

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 Glenny 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 unían 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 linfático, 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 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_c (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 ^b	105
Adenovirus 5	E1B	192-200	VNIRNCCYI (SEQ ID NO:3)	H2-D ^b	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 ^b	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	CLGGLLTMV (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	ALAIQRCRL (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	SLGNPSSLV (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	PLRPTAPTI (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

Virus	Proteína	Posición de los AA	Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)	Molécula de MHC	Ref.
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	AYPLHEQHG (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	HSKKKCDL (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 ^d	138
HCV	proteína del núcleo	16-25	ADLMGYIPLV (SEQ ID NO:65)	H2-D ^d	148
HCV	NS5	409-424	MSYSWTGALVTPCAEE (SEQ ID NO:66)	H2-D ^d	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 ^d	163
HIV	gp160	318-327	RGPGRAFVTI (SEQ ID NO:94)	H2-D ^d	164, 165
HIV	gp120	17-29	MPGRAFVTI (SEQ ID NO:95)	H2-L ^d	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

Virus	Proteína	Posición de los AA	Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)	Molécula de MHC	Ref.
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	YVNVNMGGLK (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 ^d	133
HBV	cAg	93-100	MGLKFRQL (SEQ ID NO:141)	H2-K ^b	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	RKTTPRVTTGGAMAGA (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	HLHQNVIVDV (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 ^k	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	PIQKWTETW (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

Virus	Proteína	Posición de los AA	Ligando de MHC/epitopo de células T (antígeno)	Molécula de MHC	Ref.
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	PPIVGDYI (SEQ ID NO:212)	HLA-B35	193
HIV-1	RT	342-350	HPDIVYQY (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 _{5F2}	gp120	312-320	IGPGRAFHT (SEQ ID NO:253)	H2-D ^d	198
HIV-1 _{5F2}	pol	25-33	NPDIVIQY (SEQ ID NO:254)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}		432-441	EPIVGAETFY (SEQ ID NO:255)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	pol	432-440	EPIVGAETF (SEQ ID NO:256)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	pol	6-14	SPAIFQSSM (SEQ ID NO:257)	HLA-B*3301	199
HIV-1 _{5F2}	pol	59-68	VPLDKDFRKY (SEQ ID NO:258)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	pol	6-14	IPLTEEAEL (SEQ ID NO:259)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	nef	69-79	RPQVPLRPMTY (SEQ ID NO:260)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	nef	66-74	FPVRPQVPL (SEQ ID NO:261)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	env	10-18	DPNPQEVVL (SEQ ID NO:262)	NLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	env	7-15	RPIVSTQLL (SEQ ID NO:263)	HLA-B*3501	199
HIV-1 _{5F2}	pol	6-14	IPLTEEAEL (SEQ ID NO:264)	HLA-B51	199
HIV-1 _{5F2}	env	10-18	DPNPQEVVL (SEQ ID NO:265)	HLA-B51	199
HIV-1 _{5F2}	gagp24	199-207	AMQMLKETI (SEQ ID NO:266)	H2-K ^d	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 _{5F2}	gp41	593-607	GIWGCSGKLICTTAV (SEQ ID NO:269)	HLA-B17	
HIV-1 _{5F2}	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 ^d	205
HSV	gp B	498-505	SSIEFARL (SEQ ID NO:280)	H2-K ^b	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 ^d	207
HSV-1	ICP27	322-332	LYRTFAGNPRA (SEQ ID NO:283)	H2-K ^d	207
HSV-1	UL39	822-829	QTFDFGRL (SEQ ID NO:284)	H2-K ^b	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	ILRGSAVHK (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 ^d	222, 223
Gripe A	HA	210-219	TYVSVSTSTL (SEQ ID NO:302)	H2-K ^d	224, 225
Gripe A	HA	518-526	IYSTVASSL (SEQ ID NO:303)	H2-K ^d	224
Gripe A	HA	259-266	FEANGNLI (SEQ ID NO:304)	H2-K ^k	226, 227, 228
Gripe A	HA	10-18	IEGGWTGMI (SEQ ID NO:305)	H2-K ^k	226, 227, 228
Gripe A	NP	50-57	SDYEGRLI (SEQ ID NO:306)	H2-K ^k	229, 230
Gripe a	NS1	152-160	EEGAIVGEI (SEQ ID NO:307)	H2-K ^k	231
Gripe A34	NP	366-374	ASNENMETM (SEQ ID NO:308)	H2-D ^b	168, 222, 219
Gripe A68	NP	366-374	ASNENMDAM (SEQ ID NO:309)	H2-D ^b	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 ^d	235
Gripe JAP	HA	210-219	TYVSVGTSTL (SEQ.ID NO:313)	H2-K ^d	225
Gripe JAP	HA	523-531	VYQILAIYA (SEQ ID NO:314)	H2-K ^d	235
Gripe JAP	HA	529-537	IYATVAGSL (SEQ ID NO:315)	H2-K ^d	235
Gripe JAP	HA	210-219	TYVSVGTSTI (L>I) (SEQ ID NO:316)	H2-K ^d	236
Gripe JAP	HA	255-262	FESTGNLI (SEQ ID NO:317)	H2-K ^k	237
JHMV	cAg	318-326	APTAGAFFF (SEQ ID NO:318)	H2-L ^d	238
LCMV	NP	118-126	RPQASGVYM (SEQ ID NO:319)	H2-L ^d	239, 240
LCMV	NP	396-404	FQPQNGQFI (SEQ ID NO:320)	H2-D ^b	241
LCMV	GP	276-286	SGVENPGGYCL (SEQ ID NO:321)	H2-D ^b	242
LCMV	GP	33-42	KAVYNFATCG (SEQ ID NO:322)	H2-D ^b	243, 244
MCMV	pp89	168-176	YPHFMPNTL (SEQ ID NO:323)	H2-L ^d	245
MHV	proteína de la punta	510-518	CLSWNGPHL (SEQ ID NO:324)	H2-D ^b	248
MMTV	env gp 36	474-482	SFAVATTAL (SEQ ID NO:325)	H2-K ^d	246
MMTV	gag p27	425-433	SYETFISRL (SEQ ID NO:326)	H2-K ^d	246
MMTV	env gp73	544-551	ANYDFICV (SEQ ID NO:327)	H2-K ^b	247
MuLV	env p15E	574-581	KSPWF TTL (SEQ ID NO:328)	H2-K ^b	249, 250
MuLV	env gp70	189-196	SSWDFITV (SEQ ID NO:329)	H2-K ^b	251, presentado por Sijts <i>et al.</i>
MuLV	gag 75K	75-83	CCLCLTVFL (SEQ ID NO:330)	H2-D ^b	252
MuLV	env gp70	423-431	SPSYVYHQF (SEQ ID NO:331)	H2-L ^d	253
MV	proteína F	437-447	SRRYPDAVYLH (SEQ ID NO:332)	HLA-B*27	254
MV	proteína F	438-446	RRYPDAVYL (SEQ ID NO:333)	HLA-B*2705	255
MV	NP	281-289	YPALGLHEF (SEQ ID NO:334)	H2-L ^d	256
MV	HA	343-351	DPVIDRLYL (SEQ ID NO:335)	H2-L ^d	257
MV	HA	544-552	SPGRSFSYF (SEQ ID NO:336)	H2-L ^d	257
Poliovirus	VP1	111-118	TYKDTVQL (SEQ ID NO:337)	H2-K ^d	258
Poliovirus	VP1	208-217	FYDGF SKVPL (SEQ ID NO:338)	H2-K ^d	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 ^k	227, 227
Rotavirus	VP7	33-40	IIRFLLI (SEQ ID NO:341)	H2-K ^b	259
Rotavirus	VP6	376-384	VGPVFPPGM (SEQ ID NO:342)	H2-K ^b	260
Rotavirus	VP3	585-593	YSGYIFRDL (SEQ ID NO:343)	H2-K ^b	260
RSV	M2	82-90	SYIGSINNI (SEQ ID NO:344)	H2-K ^d	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 ^b	262
SV	NP	324-332	FAPGNYPAL (SEQ ID NO:346)	H2-K ^b	263, 264, 265
SV40	T	404-411	VVYDFLKC (SEQ ID NO:347)	H2-K ^b	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 ^b	268, 269
SV40	T	223-231	CKGVNKEYL (SEQ ID NO:349)	H2-D ^b	268, 269
SV40	T	489-497	QGINNLDNL (SEQ ID NO 350)	H2-D ^b	268, 269
SV40	T	492-500 (501)	NNLDNLRDY(L) (SEQ ID NO:351)	H2-D ^b	270
SV40	T	560-568	SEFLLEKRI (SEQ ID NO:352)	H2-K ^k	271
VSV	NP	52-59	RGVYQGL (SEQ ID NO 353)	H2-K ^b	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
	FLPSDFFPV (SEQ ID NO:366)	HBV cAg 18-27	52
	CLGGLLMV (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, β -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 ^{wl} 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- α 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
	ILRGVAHK (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)	β -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	STLPETTVVRR (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 ₅ Y (SEQ ID NO:552)	HLA-A1
				(pero no EADPTGHSY) (SEQ ID NO:553)	
				E (A/V) D X ₅ Y (SEQ ID NO:554)	
				E (A/V) D P X ₄ Y (SEQ ID NO:555)	
				E (A/V) D P (I/A/T) X ₃ Y (SEQ ID NO:556)	
				E (A/V) D P (I/A/T) (G/S) X ₂ 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) EHSAYGEPKLL (SEQ ID NO:561) SAYGEPKLL (SEQ ID NO:562)	HLA-C 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) MAARAVFLALSAQLLQ (SEQ ID NO:565) AARAVFLAL (SEQ ID NO:566)	HLA-C Clon 10 HLA-C Clon 10 HLA-C 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_{3/4} (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^b, 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 2×10^3 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 coincubaron suspensiones de células individuales del bazo durante 5 h con células diana EL-4 singeneicas marcadas con ⁵¹Cr (H-2^b), que se pulsaron con p33 o se dejaron sin pulsar. La lisis específica se calculó como [(liberación de ⁵¹Cr experimental - liberación de ⁵¹Cr espontánea)/(liberación de ⁵¹Cr total - liberación de ⁵¹Cr 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 ⁵¹Cr 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 (2×10^3 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 μg de p33 (círculos) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50 μg 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}Cr pulsadas con p33. De forma similar, fueron inyectados ratones por vía intravenosa con
 15 una única dosis de 50 μg de p33 (círculos) o fueron implantados con una bomba microosmótica que libera una mezcla de 50 μg 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}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 (2×10^3 pfu en 30 μl). 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}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 ³H-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, β -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 γ , 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 γ , 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, β -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

10

1

5

<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

50

1

5

<210> 12

<211> 9

<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

15

<213> EBV

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

35 400> 54
Gln Ala Lys Trp Arg Leu Gln Thr Leu
1 5

40 <210> 55
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> EBV

45 400> 55
Ala Tyr Pro Leu His Glu Gln His Gly
1 5

50 <210> 56
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> EBV

55 400> 56
Tyr Ile Lys Ser Phe Val Ser Asp Ala
1 5

60 <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
 45
 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

<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
 45
 400> 138
Tyr Val Asn Val Asn Met Gly Leu Lys
1 5

<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

<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

20 <210> 175
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Hepatitis C

25 400> 175
Gly Pro Arg Leu Gly Val Arg Ala Thr
1 5

30 <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

35 <210> 177
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

40 400> 177
Thr Glu Met Glu Lys Glu Gly Lys Ile
1 5

45 <210> 178
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

45 400> 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

<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

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

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

15 400> 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

35 400> 302
Thr Tyr Val Ser Val Ser Thr Ser Thr Leu
1 5 10

40 <210> 303
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Haemophilus influenzae

45 400> 303
Ile Tyr Ser Thr Val Ala Ser Ser Leu
1 5

50 <210> 304
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Haemophilus influenzae

55 400> 304
Phe Glu Ala Asn Gly Asn Leu Ile
1 5

<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

15 400> 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

50 400> 318
Ala Pro Thr Ala Gly Ala Phe Phe Phe
1 5

55 <210> 319
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> LCMV

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.

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

35 <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)
 <223> leu

35 400> 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

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

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

50 400> 373
Thr Pro Glu Gly Ile Ile Pro Thr Leu
1 5

<210> 374
 <211> 9

<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
 10 **1 5**

<210> 403
 <211> 9
 <212> PRT
 15 <213> EBV

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

<210> 405
 <211> 9
 30 <212> PRT
 <213> EBV

400> 405
Glu Ile Lys Arg Tyr Lys Asn Arg Val
 35 **1 5**

<210> 406
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> EBV

40 400> 406
Gln Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val
1 5

<210> 407
 <211> 9
 45 <212> PRT
 <213> EBV

400> 407
Leu Leu Gln His Tyr Arg Glu Val Ala
 50 **1 5**

<210> 408
 <211> 9
 55 <212> PRT
 <213> EBV

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 <210> 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 <210> 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

400> 419
Gly Leu Arg Asp Leu Ala Val Ala Val Glu Pro Val Val
1 5 10

35 <210> 420
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Virus de la Hepatitis C

40 <210> 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 <210> 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

<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
1 5 10

10 <210> 458
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

15 400> 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

35 400> 460
Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu
1 5

40 <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

50 400> 462
Leu Val Val Leu Gly Leu Leu Ala Val
1 5

55 <210> 463
 <211> 9
 <212> PRT
 <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
 45
 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**

50

<210> 517
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Virus de la Hepatitis C

400> 517
Thr Ile Asn Tyr Thr Ile Phe Lys
 1 **5**

<210> 518
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
 5
 400> 518
Ala Ala Val Asp Leu Ser His Phe Leu Lys Glu Lys
 1 5 10

<210> 519
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
 10
 400> 519
Ala Cys Gln Gly Val Gly Gly Pro Gly Gly His Lys
 1 5 10

<210> 520
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> humano
 15
 400> 520
Ser Tyr Leu Asp Ser Gly Ile His Phe
 1 5

<210> 521
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1
 20
 400> 521
Arg Tyr Leu Lys Asp Gln Gln Leu Leu
 1 5

<210> 522
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> humano
 25
 400> 522
Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu
 1 5

<210> 523
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> humano
 30
 400> 523
Ala Phe Leu Pro Trp His Arg Leu Phe Leu
 1 5 10

<210> 524
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> humano
 35
 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

30 400> 528
Ser Leu Glu Glu Cys Asp Ser Glu Leu
1 5

35 <210> 529
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> humano

40 400> 529
Leu Leu Pro Gly Gly Arg Pro Tyr Arg
1 5

45 <210> 530
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Virus de la Inmunodeficiencia Humana tipo 1

45 400> 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

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (2)
 <223> val

35

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (5)
 <223> ala o thr

40

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (6)
 <223> ser

45

<220>
 <221> VARIANTE
 <222> (7)
 <223> asn

50

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, β -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 γ , IL-18, IL-3, IL-4, IL-8, IL-9, IL-13, IL-10, IL-14, IL-15, G-SCF, IFN alfa, IFN beta, TGF alfa, TGF beta.

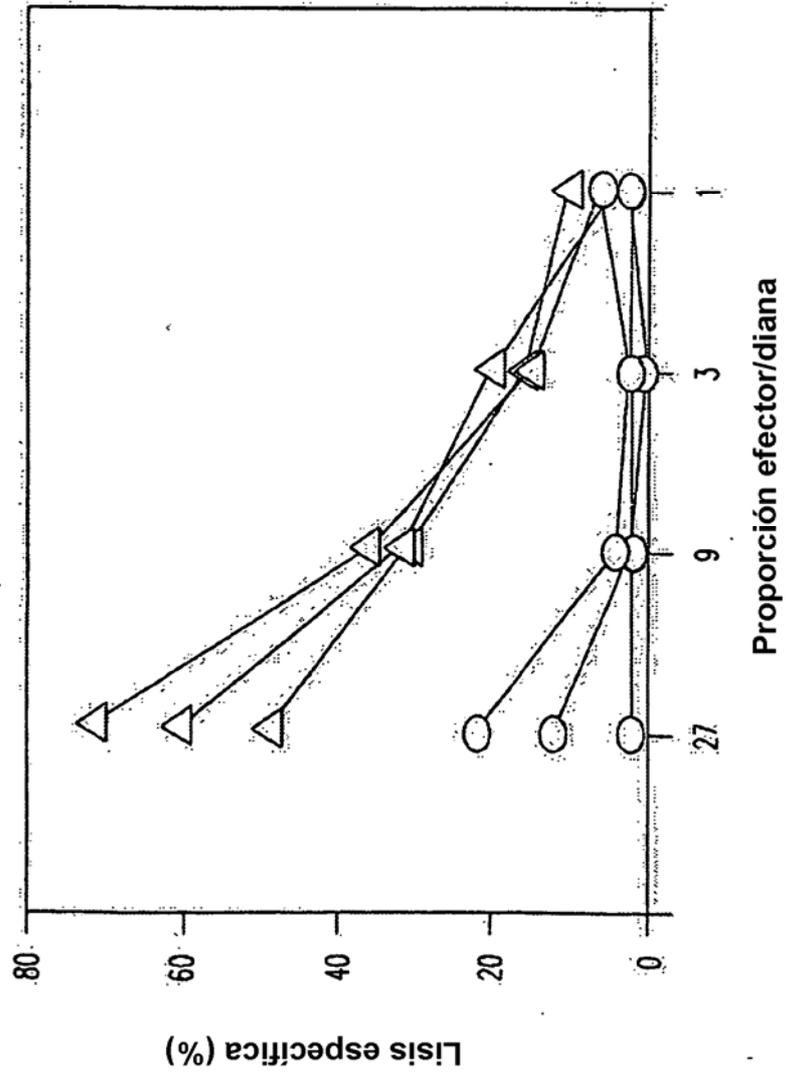


FIG. 1

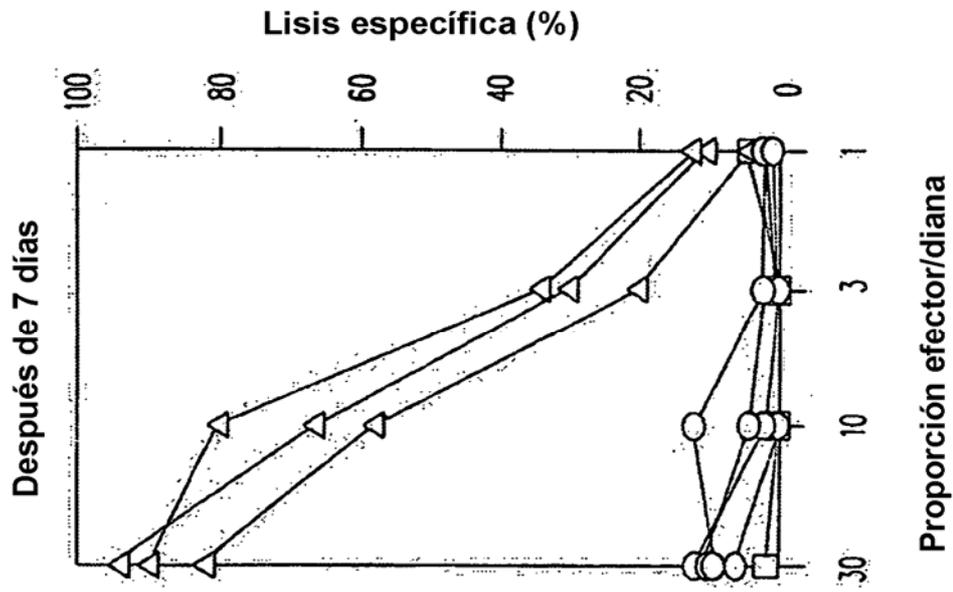


FIG. 2B

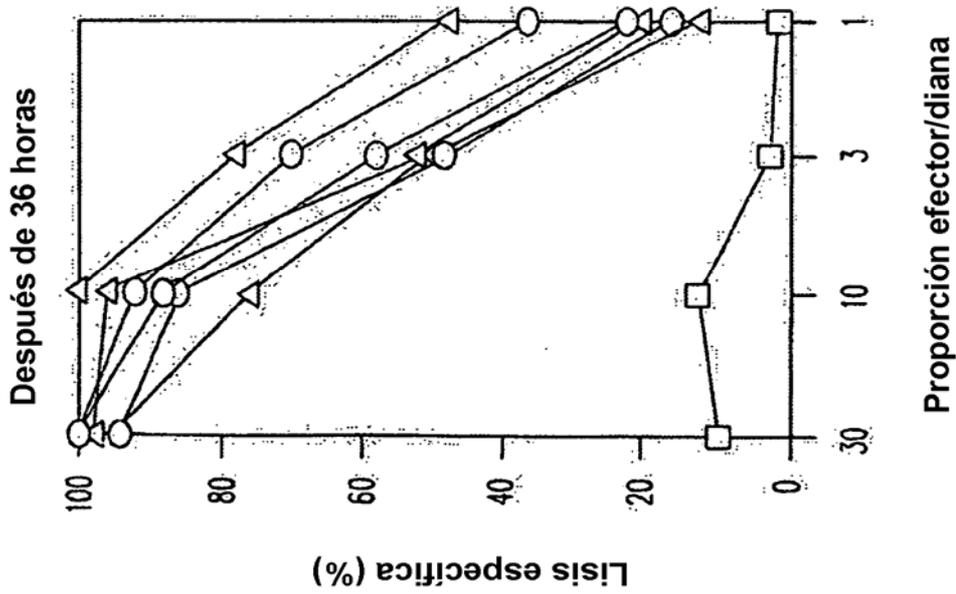


FIG. 2A

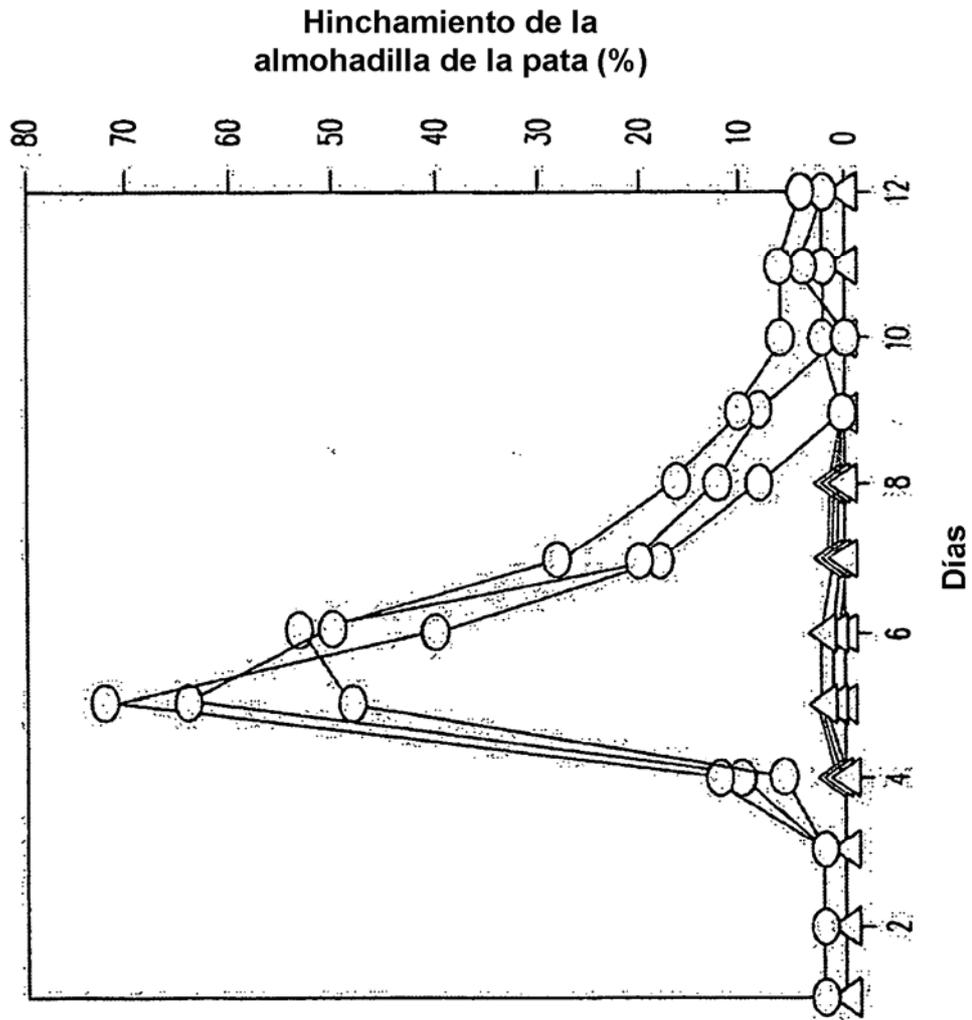
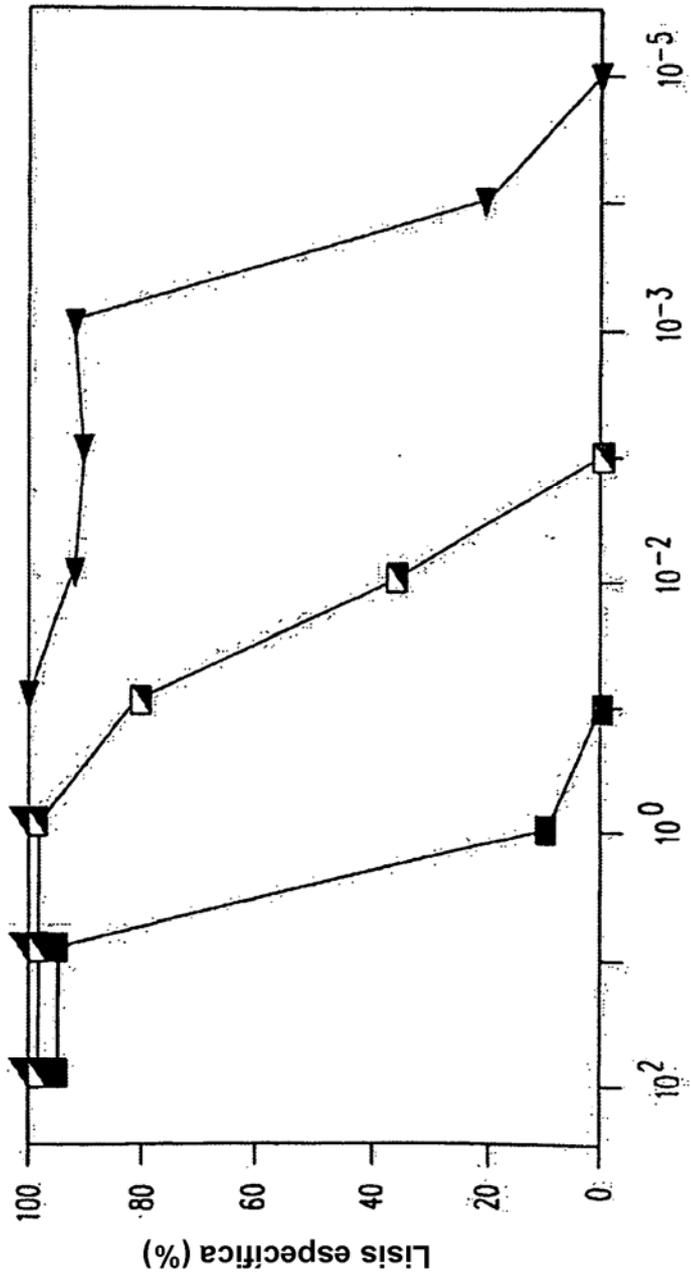
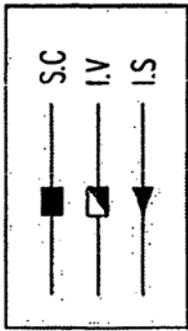
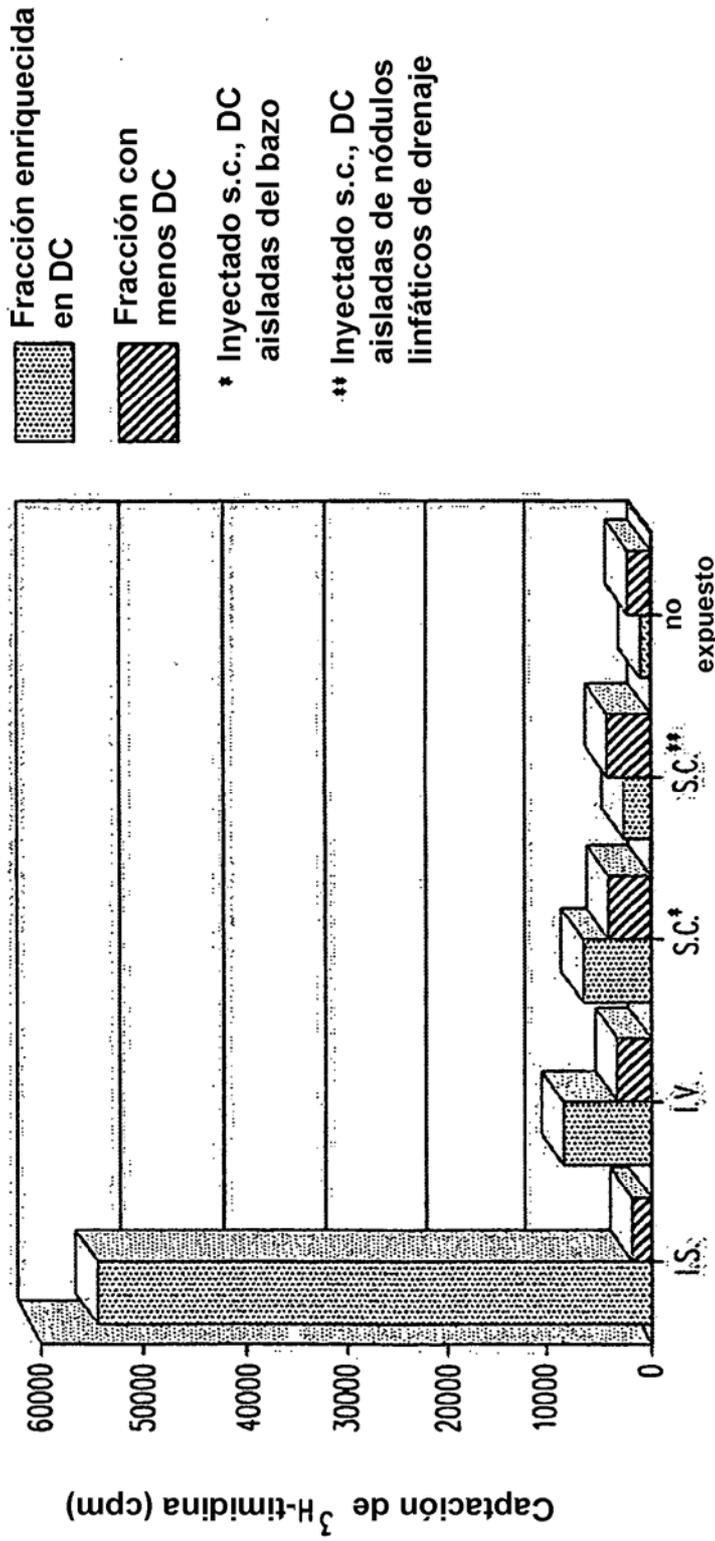


FIG. 2C



Dosis de péptido inyectada (microgramos)

FIG. 3



Vía de administración

FIG. 4

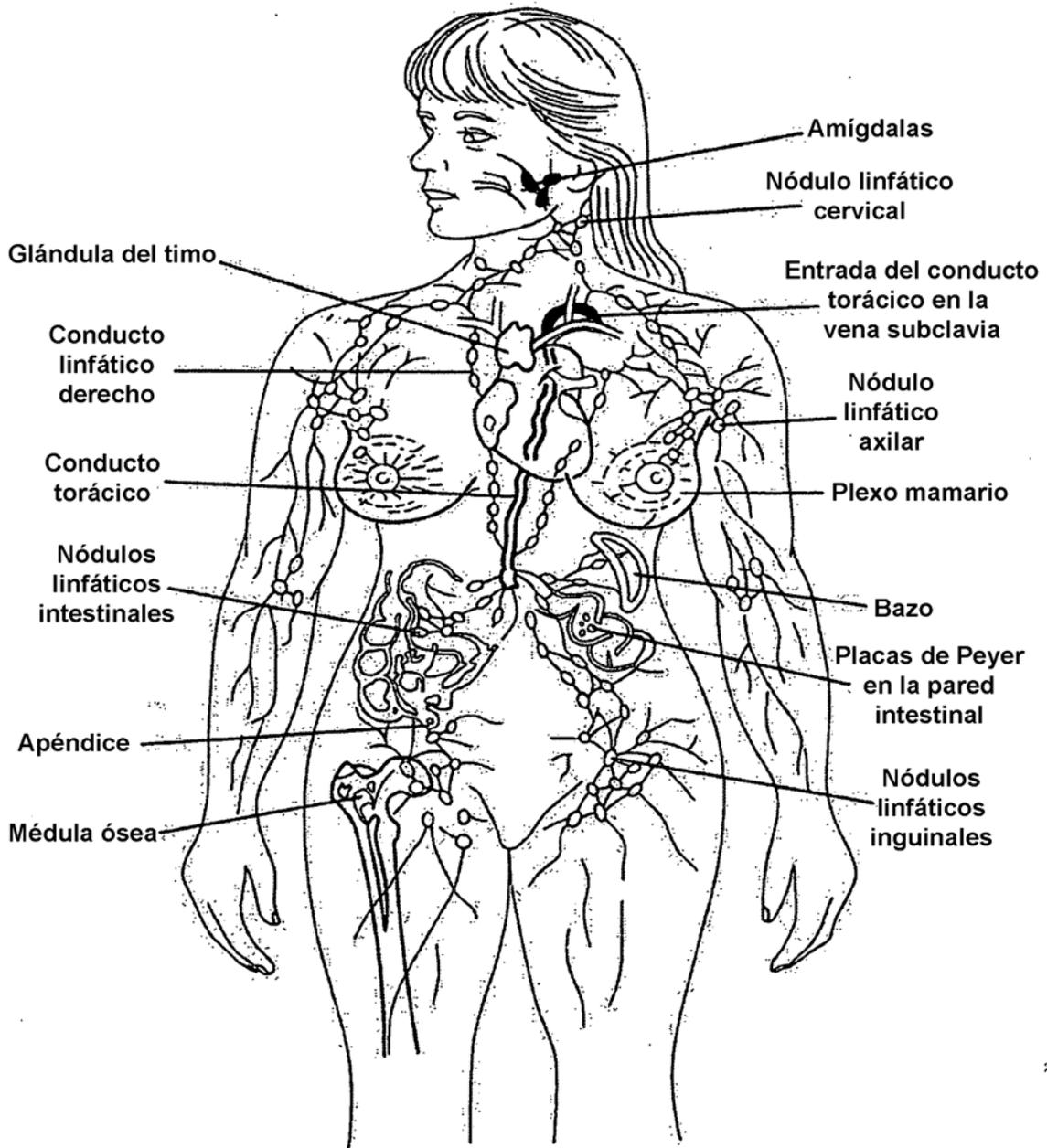


FIG. 5