ser Ala Tyr Glu Tyr Val**  
**1 5 10**

10 <210> 369  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 400> 369  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

20 <210> 370  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

25 400> 370  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

30 <210> 371  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

35 400> 371  
**Asp Leu Met Gly Tyr Ile Pro Leu Val**  
**1 5**

40 <210> 372  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 11

45 400> 372  
**Arg Leu Val Thr Leu Lys Asp Ile Val**  
**1 5**

50 <210> 373  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 373  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

<210> 374  
 <211> 9

<212> PRT  
<213> humano

400> 374

**Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val**

5           **1**                               **5**

<210> 375  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

10

400> 375

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**                               **5**

15 <210> 376  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> humano

20 400> 376

**Ile Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu**

**1**                               **5**                               **10**

25 <210> 377  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> humano

400> 377

**Leu Leu Asp Gly Thr Ala Thr Leu Arg Leu**

**1**                               **5**                               **10**

30 <210> 378  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

35 400> 378

**Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val**

**1**                               **5**

40 <210> 379  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

400> 379

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**                               **5**

50 <210> 380  
<211> 10  
<212> PRT  
<213> humano

400> 380

**Thr Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val**

**1**                               **5**                               **10**

<210> 381  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 5  
 400> 381  
**Ala Phe His His Val Ala Arg Glu Leu**  
**1 5**

<210> 382  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum  
 10  
 400> 382  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 383  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum  
 20  
 400> 383  
**Met Met Arg Lys Leu Ala Ile Leu Ser Val**  
**1 5 10**

<210> 384  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae  
 25  
 400> 384  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

<210> 385  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 35  
 400> 385  
**Asn Ile Ala Glu Gly Leu Arg Ala Leu**  
**1 5**

<210> 386  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 40  
 45  
 400> 386  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 387  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 50  
 400> 387  
**Ala Leu Ala Ile Pro Gln Cys Arg Leu**  
**1 5**

55

<210> 388  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 5 <213> EBV  
 400> 388  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

10 <210> 389  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 389  
**Phe Met Val Phe Ile Gln Thr His Ile**  
**1 5**

20 <210> 390  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 390  
**His Leu Ile Val Asp Thr Asp Ser Leu**  
**1 5**

30 <210> 391  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

30 400> 391  
**Ser Leu Gly Asn Pro Ser Leu Ser Val**  
**1 5**

35 <210> 392  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

40 400> 392  
**Pro Leu Ala Ser Ala Met Arg Met Leu**  
**1 5**

45 <210> 393  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

45 400> 393  
**Arg Met Leu Trp Met Ala Asn Tyr Ile**  
**1 5**

50 <210> 394  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV



400> 394  
**Met Leu Trp Met Ala Asn Tyr Ile Val**  
**1 5**

5 <210> 395  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 395  
**Ile Leu Pro Gln Gly Pro Gln Thr Ala**  
**1 5**

10 <210> 396  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 396  
**Pro Leu Arg Pro Thr Ala Pro Thr Ile**  
**1 5**

20 <210> 397  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 397  
**Pro Leu Pro Pro Ala Thr Leu Thr Val**  
**1 5**

30 <210> 398  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

35 400> 398  
**Arg Met His Leu Pro Val Leu His Val**  
**1 5**

40 <210> 399  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

45 400> 399  
**Pro Met Pro Leu Pro Pro Ser Gln Leu**  
**1 5**

50 <210> 400  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

50 400> 400  
**Gln Leu Pro Pro Pro Ala Ala Pro Ala**  
**1 5**

55 <210> 401  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 401  
**Ser Met Pro Glu Leu Ser Pro Val Leu**  
**1 5**

5 <210> 402  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 402  
**Asp Leu Asp Glu Ser Trp Asp Tyr Ile**  
**1 5**

10 <210> 403  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

15 400> 403  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

20 <210> 404  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 404  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

30 <210> 405  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

35 400> 405  
**Glu Ile Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val**  
**1 5**

40 <210> 406  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

40 400> 406  
**Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val**  
**1 5**

45 <210> 407  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

45 400> 407  
**Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala**  
**1 5**

50 <210> 408  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

55

400> 408  
**Leu Leu Lys Gln Met Cys Pro Ser Leu**  
**1 5**

5 <210> 409  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

400> 409  
**Ser Ile Ile Pro Arg Thr Pro Asp Val**  
**1 5**

10 <210> 410  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 400> 410  
**Ala Ile Met Asp Lys Asn Ile Ile Leu**  
**1 5**

20 <210> 411  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

25 400> 411  
**Ile Met Asp Lys Asn Ile Ile Leu Lys Ala**  
**1 5 10**

30 <210> 412  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

35 400> 412  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

40 <210> 413  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 400> 413  
**Ile Leu His Thr Pro Gly Cys Val**  
**1 5**

45 <210> 414  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

50 400> 414  
**Gln Leu Arg Arg His Ile Asp Leu Leu Val**  
**1 5 10**

55 <210> 415  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 415  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

5 <210> 416  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 416  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

10 <210> 417  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

15 400> 417  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

20 <210> 418  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

25 400> 418  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

30 <210> 419  
 <211> 13  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

35 400> 419  
**Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Val Glu Pro Val Val**  
**1 5 10**

40 <210> 420  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 400> 420  
**Ser Leu Leu Ala Pro Gly Ala Lys Gln Asn Val**  
**1 5 10**

45 <210> 421  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

50 400> 421  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

55 <210> 422  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

400> 422  
**Phe Leu Leu Ser Leu Gly Ile His Leu**  
**1 5**

5 <210> 423  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

10 400> 423  
**Ser Leu Tyr Ala Asp Ser Pro Ser Val**  
**1 5**

15 <210> 424  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

20 400> 424  
**Gly Leu Ser Arg Tyr Val Ala Arg Leu**  
**1 5**

25 <210> 425  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

30 400> 425  
**Lys Ile Phe Gly Ser Leu Ala Phe Leu**  
**1 5**

35 <210> 426  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

40 400> 426  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

45 <210> 427  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50 400> 427  
**Lys Leu Thr Pro Leu Cys Val Thr Leu**  
**1 5**

55 <210> 428  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

60 400> 428  
**Ser Leu Leu Asn Ala Thr Asp Ile Ala Val**  
**1 5 10**

65 <210> 429  
 <211> 10



<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis C

400> 436  
**Tyr Leu Leu Pro Arg Arg Gly Pro Arg Leu**  
5        1                                5                                10

<210> 437  
<211> 10  
<212> PRT  
10 <213> Virus de la Hepatitis B

400> 437  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
1                                5                                10

15 <210> 438  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus de la Hepatitis B

20 400> 438  
**Tyr Met Asp Asp Val Val Leu Gly Ala**  
1                                5

25 <210> 439  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 439  
**Gly Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile**  
1                                5

30 <210> 440  
<211> 10  
<212> PRT  
35 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 440  
**Leu Leu Ala Leu Leu Ser Cys Leu Thr Ile**  
1                                5                                10

40 <210> 441  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 441  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
45        1                                5

<210> 442  
<211> 9  
<212> PRT  
50 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 442  
**Ser Leu Met Ala Phe Thr Ala Ala Val**  
1                                5





<210> 450  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 5 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 450  
**Leu Ile Asp Tyr Gln Gly Met Leu Pro Val**  
**1 5 10**

10 <210> 451  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

15 400> 451  
**Ser Ile Val Ser Pro Phe Ile Pro Leu Leu**  
**1 5 10**

20 <210> 452  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B  
  
 400> 452  
**Phe Leu Leu Thr Arg Ile Leu Thr Ile**  
**1 5**

25 <210> 453  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum

30 400> 453  
**His Leu Gly Asn Val Lys Tyr Leu Val**  
**1 5**

35 <210> 454  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum  
  
 400> 454  
**Gly Ile Ala Gly Gly Leu Ala Leu Leu**  
**1 5**

45 <210> 455  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
  
 400> 455  
**Ile Leu Ala Gly Tyr Gly Ala Gly Val**  
**1 5**

50 <210> 456  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 456

**Gly Leu Gln Asp Cys Thr Met Leu Val**

**1**

**5**

5

<210> 457

<211> 10

<212> PRT

<213> Virus de la Hepatitis C

400> 457

**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**

10

**1**

**5**

**10**

<210> 458

<211> 9

<212> PRT

15

<213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 458

**Val Ile Tyr Gln Tyr Met Asp Asp Leu**

**1**

**5**

20

<210> 459

<211> 10

<212> PRT

<213> humano

25

400> 459

**Val Leu Pro Asp Val Phe Ile Arg Cys Val**

**1**

**5**

**10**

30

<210> 460

<211> 9

<212> PRT

<213> humano

400> 460

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

35

**1**

**5**

<210> 461

<211> 9

<212> PRT

<213> humano

40

400> 461

**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**

**1**

**5**

45

<210> 462

<211> 9

<212> PRT

<213> humano

400> 462

**Leu Val Val Leu Gly Leu Leu Ala Val**

50

**1**

**5**

<210> 463

<211> 9

<212> PRT

55

<213> humano

400> 463  
**Ala Leu Gly Leu Gly Leu Leu Pro Val**  
**1 5**

5 **1 5**

<210> 469  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> B. polymyxa

10

400> 469  
**Gly Ala Gly Ile Gly Val Leu Thr Ala**  
**1 5**

15 <210> 470  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Escherichia coli

20

400> 470  
**Ala Ala Gly Ile Gly Ile Ile Gln Ile**  
**1 5**

25 <210> 471  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Escherichia coli

30

400> 471  
**Gln Ala Gly Ile Gly Ile Leu Leu Ala**  
**1 5**

35 <210> 472  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> humano

40

400> 472  
**Lys Ala Arg Asp Pro His Ser Gly His Phe Val**  
**1 5 10**

45 <210> 473  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> humano

50

400> 464  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

55 <210> 465  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la seudorrabia

400> 465  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

5 <210> 466  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Adenovirus 3

400> 466  
**Leu Ile Val Ile Gly Ile Leu Ile Leu**  
 10 **1 5**

<210> 467  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 15 <213> S. lincolnensis

400> 467  
**Leu Ala Gly Ile Gly Leu Ile Ala Ala**  
**1 5**

20 <210> 468  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> levadura

25 400> 468  
**Val Asp Gly Ile Gly Ile Leu Thr Ile**

400> 473  
**Lys Ala Cys Asp Pro His Ser Gly His Phe Val**  
 30 **1 5 10**

<210> 474  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano

35 400> 474  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

40 <210> 475  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 475  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 45 **1 5**

<210> 476  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 50 <213> humano

400> 476  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 477  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 5  
 400> 477  
**Arg Gly Pro Gly Arg Ala Phe Val Thr Ile**  
**1 5 10**

<210> 478  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C  
 10  
 400> 478  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 479  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Citomegalovirus humano  
 20  
 400> 479  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

<210> 480  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 6b  
 25  
 400> 480

<210> 481  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 6b  
 30  
 400> 481  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 482  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 35  
 400> 482  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

<210> 483  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae  
 40  
 400> 483  
**Ala Ile Met Glu Lys Asn Ile Met Leu**  
**1 5**

45  
 50  
 55

<210> 484  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum  
 5  
 400> 484  
**Tyr Leu Lys Thr Ile Gln Asn Ser Leu**  
**1 5**

<210> 485  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum  
 10  
 400> 485  
**Tyr Leu Asn Lys Ile Gln Asn Ser Leu**  
**1 5**

<210> 486  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16  
 20  
 400> 486  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

<210> 487  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16  
 25  
 400> 487  
**Leu Leu Met Gly Thr Leu Gly Ile Val**  
**1 5**

<210> 488  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16  
 35  
 400> 488  
**Thr Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile**  
**1 5**

<210> 489  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1  
 40  
 400> 489  
**Thr Leu Thr Ser Cys Asn Thr Ser Val**  
**1 5**

<210> 490  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16  
 50

400> 490  
**Lys Leu Pro Gln Leu Cys Thr Glu Leu**  
**1 5**

5 <210> 491  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

400> 491  
**Thr Ile His Asp Ile Ile Leu Glu Cys**  
**1 5**

10 <210> 492  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus del Papiloma Humano Tipo 16

15 400> 492  
**Leu Gly Ile Val Cys Pro Ile Cys Ser**  
**1 5**

20 <210> 493  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

25 400> 493  
**Val Ile Leu Gly Val Leu Leu Leu Ile**  
**1 5**

30 <210> 494  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> 'Axial Seamount' polynoid polychaete

35 400> 494  
**Ala Leu Met Asp Lys Ser Leu His Val**  
**1 5**

40 <210> 495  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

40 400> 495  
**Gly Ile Leu Thr Val Ile Leu Gly Val**  
**1 5**

45 <210> 496  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Plasmodium falciparum

400> 496  
**Met Ile Asn Ala Tyr Leu Asp Lys Leu**  
**1 5**

50 <210> 497  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

55

400> 497  
**Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val**  
**1 5**

5  
 <210> 498  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano

10  
 400> 498  
**Phe Leu Pro Ser Asp Phe Phe Pro Ser Val**  
**1 5 10**

15  
 <210> 499  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

20  
 400> 499  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

25  
 <210> 500  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

30  
 400> 500  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

35  
 <210> 501  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

40  
 400> 501  
**Ala Leu Leu Ala Val Gly Ala Thr Lys**  
**1 5**

45  
 <210> 502  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50  
 400> 502  
**Arg Leu Arg Asp Leu Leu Leu Ile Val Thr Arg**  
**1 5 10**

55  
 <210> 503  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

60  
 400> 503  
**Gln Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
**1 5 10**

65  
 <210> 504  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1



400> 504  
**Thr Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys**  
**1 5 10**

5 <210> 505  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

10 400> 505  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

<210> 506  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Haemophilus influenzae

15 400> 506  
**Ile Leu Arg Gly Ser Val Ala His Lys**  
**1 5**

20 <210> 507  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

25 400> 507  
**Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu**  
**1 5**

30 <210> 508  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 508  
**Val Tyr Tyr Gly Val Pro Val Trp Lys**  
**1 5**

35 <210> 509  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 400> 509  
**Arg Val Cys Glu Lys Met Ala Leu Tyr**  
**1 5**

45 <210> 510  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

50 400> 510  
**Lys Ile Phe Ser Glu Val Thr Leu Lys**  
**1 5**

<210> 511  
 <211> 9

<212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

400> 511  
**Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys**  
 5           **1**                               **5**

<210> 512  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> EBV

10

400> 512  
**Ile Val Thr Asp Phe Ser Val Ile Lys**  
           **1**                               **5**

15

<210> 513  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> humano

20

400> 513  
**Glu Leu Asn Glu Ala Glu Leu Lys**  
           **1**                               **5**

25

<210> 514  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

30

400> 514  
**Val Pro Leu Arg Pro Met Thr Tyr Lys**  
           **1**                               **5**

35

<210> 515  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40

400> 515  
**Ala Ile Phe Gln Ser Ser Met Thr Lys**  
           **1**                               **5**

45

<210> 516  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 516  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
 45           **1**                               **5**                               **10**

<210> 517  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis C

50

400> 517  
**Thr Ile Asn Tyr Thr Ile Phe Lys**  
           **1**                               **5**

5 <210> 518  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

400> 518  
**Ala Ala Val Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys**  
 1 5 10

10 <210> 519  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

15 400> 519  
**Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly Gly His Lys**  
 1 5 10

20 <210> 520  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

25 400> 520  
**Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Phe**  
 1 5

30 <210> 521  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

35 400> 521  
**Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu**  
 1 5

40 <210> 522  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

45 400> 522  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
 1 5

50 <210> 523  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano

55 400> 523  
**Ala Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe Leu**  
 1 5 10

50 <210> 524  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

55 400> 524  
**Ala Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe**  
 1 5

5 <210> 525  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> EBV  
 400> 525  
**Arg Tyr Ser Ile Phe Phe Asp Tyr**  
**1 5**

10 <210> 526  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

15 400> 526  
**Glu Thr Ile Asn Glu Glu Ala Ala Glu Trp**  
**1 5 10**

20 <210> 527  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Hepatitis B

25 400> 527  
**Ser Thr Leu Pro Glu Thr Thr Val Val Arg Arg**  
**1 5 10**

30 <210> 528  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

35 400> 528  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

40 <210> 529  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

45 400> 529  
**Leu Leu Pro Gly Gly Arg Pro Tyr Arg**  
**1 5**

50 <210> 530  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

50 400> 530  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

50 <210> 531  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 531  
**Ala Ala Gly Ile Gly Ile Leu Thr Val**  
**1 5**

5 <210> 532  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 532  
**Glu Val Asp Pro Ala Ser Asn Thr Tyr**  
**1 5**

10 <210> 533  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

15 400> 533  
**Glu Val Asp Pro Thr Ser Asn Thr Tyr**  
**1 5**

20 <210> 534  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

25 400> 534  
**Glu Ala Asp Pro Thr Ser Asn Thr Tyr**  
**1 5**

30 <210> 535  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

35 400> 535  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

40 <210> 536  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 536  
**Met Leu Leu Ala Val Leu Leu Tyr Cys Leu Leu**  
**1 5 10**

45 <210> 537  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 537  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

50 <210> 538  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano

55

400> 538  
**Lys Leu Gly Glu Phe Tyr Asn Gln Met Met**  
**1 5 10**

5 <210> 539  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

10 400> 539  
**Ser Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe**  
**1 5**

15 <210> 540  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

20 400> 540  
**Xaa Glu Ile Trp Arg Asp Ile Asp Phe**  
**1 5**

25 <210> 541  
 <211> 11  
 <212> PRT  
 <213> humano

30 400> 541  
**Ser Thr Leu Val Glu Val Thr Leu Gly Glu Val**  
**1 5 10**

35 <210> 542  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

40 400> 542  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
**1 5**

45 <210> 543  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> humano

50 400> 543  
**Val Ile Phe Ser Lys Ala Ser Glu Tyr Leu**  
**1 5 10**

55 <210> 544  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

60 400> 544  
**Ile Ile Val Leu Ala Ile Ile Ala Ile**  
**1 5**

65 <210> 545  
 <211> 11



<210> 552  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 5  
 400> 552  
**Glu Xaa Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr**  
**1 5**

<210> 553  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 10  
 400> 553  
**Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr**  
**1 5**

<210> 554  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 20  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2)  
 <223> val  
 25  
 <400> 554  
**Glu Ala Asp Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr**  
**1 5**

<210> 555  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 30  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2)  
 <223> val  
 35  
 400> 555  
**Glu Ala Asp Pro Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr**  
**1 5**

<210> 556  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 45  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2)  
 <223> val  
 50  
 <220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (5)  
 <223> ala o thr  
 55



400> 556

**Glu Ala Asp Pro Ile Xaa Xaa Xaa Tyr**

**1**

**5**

5

<210> 557  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

10

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (2)  
<223> val

15

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (5)  
<223> ala o thr

20

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (6)  
<223> ser

400> 557

**Glu Ala Asp Pro Ile Gly Xaa Xaa Tyr**

**1**

**5**

25

<210> 558  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

30

35

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (2)  
<223> val

40

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (5)  
<223> ala o thr

45

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (6)  
<223> ser

50

<220>  
<221> VARIANTE  
<222> (7)  
<223> asn

400> 558

**Glu Ala Asp Pro Ile Gly His Xaa Tyr**

**1**

**5**

55

<210> 559  
<211> 9  
<212> PRT  
<213> humano

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (2)  
 <223> val  
 5

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (5)  
 <223> ala o thr  
 10

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (6)  
 <223> ser  
 15

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (7)  
 <223> asn  
 20

<220>  
 <221> VARIANTE  
 <222> (8)  
 <223> thr o val  
 25

<400> 559  
**Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu**  
     **1                    5**

<210> 560  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 30

<400> 560  
**Glu Leu His Ser Ala Tyr Gly Glu Pro Arg Lys Leu Leu Thr Gln Asp**  
     **1                    5                    10                    15**

<210> 561  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 40

<400> 561  
**Glu His Ser Ala Tyr Gly Glu Pro Arg Lys Leu Leu**  
     **1                    5                    10**

<210> 562  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 50

<400> 562  
**Ser Ala Tyr Gly Glu Pro Arg Lys Leu**  
     **1                    5**

<210> 563  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano  
 55

400> 563  
**Glu Ala Asp Pro Thr Gly His Ser Tyr**  
**1 5**

5 <210> 564  
 <211> 22  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 564  
**Met Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln**  
**1 5 10 15**

10 **Ala Arg Leu Met Lys Glu**  
**20**

15 <210> 565  
 <211> 16  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 565  
**Met Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu Ser Ala Gln Leu Leu Gln**  
**1 5 10 15**

20 <210> 566  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> humano

25 400> 566  
**Ala Ala Arg Ala Val Phe Leu Ala Leu**  
**1 5**

30 <210> 567  
 <211> 8  
 <212> PRT  
 <213> humano

400> 567  
**Tyr Arg Pro Arg Pro Arg Arg Tyr**  
**1 5**

35 <210> 568  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 568  
**Asp Leu Asn Thr Met Leu Asn Thr Val**  
**1 5**

45 <210> 569  
 <211> 9  
 <212> PRT  
 <213> LCMV

50 400> 569  
**Lys Ala Val Tyr Asn Phe Ala Thr Cys**  
**1 5**

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- El uso de un antígeno peptídico o un ácido nucleico que codifica dicho antígeno para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer o de infecciones crónicas, comprendiendo dicho medicamento una composición que contienen antígenos fisiológicamente aceptable para la administración directamente al bazo, a un nódulo linfático o a un vaso linfático de un mamífero,
- en el que dicho antígeno induce una respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y
- en el que el antígeno se administra al mamífero a un nivel suficiente como para inducir la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno en el mamífero, y
- 10 en el que el nivel del antígeno en el sistema linfático del mamífero se mantiene a lo largo de un tiempo suficiente para mantener la respuesta de CTL efectores específicos de antígeno.
- 2.- El uso según la reivindicación 1, en el que el ácido nucleico que codifica dicho antígeno comprende un plásmido, un vector o un vector vírico recombinante.
- 3.- El uso según la reivindicación 1, en el que el nivel del antígeno se mantiene mediante la administración regular y sostenida del antígeno.
- 15 4.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente a un nódulo linfático o a un vaso linfático.
- 5.- El uso según la reivindicación 4, en el que la respuesta de CTL se mantiene administrando el antígeno directamente a un nódulo inguinal o axilar.
- 20 6.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento se administra implantando una bomba de liberación sostenida implantable en un sitio o cerca de un sitio de un órgano o un vaso linfático.
- 7.- El uso según la reivindicación 6, en el que la bomba es una bomba osmótica.
- 8.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el medicamento se administra bombeando el medicamento desde un dispositivo que se mantiene en el exterior del cuerpo del mamífero a través de una línea de transmisión y un catéter colocado para administrar el medicamento, de modo que el antígeno alcanza el sistema linfático del mamífero.
- 25 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la concentración del antígeno es tal que se administrarán de 0,1 microgramos a 10.000 microgramos en 24 horas.
- 10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno corresponde a una enfermedad específica.
- 30 11.- El uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es cáncer y el antígeno es un antígeno asociado a un tumor.
- 12.- El uso según la reivindicación 11, en el que el antígeno se selecciona del grupo que consiste en un antígeno de diferenciación, un antígeno multilinaje específico de tumor, un antígeno embrionario, un antígeno de un oncógeno expresado, un antígeno de un gen supresor de tumor mutado expresado, y un antígeno vírico.
- 35 13.- El uso según la reivindicación 11 o 12, en el que el antígeno se selecciona del grupo que consiste en MART-1/MelanA, gp100/Pmel 17, tirosinasa, TRP-1, TRP-2, MAGE-1, MAGE-3, BAGE, GAGE-1, GAGE-2, CEA, p53, Ras, HER-2/neu, BCR-ABL, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, EBVA, antígenos E6 y E7 de HPV, TSP-180, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, RAGE, NY-ESO, p185erbB2, p180erbB-3, c-met, nm-23H1, PSA, TAG-72, CA19-9, CA72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, H-ras,  $\beta$ -catenina, CDK4, Mum-1, p15, y p16.
- 40 14.- El uso según la reivindicación 10, en el que la enfermedad es una enfermedad infecciosa, y en el que el antígeno se deriva de proteínas del patógeno.
- 15.- El uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad es una enfermedad vírica.
- 16.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento comprende un solo antígeno.
- 45 17.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que el medicamento comprende más de un antígeno.
- 18.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el antígeno es un péptido con una longitud de 8 a 15 aminoácidos.

19.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el medicamento está exento de adyuvantes convencionales.

20.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 18, en el que el medicamento comprende además una citoquina capaz de potenciar la respuesta de CTL.

5 21.- El uso según la reivindicación 20, en el que la citoquina se selecciona del grupo que consiste en GM-CSF, IL-12, IL-2, TNF, IFN $\gamma$ , IL-18, IL-3, IL-4, IL-8, IL-9, IL-13, IL-10, IL-14, IL-15, G-CSF, IFN alfa, IFN beta, TGF alfa, TGF beta.

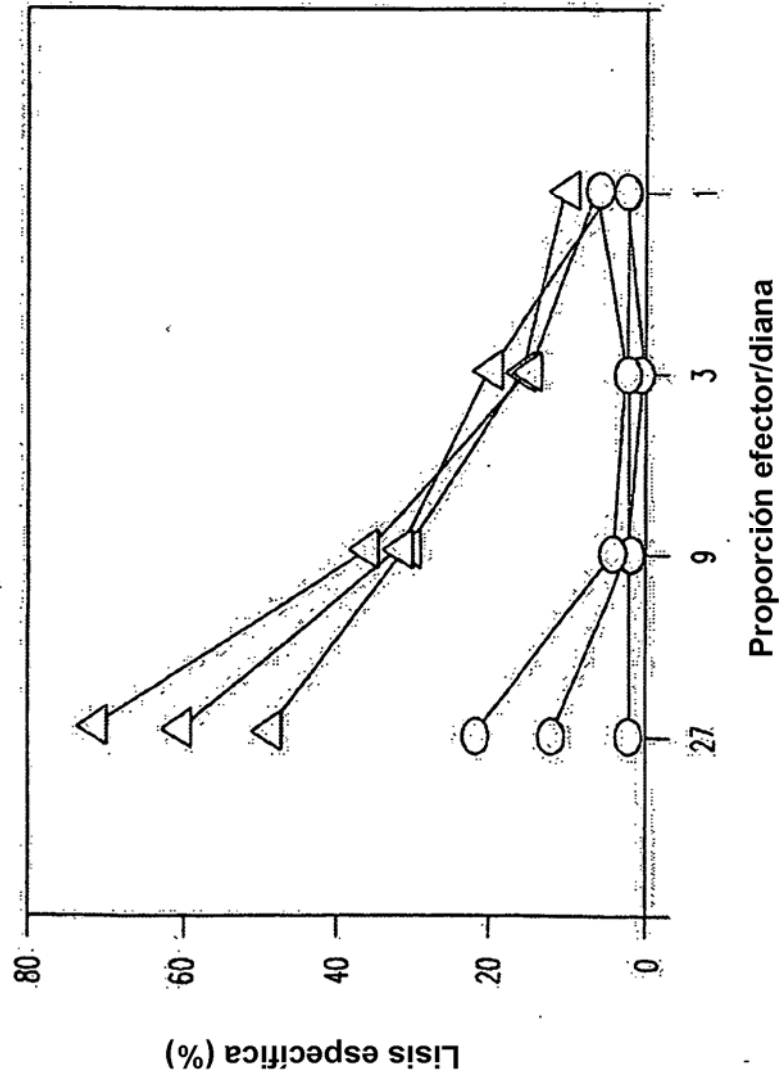


FIG. 1

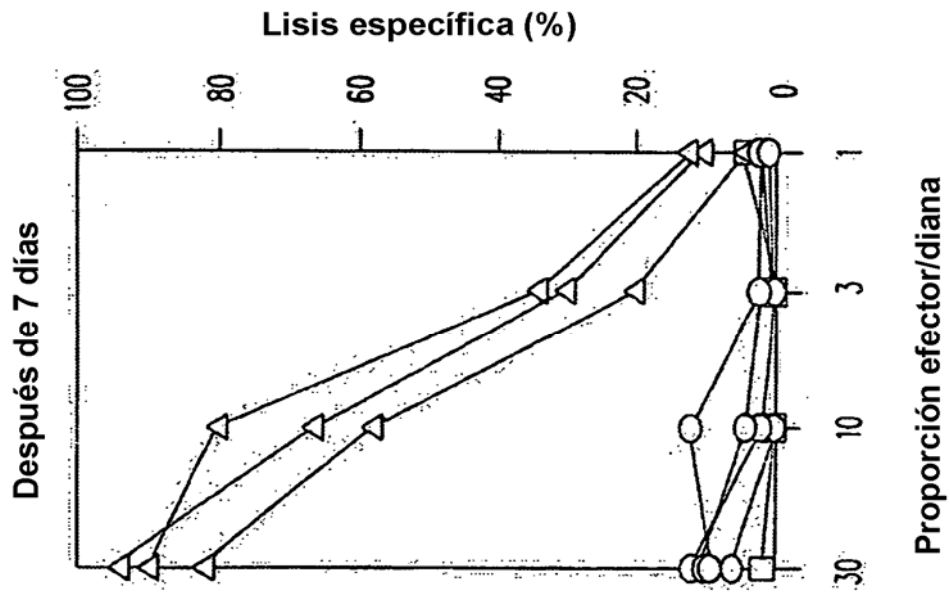


FIG. 2B

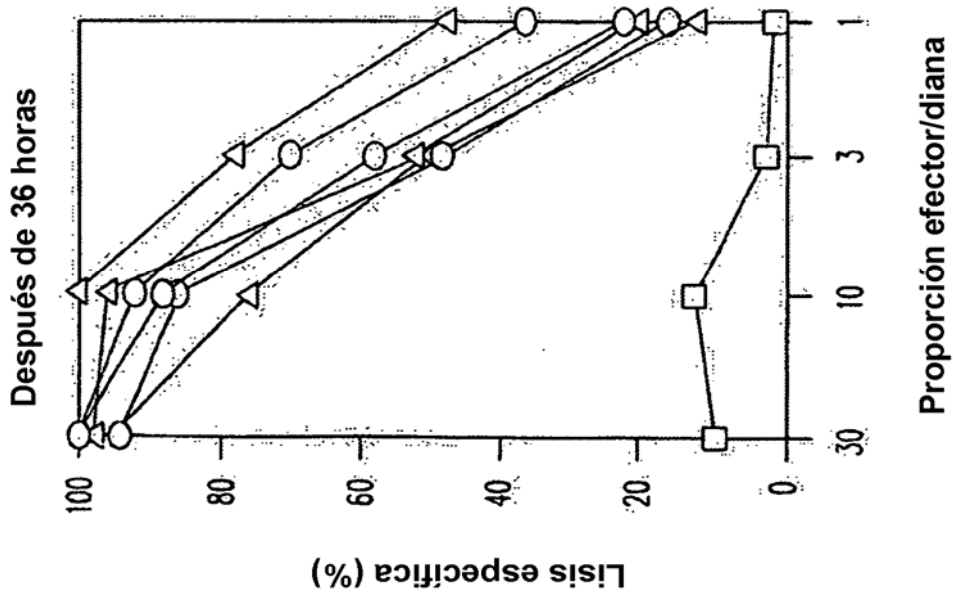


FIG. 2A

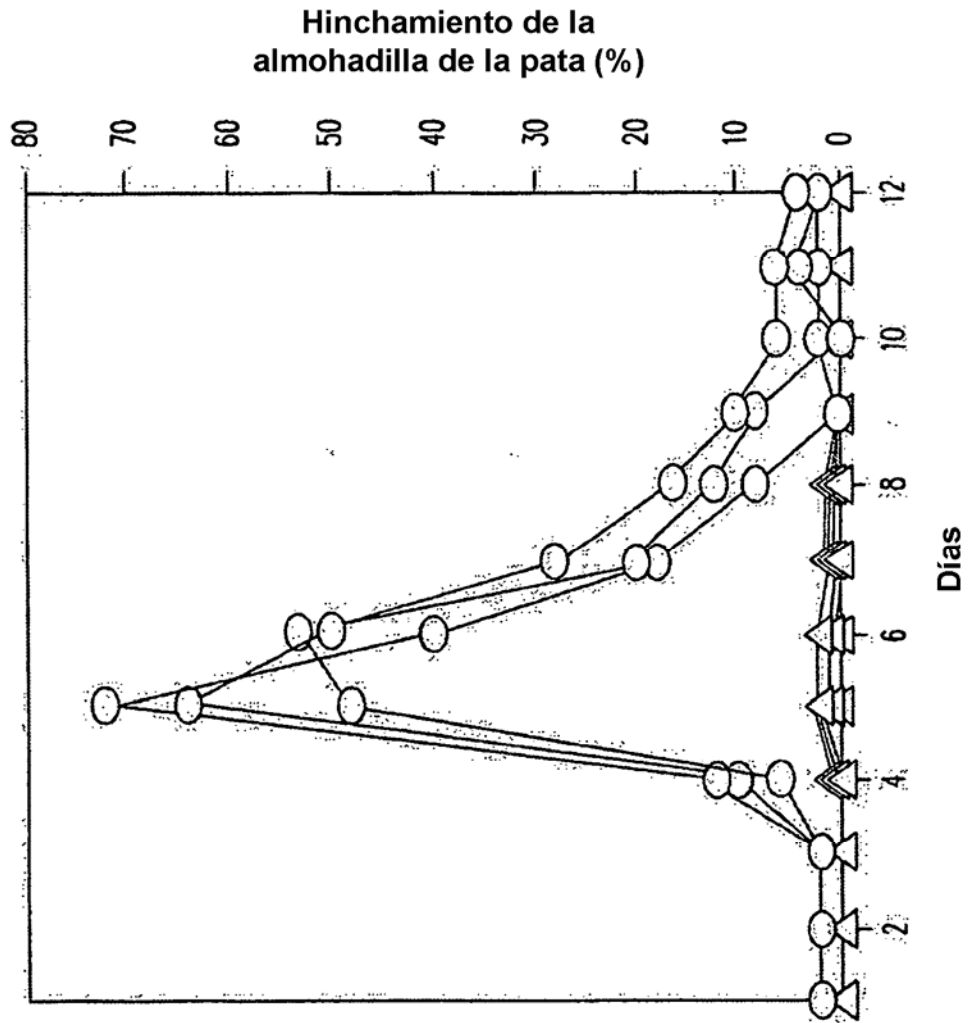


FIG. 2C



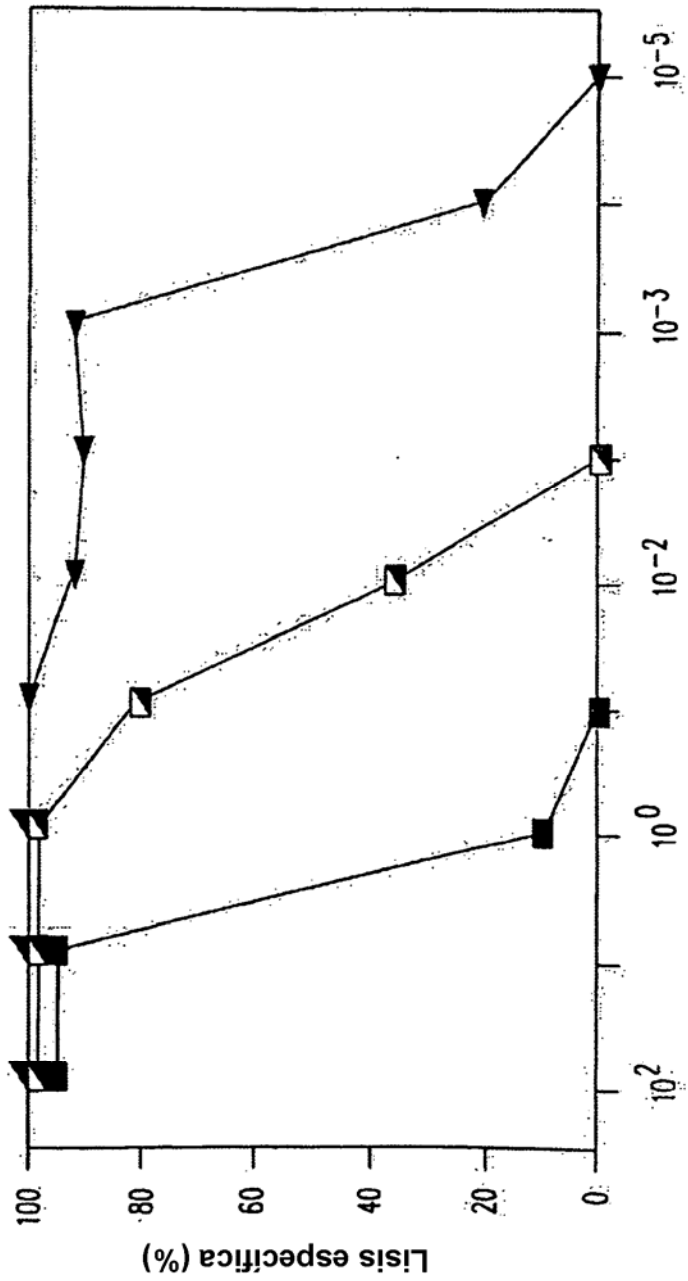
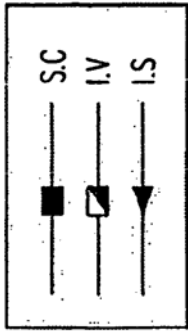
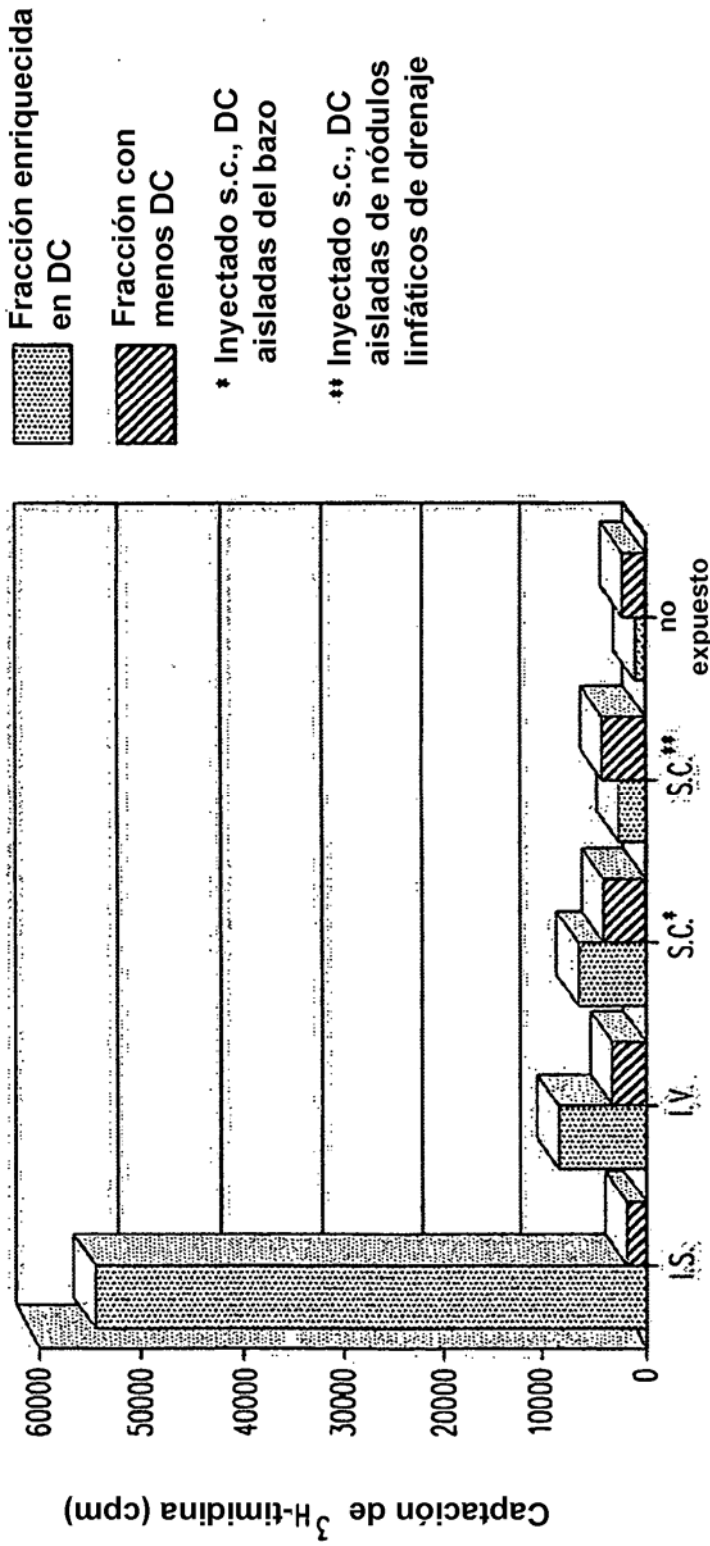
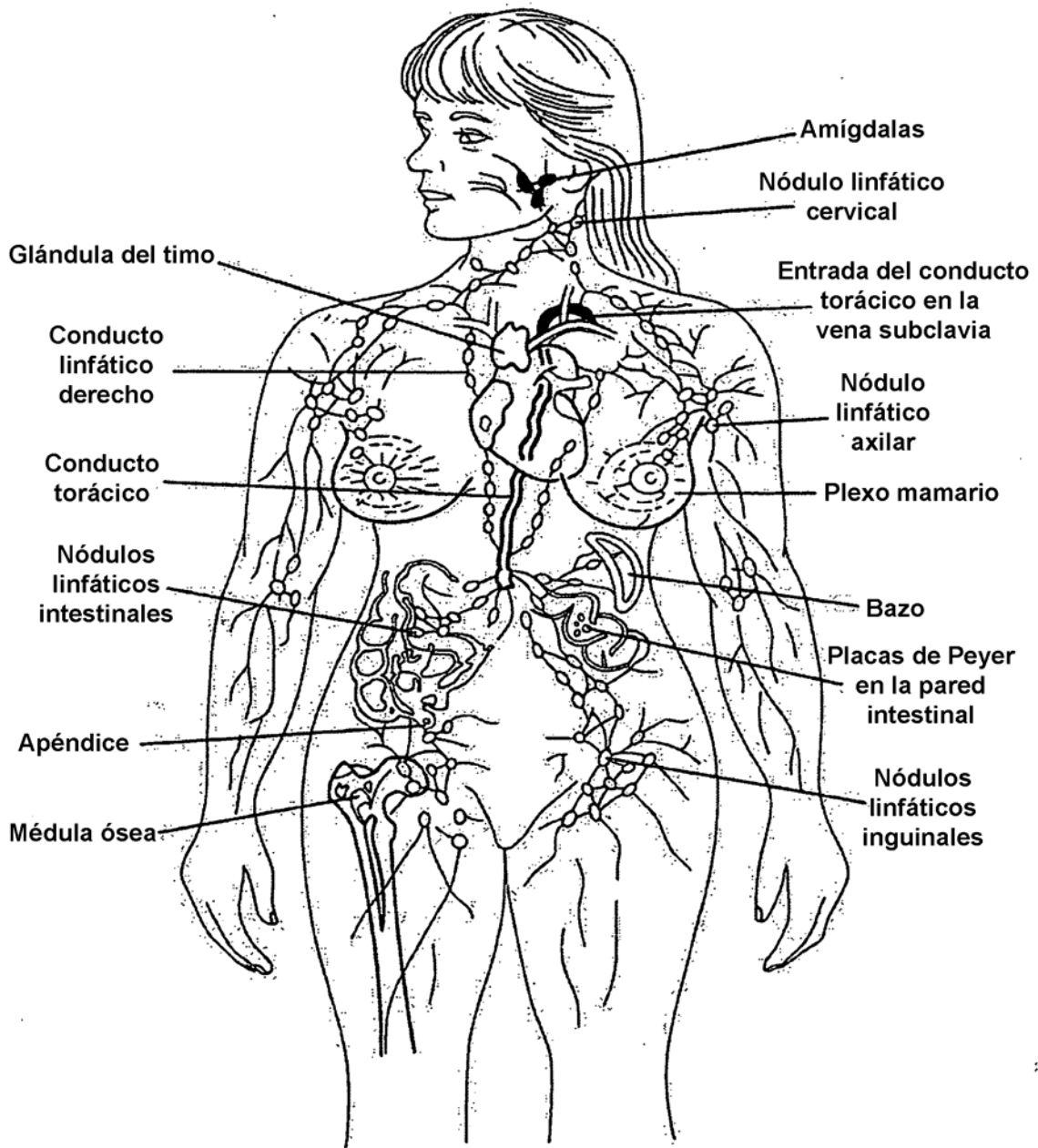


FIG. 3



Vía de administración

FIG. 4



**FIG. 5**