

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 846**

51 Int. Cl.:

A61K 39/00 (2006.01)

C07K 14/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.11.2011 PCT/US2011/060592**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2012 WO12065164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2011 E 11839215 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 2638055**

54 Título: **Antígenos de próstata consenso, molécula de ácido nucleico que los codifica y la vacuna y usos que los comprenden**

30 Prioridad:

29.11.2010 US 417817 P

12.11.2010 US 413176 P

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

04.07.2019

73 Titular/es:

THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA (50.0%)

3160 Chestnut Street, Suite 200

Philadelphia, PA 19104-6283, US y

INOVIO PHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

WEINER, DAVID, B;

YAN, JIAN;

FERRARO, BERNADETTE;

SARDESAI, NIRANJAN, Y y

RAMANATHAN, MATHURA, P

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 718 846 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

Antígenos de próstata consenso, molécula de ácido nucleico que los codifica y la vacuna y usos que los comprenden

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a secuencias de ácido nucleico que codifican proteínas de próstata consenso y fragmentos de las mismas; para mejorar las vacunas contra el cáncer de próstata, métodos mejorados para inducir respuestas inmunitarias contra las células cancerígenas de la próstata, métodos mejorados para inmunizar profilácticamente y/o terapéuticamente a individuos contra el cáncer de próstata.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer de próstata es un importante objetivo para las terapias inmunológicas. El desarrollo de un enfoque terapéutico inmunológico es complejo, ya que es necesario desarrollar inmunógenos capaces de inducir fuertes respuestas inmunitarias incluyendo preferiblemente respuestas de CTL. Mincheff et al. Eur Urol 2000; 38: 208-217 describe vacunas de ADN que codifican PSMA humanos para uso contra el cáncer de próstata y su uso en vacunación.

20 La administración directa de secuencias de ácido nucleico para vacunar contra enfermedades de animales y humanos ha sido estudiada y mucho esfuerzo se ha centrado en medios efectivos y eficientes de suministro de ácido nucleico para producir la expresión de los antígenos deseados, la respuesta inmunogénica resultante y, en última instancia, el éxito de esta técnica.

25 Las vacunas de ADN tienen muchas ventajas conceptuales sobre los métodos de vacunación más tradicionales, como las vacunas basadas en virus atenuados vivos y en proteínas recombinantes. Las vacunas de ADN son seguras, estables, fáciles de producir y están bien toleradas en humanos con ensayos preclínicos que indican poca evidencia de integración de plásmidos. [Martin, T., et al., Plasmid DNA malaria vaccine: the potential for genomic integration after intramuscular injection. Hum Gene Ther, 1999. 10 (5): p. 759-68; Nichols, W.W., et al., Potential DNA vaccine integration into host cell genome. Ann N Y Acad Sci, 1995. 772: Pág. 30-9]. Además, las vacunas de ADN son muy adecuadas para la administración repetida debido a que la eficacia de la vacuna no está influenciada por títulos de anticuerpos preexistentes hacia el vector [Chattergoon, M. J. Boyer y DB Weiner, Genetic immunization: a new era in vaccines and immune therapeutics. FASEB J, 1997. 11 (10): pág. 753-63]. Sin embargo, uno de los principales obstáculos para la adopción clínica de vacunas de ADN ha sido una disminución en la inmunogenicidad de la plataforma cuando se traslada a animales mas grandes [Liu, M.A. y J.B. Ulmer, Human clinical trials of plasmid DNA vaccines. Adv. Genet., 2005. 55: p. 25-40]. Los avances tecnológicos recientes en la elaboración de inmunógenos de ADN para vacunas, como la optimización de codones, la optimización del ARN y la adición de secuencias líder de inmunoglobulina han mejorado la expresión y la inmunogenicidad de vacunas de ADN [Andre, S., et al., Increased immune response elicited by DNA vaccination with a synthetic gp120 sequence with optimized codon usage. J. Virol, 1998. 72 (2): p. 1497-503; Deml, L., et al., Multiple effects of codon usage optimization on expression and immunogenicity of DNA candidate vaccines encoding the human immunodeficiency virus type 1 Gag protein. J Virol, 2001. 75 (22): p. 10991-1001; Laddy, DJ, et al., Immunogenicity of novel consensusbased DNA vaccines against avian influenza. Vaccine, 2007. 25 (16): p. 2984-9; Frelin, L., et al., Codon optimization and mRNA amplification effectively enhances the immunogenicity of the hepatitis C virus nonstructural 3/4A gene. Gene Ther, 2004. 11 (6): p. 522-33].

Los recientes avances tecnológicos en sistemas de administración de plásmido han mejorado la expresión e inmunogenicidad de las vacunas de ADN que incluyen tecnologías como la electroporación. [Hirao, LA, et al., Intradermal/subcutaneous immunization by electroporation improves plasmid vaccine delivery and potency in pigs and rhesus macaques. Vaccine, 2008. 26 (3): Pág. 440-8; Luckay, A., et al., Effect of plasmid DNA vaccine design and in vivo electroporation on the resulting vaccinespecific immune responses in rhesus macaques. J Virol, 2007. 81 (10): p. 5257-69; Ahlen, G., et al., In vivo electroporation enhances the immunogenicity of hepatitis C virus nonstructural 3/4A DNA by increased local DNA uptake, proteína expression, inflammation, and infiltration of CD3+ T cells. J Immunol, 2007. 179 (7): p. 4741-53].

Además, los estudios han sugerido que el uso de inmunógenos de consenso puede aumentar la amplitud de la respuesta inmune celular en comparación con los antígenos nativos solos [Yan, J., et al., Enhanced cellular immune responses elicited by an engineered HIV-1 subtype B consensus-based envelope DNA vaccine. Mol Ther, 2007. 15 (2): Pág. 411-21; Rolland, M., et al., Reconstruction and function of ancestral center-of-tree human immunodeficiency virus type 1 proteins. J Virol, 2007. 81 (16): p. 8507-14]. Sin embargo, se reconoce que es un obstáculo importante romper la inmunotolerancia para los antígenos del cáncer y la generación de autoinmunidad para las vacunas contra el cáncer.

65 Sigue siendo una necesidad las construcciones de ácido nucleico que codifican antígenos del cáncer de próstata y las composiciones útiles para inducir respuestas inmunitarias contra los antígenos del cáncer de próstata y así

romper la tolerancia inmunológica. Sigue habiendo la necesidad de vacunas profilácticas y terapéuticas eficaces contra el cáncer de próstata que sean económicas y efectivas.

Resumen de las realizaciones preferidas

El objeto por el que se solicita protección es el que se define en las reivindicaciones.

Los aspectos de la presente invención incluyen una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia codificante que codifica una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en:

a) Id. de Sec. nº: 6, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, y

b) Id. de Sec. nº: 8, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados.

En algunas realizaciones adicionales de la invención, el ácido nucleico puede comprender además al menos uno seleccionado entre el Id. de Sec. nº: 1 o una secuencia codificante que sea 98% homóloga al Id. de Sec. nº: 1; o Id. de Sec. nº: 3, o una secuencia codificada que es 98% homóloga al Id. de Sec. nº: 3.

En otro aspecto, la invención incluye una proteína seleccionada de entre el grupo que consiste en:

a) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, y

b) Id. de Sec. nº: 8, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados.

En algunas realizaciones adicionales de la invención, la proteína puede comprender, además, el Id. de Sec. nº: 2, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 256 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, que comprende los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, o el Id. de Sec. nº: 4, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, que comprende los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 o 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 274 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 o 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados.

En otro aspecto, la invención incluye una composición inmunológica que comprende un ácido nucleico de la invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los aspectos de la presente descripción incluyen moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia codificante que codifica una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende:

a) Id. de Sec. nº: 2; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256

residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2; estén conservados.

b) Id. de Sec. nº: 4; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 274 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados;

c) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados;

d) Id. de Sec. nº: 8; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados;

e) Id. de Sec. nº: 10; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 10; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 10 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 10;

f) Id. de Sec. nº: 12; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 12; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 12 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 349 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 12;

g) Id. de Sec. nº: 14; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 14 o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 14 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 129 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14; o

h) un péptido señal unido a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; una proteína que tiene un péptido señal unido a una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 98% a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; o proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14, el fragmento comprende al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14 y vinculado a un péptido señal. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico se eligen entre las que codifican las proteínas a), b), c) o d).

En otro aspecto, la descripción incluye procedimientos de tratamiento de un individuo que ha sido diagnosticado con cáncer de próstata que comprende administrar una molécula de ácido nucleico descrita en este documento a un individuo.

En otro aspecto, se proporcionan proteínas seleccionadas de entre el grupo que consiste en:

a) Id. de Sec. nº: 2; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 261 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados;

b) Id. de Sec. nº: 4; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 274 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados;

c) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados;

d) Id. de Sec. nº: 8; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados;

e) Id. de Sec. nº: 10; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 10; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 10 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 10;

f) Id. de Sec. nº: 12; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 12; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 12 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 349 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 12;

5 g) Id. de Sec. nº: 14; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 14; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 14 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 129 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14; o

10 h) un péptido señal unido a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; una proteína que tiene un péptido señal unido a una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 98% a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; o una proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14, el fragmento comprende al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14 y están unidos a un péptido señal. En algunas realizaciones, la proteína se selecciona del grupo que comprende las proteínas a), b), c) o d).

15 Algunos aspectos de la descripción incluyen métodos para tratar a un individuo que ha sido diagnosticado con cáncer de próstata que comprende administrar a dicho individuo una proteína descrita en el presente documento.

Otros aspectos de la invención son composiciones farmacéuticas que comprenden las moléculas de ácido nucleico proporcionadas aquí y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Breve descripción de las figuras.

La Figura 1 muestra los resultados de la traducción in vitro realizada para confirmar la expresión de los antígenos PSA y PSMA.

25 La figura 2A muestra datos de inmunogenicidad celular. La inmunogenicidad celular de los antígenos de PSA se determinó mediante interferón gamma ELISpot.

La figura 2B muestra datos de inmunogenicidad celular. La inmunogenicidad celular de los antígenos de PSA se determinó mediante interferón gamma ELISpot.

30 Las Figuras 3A-C muestran las respuestas de las células T CD4+ caracterizadas mediante citometría de flujo al mostrar gráficas que muestran producción de citoquinas específicas para PSA (panel izquierdo), específicas para PSMA (panel central) y específicas para vacunas total (panel derecho): % de células T CD4+ que produce IFN γ (Fig. 3A); % de células T CD4+ que produce IL-2 (Fig. 3B); y % de células T CD4+ que produce TNF α (Fig. 3C).

35 Las Figuras 4A-C muestran las respuestas de las células T CD8+ caracterizadas mediante citometría de flujo al mostrar gráficas que muestran la producción de citoquinas específicas para PSA (panel izquierdo), específicas para PSMA (panel central) y específicas para vacunas total (panel derecho): % de células T CD8+ que produce IFN γ (Fig. 4A); % de células T CD8+ que produce IL-2 (Fig. 4B); y % de células T CD8+ que produce TNF α (Fig. 4C).

Las Figuras 5A-B muestran datos de ELISA para anticuerpos específicos de PSA una semana después de la inmunización final. (Fig. 5A) Títulaciones finales de IgG para PSA (Fig. 5B) Curvas de titulación de IgG representativas.

40 Descripción detallada

45 Se proporcionan en este documento las secuencias consenso de proteínas de próstata y moléculas de ácido nucleico aisladas que las codifican, y en particular, el antígeno específico de próstata de los antígenos de próstata (PSA), el antígeno prostático específico de membrana (PSMA), el antígeno epitelial que cruza la membrana seis veces del antígeno prostático (STEAP) y el antígeno de células madre específico de próstata (PSCA).

50 Los antígenos de cáncer de próstata descritos en este documento son secuencias consenso derivadas de un grupo de antígenos homólogos de varias especies, incluida la especie a la que está dirigida la vacuna. Las especies seleccionadas de las que las secuencias de antígenos están alineadas para formar un consenso se elegirán en función de la proximidad de las especies en un árbol filogenético, por ejemplo, H. sapiens (humanos), M. mulatta (macacos rhesus) y M. fascicularis (mono cynomolgus). El antígeno de consenso no es idéntico al antígeno de próstata nativo, pero tendrá una identidad cercana, cuyas secuencias comparten al menos el 85%, y preferiblemente el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad. Estos antígenos consenso del cáncer descritos pueden romper la tolerancia en la especie diana (o causar autoinmunidad) y generar una respuesta inmune efectiva contra el antígeno del cáncer de próstata. Aquí se proporcionan métodos para generar una vacuna de ADN basada en antígeno consenso de cáncer.

55 Los aspectos de la presente descripción incluyen moléculas de ácido nucleico que comprenden una secuencia codificante que codifica una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende:

60 a) Id. de Sec. nº: 2; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados;

65 b) Id. de Sec. nº: 4; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén

conservados; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 274 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados;

c) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados;

d) Id. de Sec. nº: 8; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados;

e) Id. de Sec. nº: 10; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 10; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 10 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 10;

f) Id. de Sec. nº: 12; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 12; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 12 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 349 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 12;

g) Id. de Sec. nº: 14; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 14; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 14 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 129 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14; o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 14 que comprende al menos 129 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14; o

h) un péptido señal unido a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; una proteína que tiene un péptido señal unido a una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 98% a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; o proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14, el fragmento que comprende al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14 y unido a un péptido señal. Se describen dos secuencias consenso de proteínas de PSA: secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2) y secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4). Se describen dos secuencias consenso de proteínas para PSMA: la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6) y la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8). Se describen dos secuencias consenso de proteínas para STEAP (también referidas aquí como STEAP1): la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10) y la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12). Se describe una secuencia consenso de proteína para PSCA: la secuencia consenso del antígeno de PSCA (Id. de Sec. nº: 14). Id. de Sec. nº: 14 incluye un péptido señal de IgE. En algunas realizaciones descritas en el presente documento, un antígeno de consenso de PSCA puede incluir los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14 unidos a una secuencia señal diferente a la señal de la IgE en el Id. de Sec. nº: 14. En algunas realizaciones de la presente descripción de las moléculas de ácido nucleico se eligen entre las que codifican las proteínas a), b), c) o d), anteriores. En realizaciones de la invención las moléculas de ácido nucleico pueden ser aquellas que codifican una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende: al menos uno seleccionado de los que codifican las proteínas a) o b), y al menos uno seleccionado de los que codifican las proteínas c) o d).

Las moléculas de ácido nucleico de la descripción pueden ser además moléculas que codifican una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende: Id. de Sec. nº: 2; Id. de Sec. nº: 4; Id. de Sec. nº: 6; Id. de Sec. nº: 8; Id. de Sec. nº: 10; Id. de Sec. nº: 12; o Id. de Sec. nº: 14; y preferiblemente, Id. de Sec. nº: 2; Id. de Sec. nº: 4; Id. de Sec. nº: 6; o Id. de Sec. nº: 8. En algunas realizaciones de la invención, la molécula de ácido nucleico puede ser una que codifique una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende: al menos uno seleccionado entre Id. de Sec. nº: 2 o Id. de Sec. nº: 4, y al menos uno seleccionado entre Id. de Sec. nº: 6 o Id. de Sec. nº: 8.

En otro aspecto de la presente descripción, se proporcionan proteínas seleccionadas de entre el grupo que consiste en:

a) Id. de Sec. nº: 2; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados;

b) Id. de Sec. nº: 4; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 274 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4 estén conservados;

c) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que

corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados;

d) Id. de Sec. nº: 8; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos correspondientes al menos a 752 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8 estén conservados;

e) Id. de Sec. nº: 10; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 10; o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 10 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 10;

f) Id. de Sec. nº: 12; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 12; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 12 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 349 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 12;

g) Id. de Sec. nº: 14; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 14; o un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 14 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 129 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14; o

h) un péptido señal unido a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; una proteína que tiene un péptido señal unido a una secuencia de aminoácidos que es homóloga en un 98% a los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14; o una proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14, el fragmento comprende al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14 y está unido a un péptido señal. En algunas realizaciones de la descripción, la proteína se selecciona del grupo que comprende: proteínas a), b), c) o d). En realizaciones de la invención, las proteínas son aquellas que codifican una o más proteínas seleccionadas del grupo que comprende: al menos una seleccionadas de cualquiera de las proteínas a) o b), y al menos una seleccionada de cualquiera de las proteínas c) o d).

Las proteínas de la descripción pueden ser además proteínas seleccionadas del grupo que comprende: Id. de Sec. nº: 2; Id. de Sec. nº: 4; Id. de Sec. nº: 6; Id. de Sec. nº: 8; Id. de Sec. nº: 10; Id. de Sec. nº: 12; o Id. de Sec. nº: 14; y preferiblemente, Id. de Sec. nº: 2; Id. de Sec. nº: 4; Id. de Sec. nº: 6; o Id. de Sec. nº: 8. En algunas realizaciones de la invención, las proteínas pueden ser seleccionadas del grupo que comprende: al menos una seleccionada de Id. de Sec. nº: 2 o Id. de Sec. nº: 4, y al menos una seleccionada del Id. de Sec. nº: 6 o el Id. de Sec. nº: 8.

Las secuencias que codifican ácidos nucleicos se han generado para mejorar y optimizar la expresión. Los codones utilizados en estas moléculas de ácido nucleico se seleccionaron para generar ARN que tiene una formación de estructura secundaria reducida debido a la hibridación intramolecular. Se describen las secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia consenso del antígeno de PSA 1 (Id. de Sec. nº: 1) y la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 3). Asimismo, se proporcionan la secuencia codificante de ácido nucleico para la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 5 o nucleótidos 1-2250 de Id. de Sec. nº: 5) y la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 7 o nucleótidos 1-2301 de Id. de Sec. nº: 7), así como también la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 9), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 11) y la secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 13). También se proporcionan secuencias de ácido nucleico que son homólogas en un 98% al Id. de Sec. nº: 1 y que codifica la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2) o una proteína homóloga hasta en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, incluyendo preferiblemente los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 de Id. de Sec. nº: 2, y las secuencias de ácido nucleico que son homólogas en un 98% al Id. de Sec. nº: 3 y que codifican cualquiera de las secuencia consenso de antígenos de PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4) o una proteína homóloga hasta el 98% con el Id. de Sec. nº: 4, incluyendo preferiblemente los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4. Igualmente, las secuencias de ácido nucleico que son homólogas en un 98% a los nucleótidos 2250 del Id. de Sec. nº: 5 y que codifican cualquiera de las secuencias consenso de antígenos de PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6) o una proteína homóloga hasta el 98% con el Id. de Sec. nº: 6, incluyendo preferiblemente los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6, o las secuencias de ácido nucleico que son homólogas en un 98% a los nucleótidos 2301 de Id. de Sec. nº: 7 y que codifican cualquiera de las secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8) o una proteína homóloga hasta el 98% al Id. de Sec. nº: 8, incluyendo preferiblemente los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8, así como los nucleótidos homólogos en un 98% al Id. de Sec. nº 9 y que codifican cualquiera de las secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10) o una proteína que es hasta un 98% homóloga al Id. de Sec. nº: 10, los nucleótidos homólogos en un 98% al Id. de Sec. nº: 11 y que codifican cualquiera de las secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) o una proteína que es hasta un 98% homóloga al Id. de Sec. nº: 12, y los nucleótidos homólogos en un 98% al Id. de Sec. nº: 13 y que codifican cualquiera de las secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 14) o una proteína que es hasta un 98% homóloga al Id. de Sec. nº: 14. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico codifican una proteína que comprende un péptido señal de IgE (por ejemplo, el Id. de Sec. nº: 3 que codifica el Id. de Sec. nº: 4; los nucleótidos 1-2301 del Id. de Sec. nº: 7, que codifica el Id. de Sec. nº: 8; Id. de Sec. nº: 11 que codifica Id. de Sec. nº: 12, e Id. de Sec. nº: 13 que codifica Id. de Sec. nº: 14).

Las composiciones que comprenden moléculas de ácido nucleico que comprenden las secuencias que codifican las moléculas de ácido nucleico aislado proporcionadas en el presente documento puedan ser útiles para inducir respuestas inmunitarias contra una proteína de la próstata cuando se administran en un animal. Las composiciones que contienen una o más de estas secuencias de ácido nucleico se pueden usar como vacunas o componentes de la vacuna para inmunizar profilácticamente o terapéuticamente contra el cáncer de próstata. Asimismo, las composiciones que comprenden las proteínas de consenso pueden ser útiles para inducir respuestas inmunes contra una proteína de próstata cuando se administran en un animal. Las combinaciones de composiciones que comprenden moléculas de ácido nucleico que comprenden las secuencias codificantes de las moléculas de ácido nucleico aisladas proporcionadas en el presente documento pueden ser útiles para inducir respuestas inmunes contra una proteína de próstata y pueden usarse colectivamente como vacunas o componentes de vacunas para inmunizar profilácticamente o terapéuticamente contra el cáncer de próstata. Asimismo, las composiciones que comprenden proteínas de consenso pueden ser útiles para inducir respuestas inmunes contra una proteína de próstata cuando se administran a un animal. Las composiciones que contienen una o más de estas proteínas de consenso se pueden usar como vacunas o componentes de vacunas para inmunizar profilácticamente o terapéuticamente contra el cáncer de próstata.

Las vacunas comprenden secuencias de ácido nucleico proporcionadas en este documento. En algunas realizaciones como se describe en el presente documento, se proporcionan vacunas que comprenden secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más antígenos de consenso de próstata seleccionados del grupo que consiste en: antígeno de consenso PSA 1, antígeno de consenso PSA 2, antígeno de consenso PSMA 1, antígeno de consenso PSMA 2, antígeno de consenso STEAP 1, antígeno de consenso STEAP 2 y antígeno de consenso PSCA. Los métodos para inducir respuestas inmunes utilizando secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más antígenos de próstata seleccionados del grupo que consiste en: antígeno de consenso PSA1, antígeno de consenso PSA2, antígeno de consenso PSMA 1, antígeno de consenso PSMA 2, antígeno de consenso STEAP 1, antígeno de consenso STEAP 2 y antígeno de consenso PSCA. Las vacunas de la invención comprenden secuencias de ácido nucleico que codifican el antígeno de consenso PSMA 1 o el antígeno de consenso PSMA 2.

Se proporcionan vacunas que comprenden uno o más de antígeno de consenso PSA 1, antígeno de consenso PSA 2, antígeno de consenso PSMA 1, antígeno de consenso PSMA 2, antígeno de consenso STEAP 1, antígeno de consenso STEAP 2 y antígeno de consenso PSCA. También se describen los métodos para inducir respuestas inmunitarias utilizando uno o más de antígeno de consenso PSA 1, antígeno de consenso PSA 2, antígeno de consenso PSMA 1, antígeno de consenso PSMA 2, antígeno de consenso STEAP 1, antígeno de consenso STEAP 2 y antígeno de consenso PSCA.

Se proporcionan los ácidos nucleicos de la invención para uso en métodos para proteger a un individuo contra el cáncer de próstata o para tratar a un individuo que se ha identificado que tiene cáncer de próstata. Los métodos comprenden la etapa de: administrar a dicho individuo una cantidad eficaz de una o más moléculas de ácido nucleico que comprenden una o más secuencias de ácido nucleico proporcionadas en el presente documento. En algunos métodos, las moléculas de ácido nucleico se suministran por electroporación del tejido seleccionado o el tejido que recibe las moléculas de ácido nucleico. La secuencia de ácido nucleico se expresa en las células del individuo y se induce una respuesta inmune contra la proteína prostática codificada por la secuencia de ácido nucleico.

1. Definiciones.

Para la enumeración de los intervalos numéricos en este documento, se contempla explícitamente que cada número presente interviene con el mismo grado de precisión. Por ejemplo, para el rango de 6-9, los números 7 y 8 se contemplan además de 6 y 9, y para el rango 6,0-7,0, los números 6,0, 6,1, 6,2, 6,3, 6,4, 6,5, 6,6, 6,7, 6,8, 6,9 y 7,0 están contemplados explícitamente .

a. Adyuvante

"Adyuvante" como se usa en este documento significa cualquier molécula añadida a las vacunas de plásmido de ADN descritas en este documento para mejorar la inmunogenicidad de los antígenos codificados por los plásmidos de ADN y las secuencias que codifican los ácido nucleico descritos más adelante.

b. Anticuerpo

"Anticuerpo" como se usa en este documento significa un anticuerpo de las clases IgG, IgM, IgA, IgD o IgE, o fragmentos, fragmentos o derivados de los mismos, incluyendo Fab, F(ab')₂, Fd, y anticuerpos de cadena única, diacuerpos, anticuerpos biespecíficos, anticuerpos bifuncionales y derivados de los mismos. El anticuerpo puede ser un anticuerpo aislado de la muestra de suero de un mamífero, un anticuerpo policlonal, un anticuerpo purificado por afinidad, o mezclas de los mismos que muestren suficiente especificidad de unión a un epítipo deseado o una secuencia derivada de él.

c. Secuencia codificante

"Secuencia codificante" o "ácido nucleico codificante" como se usa en este documento significa los ácidos nucleicos (molécula de ARN o ADN) que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una proteína. La secuencia codificante puede incluir además señales de iniciación y terminación operativamente vinculadas a elementos reguladores que incluyen un promotor y una señal de poliadenilación capaz de dirigir la expresión en las células de un individuo o mamífero a quien se le administra el ácido nucleico.

d. Complemento

"Complemento" o "complementario" como se usa en este documento significa un ácido nucleico puede significar emparejamiento de bases Watson-Crick (por ejemplo, A-T/U y C-G) o el emparejamiento de bases de Hoogsteen entre nucleótidos o análogos de nucleótidos de moléculas de ácido nucleico.

e. Consenso o secuencia de consenso

"Consenso" o "secuencia de consenso" como se usa en el presente documento significa una secuencia de polipéptidos basada en el análisis de una alineación de múltiples subtipos de un antígeno prostático particular. Pueden prepararse secuencias de ácido nucleico que codifican una secuencia polipeptídica de consenso. Las vacunas que comprenden proteínas que comprenden secuencias de consenso y/o moléculas de ácido nucleico que codifican tales proteínas pueden usarse para inducir una inmunidad amplia contra un antígeno prostático particular .

f. Electroporación

"Electroporación", "electro-permeabilización," o "mejora electro-cinética" ("EP") como se usa de manera intercambiable en el presente documento significa el uso de un pulso de campo eléctrico transmembrana para inducir vías microscópicas (poros) en una bio-membrana; su presencia permite que las biomoléculas como los plásmidos, oligonucleótidos, ARNs, medicamentos, iones y agua pasen de un lado de la membrana celular al otro.

g. Fragmento

"Fragmento" como se usa en el presente documento con respecto a las secuencias de ácido nucleico significa una secuencia de ácido nucleico o una porción de la misma como se define en las reivindicaciones, que codifica un polipéptido capaz de provocar una respuesta inmune en un mamífero que reacciona de forma cruzada con un antígeno prostático de longitud completa. Los fragmentos pueden ser fragmentos de ADN seleccionados de al menos una de las diversas secuencias de nucleótidos que codifican las secuencias de consenso de aminoácidos y construcciones que comprenden tales secuencias. Los fragmentos de ADN pueden comprender secuencias que codifican la secuencia líder de la inmunoglobulina, tales como las secuencias de IgE o IgG. Los fragmentos de ADN pueden codificar los fragmentos de proteínas que se exponen a continuación.

"Fragmento" con respecto a las secuencias polipeptídicas significa un polipéptido capaz de provocar una respuesta inmune en un mamífero que reacciona de forma cruzada con un antígeno de próstata, que incluye, por ejemplo, PSA, PSMA, STEAP y PSCA, como se define en las reivindicaciones.

La secuencia de PSA humano es de aproximadamente 261 aminoácidos. Los fragmentos del antígeno de consenso de PSA 1 pueden comprender al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del Id. de Sec. n°: 2, y preferiblemente un 98 % o 99%, siempre que los fragmentos incluyan uno o más de los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248. Los fragmentos del antígeno de consenso de PSA 1 pueden comprender 255, 256, 257, 258, 259 o 260 aminoácidos del Id. de Sec. n°: 2, pero preferiblemente 256 aminoácidos o más. Los fragmentos del antígeno de consenso de PSA 2 pueden comprender al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99% del Id. de Sec. n°: 4, y preferiblemente el 98 % o 99%, siempre que los fragmentos incluyan uno o más de los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275. Todos estos fragmentos de antígeno de consenso PSA 2 también pueden excluir opcionalmente los aminoácidos 1-17. En algunas realizaciones, los fragmentos del antígeno de consenso PSA 2 pueden comprender opcionalmente uno o más de los aminoácidos 1-17 y los aminoácidos del aminoácido 18 al aminoácido 278, los fragmentos del antígeno de consenso PSA 2 también pueden comprender 255, 256, 257, 258, 259 o 260 aminoácidos del Id. de Sec. n°: 4, pero preferiblemente 274 aminoácidos o más.

La secuencia de PSMA humano es de aproximadamente 749 a 750 aminoácidos. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 1 pueden comprender al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o el 99% del Id. de Sec. n°: 6, y preferiblemente el 98 % o 99%, siempre que los fragmentos incluyan uno o más de los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 1 pueden comprender 745, 746, 747, 748 o 749 aminoácidos del Id. de Sec. n°: 6, pero preferiblemente 735 aminoácidos o más. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 2 pueden comprender al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% del Id. de Sec. n°: 8, y preferiblemente el 98% o 99%, siempre que los fragmentos incluyan uno o más de los aminoácidos 21, 31, 32, 49,

64, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630., 641, 670, 677, 680, 750 y 751. Todos estos fragmentos del antígeno de consenso PSA 2 también pueden excluir opcionalmente los aminoácidos 1-17. En algunas realizaciones, los fragmentos del antígeno de consenso PSA 2 pueden comprender opcionalmente uno o más de los aminoácidos 1-17 y de los aminoácidos del aminoácido 18 al aminoácido 767, los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 2 también pueden comprender 761, 762, 763, 764, 765 o 766 aminoácidos del Id. de Sec. n°: 8, pero preferiblemente 752 aminoácidos o más.

La secuencia de STEAP humana es de aproximadamente 339 aminoácidos. Las secuencias consenso de STEAP pueden comprender secuencias de aminoácidos para el líder de inmunoglobulina tal como IgE o IgG. El antígeno de consenso STEAP 2 contiene una secuencia líder de 18 aminoácidos en lugar de la metionina en la posición 1. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 2 pueden comprender una secuencia líder y al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95 %, 96%, 97%, 98% o 99% de los aminoácidos 18-356 del Id. de Sec. n°: 12, y preferiblemente el 98% o 99%. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 1 pueden comprender los aminoácidos 1-350, 1-351, 1-352, 1-353, 1-354 o 1-355 del Id. de Sec. n°: 12.

La secuencia de PSCA humano es de aproximadamente 114 aminoácidos. Las secuencias consenso de STEAP pueden comprender secuencias de aminoácidos para el líder de inmunoglobulina tal como IgE o IgG. El antígeno PSCA de consenso contiene una secuencia líder de 18 aminoácidos en lugar de la metionina en la posición 1. Los fragmentos del antígeno consenso PSCA pueden comprender una secuencia líder y al menos el 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95% 96%, 97%, 98% o 99% de los aminoácidos 18-131 del Id. de Sec. n°: 14, y preferiblemente el 98% o 99%. Los fragmentos del antígeno de consenso PSMA 1 pueden comprender los aminoácidos 1-125, 1-126, 1-127, 1-128, 1-129 o 1-130 del Id. de Sec. n°: 14.

h. Construcción genética

Tal como se utiliza aquí, el término "construcción genética" se refiere a las moléculas de ADN o ARN que comprenden una secuencia de nucleótido que codifica una proteína. La secuencia codificante incluye señales de iniciación y terminación operativamente unidas a elementos reguladores que incluyen un promotor y una señal de poliadenilación capaces de dirigir la expresión en las células del individuo a quien se administra la molécula de ácido nucleico. Como se usa en el presente documento, el término "forma expresable" se refiere a construcciones de genes que contienen los elementos reguladores necesarios unidos operativamente a una secuencia codificante que codifica una proteína de tal manera que cuando esté presente en la célula del individuo, se expresará la secuencia de codificación.

i. Homología

La homología de alineaciones de secuencias múltiples y el filograma se generaron usando ClustalW, un programa de alineación de secuencias múltiples de propósito general para ADN o proteínas.

j. Identidad

"Idéntica" o "identidad" como se usa en el presente documento en el contexto de dos o más secuencias de ácidos nucleicos o polipéptidos, significa que las secuencias tienen un porcentaje específico de residuos que son iguales en una región específica. E porcentaje puede calcularse alineando de manera óptima las dos secuencias, comparando las dos secuencias sobre la región especificada, determinando el número de posiciones en las que aparece el residuo idéntico en ambas secuencias para obtener el número de posiciones coincidentes, dividiendo el número de posiciones coincidentes por el número total de posiciones en la región especificada, y multiplicando el resultado por 100 para obtener el porcentaje de identidad de secuencia. En los casos en que las dos secuencias tienen diferentes longitudes o la alineación produce uno o más extremos escalonados y la región de comparación especificada incluye solo una única secuencia, los residuos de una sola secuencia se incluyen en el denominador pero no en el numerador del cálculo. Al comparar ADN y ARN, la timina (T) y el uracilo (U) pueden considerarse equivalentes. La identidad se puede realizar manualmente o utilizando un algoritmo de secuencia de computadora como BLAST o BLAST 2.0.

k. Respuesta inmune

"Respuesta inmune" como se usa en este documento significa la activación de un sistema inmune del huésped, por ejemplo, el de un mamífero, en respuesta a la introducción de un antígeno tal como un antígeno de próstata consenso. La respuesta inmune puede ser en forma de una respuesta celular o humoral, o ambas.

l. Ácido nucleico

"Ácido nucleico" u "oligonucleótido" o "polinucleótido" como se usa en el presente documento significa al menos dos nucleótidos unidos covalentemente entre sí. La representación de una sola hebra también define la secuencia de la hebra complementaria. Por lo tanto, un ácido nucleico también abarca la cadena complementaria de una cadena única representada. Se pueden usar muchas variantes de un ácido nucleico para el mismo propósito que un ácido

nucleico dado. Por lo tanto, un ácido nucleico también abarca ácidos nucleicos sustancialmente idénticos y sus complementarios. Una sola hebra proporciona una sonda que puede hibridar con una secuencia diana en condiciones de hibridación rigurosas. Por lo tanto, un ácido nucleico también abarca una sonda que se hibrida bajo condiciones de hibridación rigurosas.

5 Los ácidos nucleicos pueden ser de cadena sencilla o de cadena doble, o pueden contener porciones tanto de cadena doble y secuencia de una sola hebra. El ácido nucleico puede ser ADN, genómico y ADNc, ARN o un híbrido, donde el ácido nucleico puede contener combinaciones de desoxirribonucleótidos y ribonucleótidos, y combinaciones de bases que incluyen uracilo, adenina, timina, citosina, guanina, inosina, xantina, hipoxantina, isocitosina e isoguanina. Los ácidos nucleicos pueden obtenerse por métodos de síntesis química o por métodos recombinantes.

m. Unido operativamente

15 "Unido operativamente" como se usa en este documento significa que la expresión de un gen está bajo el control de un promotor con el que está conectado espacialmente. Un promotor puede posicionarse 5' (corriente arriba) o 3' (corriente abajo) de un gen bajo su control. La distancia entre el promotor y un gen puede ser aproximadamente igual a la distancia entre ese promotor y el gen que controla en el gen del cual deriva el promotor. Como se conoce en la técnica, la variación en esta distancia puede acomodarse sin pérdida de la función del promotor.

20 n. Promotor

El "promotor", como se usa en el presente documento, puede comprender una o más secuencias reguladoras de la transcripción específicas para mejorar aún más la expresión y/o para alterar la expresión espacial y/o la expresión temporal de la misma. Un promotor también puede comprender elementos potenciadores o represores distales, que pueden ubicarse a varios miles de pares de bases desde el sitio de inicio de la transcripción. Un promotor puede derivarse de fuentes que incluyen virus, bacterias, hongos, plantas, insectos y animales. Un promotor puede regular la expresión de un componente génico de forma constitutiva o diferencial con respecto a la célula, el tejido u órgano en el que se produce la expresión o, con respecto a la etapa de desarrollo en la que la expresión ocurre, o en respuesta a estímulos externos, tales como tensiones fisiológicas, patógenos, iones metálicos o agentes inductores. Los ejemplos representativos de promotores incluyen el promotor del bacteriófago T7, el promotor del bacteriófago T3, el promotor SP6, el operador-promotor lac, el promotor tac, el promotor tardío de SV40, el promotor temprano de SV40, el promotor RSV-LTR, el promotor IE de CMV, el promotor temprano de SV40 o el promotor tardío de SV40 y el promotor IE de CMV.

35 o. Condiciones de hibridación rigurosas

"Condiciones de hibridación rigurosas" como se usa en este documento significa condiciones en las que una primera secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, sonda) se hibridará con una segunda secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, diana), como en una mezcla compleja de ácidos nucleico. Las condiciones rigurosas dependen de la secuencia y serán diferentes en diferentes circunstancias. Las condiciones rigurosas se pueden seleccionar para que sean aproximadamente 5-10 °C más bajas que el punto de fusión térmica (T_m) para la secuencia específica a un pH de fuerza iónica definido. La T_m puede ser la temperatura (bajo fuerza iónica, pH y concentración nucleica definidas) a la cual el 50% de las sondas complementarias a la diana hibridan con la secuencia diana en equilibrio (ya que las secuencias diana están presentes en exceso, a T_m , el 50 % de las sondas están ocupadas en el equilibrio). Las condiciones rigurosas pueden ser aquellas en las que la concentración de sal es inferior a aproximadamente 1,0 M de iones de sodio, como por ejemplo aproximadamente 0,01-1,0 M de concentración de iones de sodio (u otra sales) a pH 7,0 a 8,3 y la temperatura es al menos aproximadamente 30 °C para sondas cortas (por ejemplo, aproximadamente 10-50 nucleótidos) y al menos aproximadamente 60 °C para sondas largas (por ejemplo, mayores que aproximadamente 50 nucleótidos). También se pueden lograr condiciones rigurosas con la adición de agentes desestabilizantes como la formamida. Para la hibridación selectiva o específica, una señal positiva puede ser al menos de 2 a 10 veces la hibridación de fondo. Las condiciones de hibridación rigurosas ejemplares incluyen lo siguiente: 50% de formamida, 5x SSC y 1% de SDS, incubación a 42 °C, o, 5x SSC, 1% de SDS, incubación a 65 °C, con lavado en 0,2x SSC y 0,1 % SDS a 65 °C.

55 p. Sustancialmente complementaria

"Sustancialmente complementaria" como se usa en el presente documento significa que una primera secuencia es al menos un 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idéntica al complementario de una segunda secuencia sobre una región de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 180, 270, 360, 450, 540, 630, 720, 810, 900, 990, 1080, 1170, 1260, 1350, 1440, 1530, 1620, 1710, 1800, 1890, 1980, 2070 o más nucleótidos o aminoácidos, o que las dos secuencias se hibridan en condiciones de hibridación rigurosas.

65 q. Sustancialmente idénticas

"Sustancialmente idénticas", como se usa en el presente documento significa que una primera y segunda secuencia son al menos un 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98% o 99% idénticas en una región de 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 180, 270, 360, 450, 540, 630, 720, 810, 900, 990, 1080, 1170, 1260, 1350, 1440, 1530, 1620, 1710, 1800, 1890, 1980, 2070 o más nucleótidos o aminoácidos, o con respecto a los ácidos nucleicos, si la primera secuencia es sustancialmente complementaria al complementario de la segunda secuencia.

r. Subtipo o serotipo

"Subtipo" o "serotipo": como se usa aquí, de manera intercambiable, y en referencia a los antígenos de cáncer de próstata, significa variantes genéticas de un antígeno de cáncer de próstata tal que un subtipo (o variante) es reconocido por un sistema inmune aparte de un subtipo diferente.

s. Variante

"Variante" se usa en este documento con respecto a un medio de ácido nucleico (i) una porción o fragmento de un nucleótido de referencia de la secuencia; (ii) el complementario de una secuencia de nucleótidos referenciada o una porción de la misma; (iii) un ácido nucleico que es sustancialmente idéntico a un ácido nucleico referenciado o su complementario; o (iv) un ácido nucleico que se hibrida en condiciones rigurosas con el ácido nucleico referenciado, su complementario, o una secuencia sustancialmente idéntica al mismo.

"Variante" con respecto a un péptido o polipéptido que difiere en la secuencia de aminoácidos por la inserción, supresión, o sustitución conservativa de aminoácidos, pero retienen al menos una actividad biológica. La variante también puede significar una proteína con una secuencia de aminoácidos que es sustancialmente idéntica a una proteína referenciada con una secuencia de aminoácidos que retiene al menos una actividad biológica. Una sustitución conservadora de un aminoácido, es decir, la sustitución de un aminoácido con un aminoácido diferente de propiedades similares (por ejemplo, hidrofilia, grado y distribución de las regiones cargadas) se reconoce en la técnica como que típicamente implica un cambio menor. Estos cambios menores se pueden identificar, en parte, considerando el índice hidropático de aminoácidos, como se entiende en la técnica. Kyte et al., J. Mol. Biol. 157: 105-132 (1982). El índice hidropático de un aminoácido se basa en una consideración de su hidrofobicidad y carga. Se sabe en la técnica que los aminoácidos de índices hidropáticos similares pueden estar sustituidos y aún conservan la función de la proteína. En un aspecto, los aminoácidos que tienen índices hidropáticos de ± 2 están sustituidos. La hidrofiliidad de los aminoácidos también se puede usar para revelar sustituciones que darían como resultado que las proteínas retengan la función biológica. Una consideración de la hidrofiliidad de los aminoácidos en el contexto de un péptido permite el cálculo de la mayor hidrofiliidad promedio local de ese péptido, una medida útil que se ha visto que se correlaciona bien con la antigenicidad y la inmunogenicidad. Patente U.S. n° 4.554.101, incorporada completamente aquí por referencia. La sustitución de aminoácidos que tienen valores de hidrofiliidad similares puede dar como resultado que los péptidos retengan la actividad biológica, por ejemplo la inmunogenicidad, como se entiende en la técnica. Las sustituciones pueden realizarse con aminoácidos que tienen valores de hidrofiliidad dentro de ± 2 entre sí. Tanto el índice de hidrofobicidad como el valor de hidrofiliidad de los aminoácidos están influenciados por la cadena lateral particular de ese aminoácido. De acuerdo con esa observación, se entiende que las sustituciones de aminoácidos que son compatibles con la función biológica dependen de la similitud relativa de los aminoácidos, y en particular de las cadenas laterales de esos aminoácidos, según lo revelado por la hidrofobicidad, hidrofiliidad, carga, tamaño y otras propiedades.

t Vector

"Vector" como se usa en este documento significa una secuencia de ácido nucleico que contiene un origen de replicación. Un vector puede ser un vector, un bacteriófago, un cromosoma artificial bacteriano o un cromosoma artificial de levadura. Un vector puede ser un vector de ADN o de ARN. Un vector puede ser un vector extracromosómico autorreplicante y, preferiblemente, es un plásmido de ADN.

2. Antígenos de consenso prostáticos.

Se proporcionan en este documento antígenos de consenso capaces de provocar una respuesta inmune en un mamífero contra un antígeno de próstata. El antígeno de consenso puede comprender epítopos que los hacen particularmente efectivos como inmunógenos contra células de cáncer de próstata. El antígeno prostático de consenso puede comprender el producto de traducción de longitud completa, una variante del mismo, un fragmento del mismo o una combinación de los mismos.

Siete antígenos prostáticos consenso diferentes han sido diseñados. Dos de los antígenos consenso de próstata son el antígeno de consenso PSA 1 (Id. de Sec. n°: 2) y el antígeno de consenso PSA 2 (Id. de Sec. n°: 4). Dos de los antígenos consenso de próstata son el antígeno de consenso PSMA 1 (Id. de Sec. n°: 6) y el antígeno de consenso PSMA 2 (Id. de Sec. n°: 8). Dos de los antígenos consenso de próstata son el antígeno de consenso STEAP 1 (Id. de Sec. n°: 10) y el antígeno de consenso STEAP 2 (Id. de Sec. n°: 12). Uno de los antígenos consenso de próstata es el antígeno de consenso PSCA (Id. de Sec. n°: 14). Las proteínas pueden comprender secuencias homólogas a

los antígenos de la próstata, fragmentos de los antígenos de la próstata y proteínas con secuencias homólogas a los fragmentos de los antígenos de la próstata.

5 El antígeno de consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2) es aproximadamente 91% homólogo a las secuencias de PSA humano, aproximadamente 95% homólogo a M. fascicularis PSA y aproximadamente 96% homólogo a M. mulatta PSA. El antígeno de consenso PSA 1 difiere de las secuencias de PSA humano en los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2.

10 El antígeno de consenso PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4) es aproximadamente un 90-91% homólogo a las secuencias de PSA humano, aproximadamente un 95% homólogo al PSA de M. fascicularis y aproximadamente un 95% homólogo al PSA de M. mulatta. El antígeno de consenso PSA 2 comprende una secuencia líder en su extremo N. El antígeno de consenso PSA 2 también difiere de las secuencias de PSA humano en los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4.

15 El antígeno de consenso PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6) es aproximadamente un 96% homólogo a las secuencias de PSMA humano y aproximadamente un 94% homólogo al PSMA de M. mulatta. El antígeno de consenso PSMA 1 difiere de las secuencias de PSMA humanas en los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6.

20 El antígeno de consenso PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8) es aproximadamente un 96% homólogo a las secuencias de PSMA humano y aproximadamente un 94% homólogo al PSMA de M. mulatta. El antígeno de consenso PSMA 2 comprende una secuencia líder en su extremo N. El antígeno de consenso PSMA 2 también difiere de las secuencias de PSA humano en los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 del Id. de Sec. nº: 8.

25 El antígeno de consenso STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10) es aproximadamente un 94% homólogo a algunas secuencias de STEAP humano y aproximadamente un 99% homólogo a otras secuencias de STEAP humano. El antígeno de consenso STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10) también es aproximadamente un 94% homólogo a PSMA de M. mulatta.

30 El antígeno de consenso STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) es aproximadamente un 88% homóloga a algunas secuencias de STEAP humano y aproximadamente 94% homóloga a otras secuencias de STEAP humano. El antígeno de consenso STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) también es aproximadamente un 94% homólogo al STEAP de M. mulatta. El antígeno de consenso STEAP 2 comprende una secuencia líder en su extremo N.

35 El antígeno de consenso PSCA (Id. de Sec. nº: 14) es aproximadamente un 87% homólogo al PSCA humano. El antígeno de consenso PSCA (Id. de Sec. nº: 14) difiere del PSCA humano por la inclusión de una secuencia líder en su extremo N.

40 Las proteínas pueden tener secuencias homólogas en un 98% a la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2), la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4), la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6), la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8), la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) o la secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 14) .

45 Las proteínas pueden tener secuencias homólogas en un 99% a la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2), la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4), la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6), la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8), la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) o la secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 14) .

50 Como se señaló anteriormente, algunas formas de realización comprenden una secuencia líder en el extremo N. En algunas realizaciones, la secuencia líder es una secuencia líder de IgE que es el Id. de Sec. nº: 16. En algunas realizaciones de las secuencias de proteínas proporcionadas en este documento, el Id. de Sec. nº: 16 se elimina de las mismas. Del mismo modo, en algunas realizaciones de las secuencias de ácido nucleico proporcionadas en el presente documento, el Id. de Sec. nº: 15 (que codifica el Id. de Sec. nº: 16) se elimina de la misma.

55 Por consiguiente, algunas realizaciones relacionadas con las proteínas que comprenden un péptido señal unido a Id. de Sec. nº: 2, Id. de Sec. nº: 6 o Id. de Sec. nº: 10 en lugar de la metionina N terminal establecida en la reivindicación (la secuencia codificante del péptido señal típicamente incluye un codón de inicio que codifica una metionina N-terminal). Algunas realizaciones se refieren a una proteína que comprende un péptido señal unido al aminoácido 19-131 del Id. de Sec. nº: 14. Algunas realizaciones relacionadas con proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga al 98% con el Id. de Sec. nº: 2 siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados. Algunas realizaciones relacionadas con proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el Id. de Sec. nº: 6 siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados. Algunas realizaciones relacionadas con proteínas

que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el Id. de Sec. nº: 10, en cada caso en el que el péptido señal está unido en el extremo terminal N, está unido en el lugar de la metionina N terminal descrita en la reivindicación (la secuencia codificante del péptido señal incluye típicamente un codón de inicio que codifica una metionina N terminal). Algunas realizaciones se refieren a una proteína que comprende un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el aminoácido 19-131 del Id. de Sec. nº: 14. Algunas realizaciones se refieren a una proteína que comprende un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados. Algunas realizaciones se refieren a una proteína que comprende un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6 estén conservados. Algunas realizaciones se refieren a una proteína que comprende un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 10 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 10. Algunas realizaciones se relacionan con una proteína que comprende un péptido señal unido a una proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. nº: 14, el fragmento comprende al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 14.

3. Secuencias genéticas, construcciones y plásmidos.

Las moléculas de ácido nucleico que codifica las secuencias consenso de aminoácidos se generaron para optimizar la estabilidad y la expresión en seres humanos. La selección de codones se determinó basándose, entre otras cosas, en un esfuerzo por minimizar las interacciones intramoleculares y la formación de estructuras secundarias, así como el uso de codones que dan como resultado una expresión mejorada. Las vacunas pueden comprender una o más secuencias de ácido nucleico que codifican una o más de las versiones de consenso de las proteínas inmunogénicas seleccionadas de este grupo de secuencias generadas para optimizar la estabilidad y la expresión en humanos. Las secuencias de ácido nucleico que incorporan secuencias codificantes para el líder de IgE en el extremo 5' de la secuencia consenso de ácido nucleico codificado optimizado se generaron que codifican proteínas que tienen la secuencia líder de IgE en el extremo N de la secuencia consenso de aminoácidos. En algunas realizaciones, la secuencia de ácido nucleico que codifica el líder de IgE es el Id. de Sec. nº: 15

Se proporcionan secuencias de ácido nucleico que codifican la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (secuencia de la proteína Id. de Sec. nº: 2; secuencia de ácido nucleico Id. de Sec. nº: 1), la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (secuencia de la proteína Id. de Sec. nº: 4; secuencia de ácido nucleico Id. de Sec. nº: 3), la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (secuencia de proteínas Id. de Sec. nº: 6; secuencia de ácido nucleico que tiene los nucleótidos 1-2250 del Id. de Sec. nº: 5), la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (secuencia de proteínas Id. de Sec. nº: 8; secuencia de ácido nucleico que tiene los nucleótidos 1-2301 de Id. de Sec. nº: 7), la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (secuencia de proteínas Id. de Sec. nº: 10; secuencia de ácido nucleico Id. de Sec. nº: 9), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (secuencia de proteínas Id. de Sec. nº: 12; secuencia de ácido nucleico Id. de Sec. nº: 11) o la secuencia consenso del antígeno PSCA (secuencia de proteínas Id. de Sec. nº: 14; secuencia de ácidos nucleicos Id. de Sec. nº: 13). La secuencia de ácido nucleico Id. de Sec. nº: 5 que codifica la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 comprende, además de los nucleótidos que codifican PSMA, 9 codones adicionales (27 nucleótidos) inmediatamente antes de los codones de parada que codifican la etiqueta HA (Id. de Sec. nº: 32), no mostrado en el Id. de Sec. nº: 6. La etiqueta HA es una secuencia peptídica que corresponde a un epítipo de la gripe útil para, entre otras cosas, la detección de proteínas, la expresión utilizando anticuerpos anti-etiqueta HA disponibles comercialmente. El Id. de Sec. nº: 5 codifica el Id. de Sec. nº: 6 más una secuencia de 9 aminoácidos adicionales. El Id. de Sec. nº: 32 unido en su extremo N al extremo C del Id. de Sec. nº: 6. En algunas realizaciones, el antígeno de consenso PSMA-1 está codificado por el Id. de Sec. nº: 5 y comprende una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6 unida en su extremo C al extremo N del Id. de Sec. nº: 32. En algunas realizaciones, el antígeno de consenso PSMA-1 está codificado por los nucleótidos 1-2250 del Id. de Sec. nº: 5 y comprende una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6. La secuencia codificante que tiene los nucleótidos 1-2250 del Id. de Sec. nº: 5 tiene uno o más codones de parada en su extremo 3'. La secuencia de ácido nucleico de Id. de Sec. nº: 7 que codifica la secuencia consenso del antígeno de PSMA 2 comprende, además de los nucleótidos que codifican la señal de IgE unida a la proteína PSMA más 9 codones adicionales (27 nucleótidos) inmediatamente antes de los codones de parada que codifican la etiqueta HA (Id. de Sec. nº: 32), que no se muestran en el Id. de Sec. nº: 8. El Id. de Sec. nº: 7 codifica el Id. de Sec. nº: 8 más una secuencia de 9 aminoácidos adicionales. El Id. de Sec. nº: 32 unido en su extremo N al extremo C del Id. de Sec. nº: 8. En algunas realizaciones, el antígeno de consenso PSMA-2 está codificado por el Id. de Sec. nº: 7 y comprende una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8 unida en su extremo C al extremo N del Id. de Sec. nº: 32. En algunas realizaciones, el antígeno de consenso PSMA-2 está codificado por los nucleótidos 1-2301 del Id. de Sec. nº: 7 y comprende una proteína que tiene una secuencia de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 8. La secuencia codificante que tiene los nucleótidos 1-2301 del Id. de Sec. nº: 7 tiene uno o más codones de parada en su extremo 3'.

Las moléculas de ácido nucleico aislado pueden codificar proteínas que tienen secuencias homólogas en un 98% a la secuencia de antígeno consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2), siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110,

137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, la secuencia de antígeno consenso PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4), siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4, estén conservados, la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6), siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8), siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) o la secuencia consenso del antígeno de PSCA (Id. de Sec. nº: 14).

Las moléculas de ácido nucleico aislado pueden codificar proteínas que tienen secuencias homólogas en un 99% a la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2), siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4), siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 y 275 del Id. de Sec. nº: 4, estén conservados, la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6), siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6 estén conservados, la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8), siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. nº: 8 estén conservados, la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12) o la secuencia consenso del antígeno de PSCA (Id. de Sec. nº: 14).

Las moléculas de ácido nucleico aislado pueden codificar proteínas que tienen secuencias homólogas en un 98% a la secuencia que codifica la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 1), la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 3), la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 5 o preferiblemente los nucleótidos 1-2250 del Id. de Sec. nº: 5), la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 7 o preferiblemente los nucleótidos 1-2301 del Id. de Sec. nº: 7), la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 9), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 11) o la secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 13).

Las moléculas de ácido nucleico aislado puede codificar proteínas que tienen secuencias homólogas en un 99% a la secuencia que codifica la secuencia consenso del antígeno PSA 1 (Id. de Sec. nº: 1), la secuencia consenso del antígeno PSA 2 (Id. de Sec. nº: 3), la secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 5 o preferiblemente los nucleótidos 1-2250 del Id. de Sec. nº: 5), la secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 7 o preferiblemente los nucleótidos 1-2301 del Id. de Sec. nº: 7), la secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 9), la secuencia consenso del antígeno STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 11) o la secuencia consenso del antígeno PSCA (Id. de Sec. nº: 13).

Las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden una secuencia líder en el extremo N. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico pueden codificar la secuencia líder de IgE que es el Id. de Sec. nº: 16. En algunas realizaciones las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido al Id. de Sec. nº: 2, el Id. de Sec. nº: 6 o el Id. de Sec. nº: 10 en lugar de la metionina N terminal descrita en la reivindicación (la secuencia codificante del péptido señal típicamente incluye un codón de inicio que codifica una metionina N-terminal). En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido al aminoácido 19-131 del Id. de Sec. nº: 14. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del Id. de Sec. nº: 6 estén conservados. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el Id. de Sec. nº: 10. En el caso en el que se proporciona la secuencia codificante para un péptido señal, el péptido señal está unido a la secuencia peptídica en lugar de la metionina N terminal descrita en las secuencias mostradas (la secuencia codificante del péptido señal incluye típicamente un codón de inicio que codifica una metionina N terminal). En algunas realizaciones las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína homóloga en un 98% con el aminoácido 19-131 del Id. de Sec. nº: 14. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 del Id. de Sec. nº: 2 estén conservados. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 del

Id. de Sec. n°: 6 estén conservados. S En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a un fragmento inmunogénico del Id. de Sec. n°: 10 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 333 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. n°: 10. En algunas realizaciones, las moléculas de ácido nucleico aisladas pueden codificar proteínas que comprenden un péptido señal unido a una proteína que tiene un péptido señal unido a un fragmento inmunógeno de los aminoácidos 19-131 del Id. de Sec. n°: 14, comprendiendo el fragmento al menos 110 residuos de aminoácidos del Id. de Sec. n°: 14.

Se proporcionan en el presente documento construcciones genéticas que pueden comprender una secuencia de ácido nucleico que codifica antígenos consenso de próstata descritos en el presente documento, incluyendo secuencias consenso de proteínas, las secuencias homólogas a la secuencia consenso de proteína, fragmentos de las secuencias consenso de proteínas y secuencias homólogas a fragmentos de la secuencia consenso de proteína. La construcción genética puede estar presente en la célula como una molécula extracromosómica funcional. La construcción genética puede ser un minicromosoma lineal que incluye centrómero, telómeros o plásmidos o cósmidos.

La construcción genética también puede ser parte de un genoma de un vector viral recombinante, incluyendo adenovirus recombinante, virus asociado a adenovirus recombinante y virus de la vacuna recombinante. La construcción genética puede ser parte del material genético en microorganismos vivos atenuados o vectores microbianos recombinantes que viven en las células.

Las construcciones genéticas pueden comprender elementos reguladores para la expresión de genes de las secuencias codificantes del ácido nucleico. Los elementos reguladores pueden ser un promotor, un potenciador, un codón de iniciación, un codón de parada o una señal de poliadenilación.

Las secuencias de ácidos nucleicos pueden hacer que una construcción genética sea un vector. El vector puede ser capaz de expresar un antígeno en la célula de un mamífero en una cantidad eficaz para provocar una respuesta inmune en el mamífero. El vector puede ser recombinante. El vector puede comprender ácido nucleico heterólogo que codifica el antígeno. El vector puede ser un plásmido. El vector puede ser útil para transfectar células con ácido nucleico que codifica un antígeno, que la célula huésped transformada se cultive y se mantenga en condiciones en las que tiene lugar la expresión del antígeno.

En algunas realizaciones, las secuencias codificantes para un antígeno consenso de próstata único se proporciona en un solo vector. En algunas realizaciones, las secuencias codificantes para un antígeno consenso de próstata múltiple se proporcionan en un solo vector. En algunas realizaciones, se proporcionan composiciones que comprenden secuencias codificantes para múltiples antígenos consenso de próstata en múltiples vectores, ya sea un antígeno por vector o múltiples antígenos por vector.

En algunas realizaciones, las secuencias codificantes de dos o más antígenos consenso de próstata diferentes se pueden proporcionar en un solo vector. En algunas realizaciones, las secuencias codificantes pueden tener promotores separados que controlan la expresión. En algunas realizaciones, las secuencias codificantes pueden tener un único promotor que controla la expresión con una secuencia IRES que separa la secuencia codificante. La presencia de la secuencia IRES resulta en la traducción separada del producto de transcripción. En algunas realizaciones, las secuencias codificantes pueden tener un único promotor que controla la expresión con una secuencia codificante que codifica una secuencia peptídica de escisión proteolítica que separa las secuencias codificantes de los antígenos. Se produce un único producto de traducción que luego se procesa por la proteasa que reconoce el sitio de escisión de la proteasa para generar moléculas de proteína separadas. Los sitios de escisión de las proteasas utilizadas se reconocen típicamente por una proteasa presente de manera endógena en la célula donde se produce la expresión. En algunas realizaciones, se puede incluir una secuencia codificante separada para una proteasa para proporcionar la producción de la proteasa necesaria para procesar el producto de traducción de la poliproteína. En algunas realizaciones, los vectores comprenden secuencias codificantes para uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o los siete antígenos de consenso de próstata.

En todas y cada una de las instancias descritas en el presente documento, las secuencias codificantes pueden ser optimizadas para la estabilidad y los altos niveles de expresión. En algunos casos, los codones se seleccionan para reducir la formación de la estructura secundaria del ARN, como la que se forma debido a la unión intramolecular.

El vector puede comprender el ácido nucleico heterólogo que codifica un antígeno y puede comprender además una iniciación codón, que puede ser aguas arriba de la secuencia codificante de antígeno, y un codón de parada, que puede ser aguas abajo de la secuencia codificante de antígeno. El codón de iniciación y terminación puede estar en marco con la secuencia codificante del antígeno. El vector también puede comprender un promotor que está unido operativamente a la secuencia codificante de antígeno. El promotor unido operativamente a la secuencia codificante del antígeno puede ser un promotor del virus simio 40 (SV40), un promotor del virus del tumor mamario de ratón (MMTV), un promotor del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), como el terminal largo del virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV) repetidor (LTR), un promotor del virus Moloney, un promotor del virus de la leucosis aviar (ALV), un promotor del citomegalovirus (CMV) como el promotor temprano inmediato del CMV, el promotor del

5 virus de Epstein Barr (VEB) o un virus del sarcoma de Rous (VSR) promotor. El promotor también puede ser un promotor de un gen humano tal como actina humana, miosina humana, hemoglobina humana, creatina muscular humana o metalotioneína humana. El promotor también puede ser un promotor específico de tejido, tal como un promotor específico de músculo o piel, natural o sintético. Los ejemplos de dichos promotores se describen en la publicación de solicitud de patente de EE. UU. N° US20040175727, cuyos contenidos se incorporan en el presente documento en su totalidad.

10 El vector puede comprender también una señal de poliadenilación, que puede ser aguas debajo de la secuencia codificante del antígeno de consenso de próstata. La señal de poliadenilación puede ser una señal de poliadenilación de SV40, una señal de poliadenilación de LTR, una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento bovina (bGH), una señal de poliadenilación de la hormona del crecimiento humano (hGH) o una señal de poliadenilación de la globina β humana. La señal de poliadenilación de SV40 puede ser una señal de poliadenilación de un vector pCEP4 (Invitrogen, San Diego, CA).

15 El vector también puede comprender un promotor aguas arriba de la secuencia del antígeno codificante del antígeno de consenso de próstata. El potenciador puede ser necesario para la expresión de ADN. El potenciador puede ser el potenciador de la actina humana, de la miosina humana, de la hemoglobina humana, de la creatina de músculo humano o un potenciador viral tal como uno de CMV, HA, RSV o EBV. Las mejoras en la función polinucleotídica se describen en las patentes de EE. UU. n° 5.593.972, 5.962.428 y WO94/016737.

20 El vector puede también comprender un origen de replicación de mamífero con el fin de mantener el vector extracromosómicamente y producir múltiples copias del vector en una célula. El vector puede ser pVAX1, pCEP4 o pREP4 de Invitrogen (San Diego, CA), que puede comprender el origen de replicación del virus de Epstein Barr y la región codificante del antígeno nuclear EBNA-1, que puede producir una replicación episomal de muchas copias sin integración. La columna vertebral del vector puede ser pAV0242. El vector puede ser un vector de adenovirus defectuoso de replicación tipo 5 (Ad5).

25 El vector también puede comprender una secuencia reguladora, que puede ser muy adecuada para la expresión génica en una célula de mamífero o humano en el que se administra el vector. La secuencia codificante de antígeno de consenso de próstata puede comprender un codón, que puede permitir una transcripción más eficiente de la secuencia codificante en la célula huésped.

30 El vector puede ser pSE420 (Invitrogen, San Diego, Calif.), que se puede utilizar para la producción de proteína en Escherichia coli (E. coli). El vector también puede ser pYES2 (Invitrogen, San Diego, California), que se puede usar para la producción de proteínas en cepas de levadura Saccharomyces cerevisiae. El vector también puede ser del sistema de expresión de baculovirus completo MAXBAC™ (Invitrogen, San Diego, California), que se puede usar para la producción de proteínas en células de insectos. El vector también puede ser pcDNA1 o pcDNA3 (Invitrogen, San Diego, California), que se puede usar para la producción de proteínas en células de mamíferos como las células de ovario de hámster chino (CHO). El vector puede ser vectores de expresión o sistemas para producir proteínas por técnicas rutinarias y materiales de partida fácilmente disponibles, incluidos Sambrook et al., Molecular Cloning and Laboratory Manual, Second Ed. Cold Spring Harbor (1989), que se incorpora completamente por referencia.

35 Las vacunas pueden comprender uno o más de los antígenos de próstata descritos en el presente documento y/o las vacunas pueden comprender una o más secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más de los antígenos de consenso de próstata seleccionados de este grupo. Las vacunas pueden comprender uno o más de los antígenos de consenso de próstata que se describen en el presente documento en combinación con otras proteínas de próstata inmunogénicas con secuencias distintas de las secuencias de consenso descritas en el presente documento que incluyen secuencias nativas y/o las vacunas pueden comprender una o más secuencias de ácido nucleico que codifican una o más de los antígenos de consenso de próstata seleccionados de este grupo en combinación con moléculas de ácido nucleico que codifican otros antígenos de próstata con secuencias distintas de las secuencias de consenso descritas en el presente documento.

40 Aunque no está limitado por la teoría científica, una vacuna que se puede usar para provocar una respuesta inmune (humoral, celular o ambas) en general contra las células de cáncer de próstata puede comprender una o más de las siguientes secuencias de ácido nucleico que codifican una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en: antígeno de consenso PSA 1, antígeno de consenso PSA 2, antígeno de consenso PSMA 1, antígeno de consenso PSMA 2, antígeno de consenso STEAP 1, antígeno de consenso STEAP 2 y antígeno de consenso PSCA 1. Las secuencias codificantes también puede incluir aquellas proporcionadas en el presente documento que comprenden secuencias homólogas, fragmentos y secuencias homólogas de fragmentos.

45 Algunas realizaciones descritas en este documento proporcionan métodos de generación de respuestas inmunes contra células de cáncer de próstata que comprende administrar a un individuo una o más composiciones que comprenden colectivamente una o más de secuencias codificantes o combinaciones descritas en este documento. Algunas realizaciones proporcionan métodos para la vacunación profiláctica de un individuo contra el cáncer de próstata que comprenden administrar una o más composiciones que comprenden colectivamente una o más secuencias codificantes o combinaciones descritas en el presente documento. Algunas realizaciones proporcionan

métodos para vacunar terapéuticamente a un individuo que tiene cáncer de próstata que comprende administrar una o más composiciones que comprenden colectivamente una o más secuencias codificantes o combinaciones descritas en el presente documento.

5 4. Composiciones farmacéuticas.

Se proporcionan en el presente documento composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención que comprenden desde aproximadamente 1 nanogramo a aproximadamente 10 mg de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden entre: 1) al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 nanogramos, o al menos 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 605, 610, 615, 620, 625, 630, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 890, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 970, 975, 980, 985, 990, 995 o 1000 microgramos, o al menos 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 mg o más; y 2) hasta e incluyendo 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 nanogramos, o hasta e incluyendo 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 205, 210, 215, 220, 225, 230, 235, 240, 245, 250, 255, 260, 265, 270, 275, 280, 285, 290, 295, 300, 305, 310, 315, 320, 325, 330, 335, 340, 345, 350, 355, 360, 365, 370, 375, 380, 385, 390, 395, 400, 405, 410, 415, 420, 425, 430, 435, 440, 445, 450, 455, 460, 465, 470, 475, 480, 485, 490, 495, 500, 605, 610, 615, 620, 625, 635, 640, 645, 650, 655, 660, 665, 670, 675, 680, 685, 690, 695, 700, 705, 710, 715, 720, 725, 730, 735, 740, 745, 750, 755, 760, 765, 770, 775, 780, 785, 790, 795, 800, 805, 810, 815, 820, 825, 830, 835, 840, 845, 850, 855, 860, 865, 870, 875, 880, 885, 895, 900, 905, 910, 915, 920, 925, 930, 935, 940, 945, 950, 955, 960, 965, 975, 980, 980, 985, 990, 995 o 1000 microgramos, o incluso de 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5 o 10 mg. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden desde aproximadamente 5 nanogramos a aproximadamente 10 mg de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención comprenden desde aproximadamente 25 nanogramos a aproximadamente 5 mg de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 50 nanogramos a aproximadamente 1 mg de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 350 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 5 a aproximadamente 250 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 10 a aproximadamente 200 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 15 a aproximadamente 150 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 20 a aproximadamente 100 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 25 a aproximadamente 75 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 30 a aproximadamente 50 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 35 a aproximadamente 40 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 100 a aproximadamente 200 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 10 microgramos a aproximadamente 100 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 20 microgramos a aproximadamente 80 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 25 microgramos a aproximadamente 60 microgramos de ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 30 nanogramos a aproximadamente 50 microgramos del ADN. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas comprenden desde aproximadamente 35 nanogramos a aproximadamente 45 microgramos de ADN. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 microgramos de ADN. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 1 a aproximadamente 350 microgramos de ADN. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 25 a aproximadamente 250 microgramos de ADN. En algunas realizaciones preferidas, las composiciones farmacéuticas contienen desde aproximadamente 100 a aproximadamente 200 microgramos de ADN.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se formulan de acuerdo con el modo de administración a ser utilizado. En los casos en que las composiciones farmacéuticas son composiciones farmacéuticas inyectables, son estériles, libres de pirógenos y libres de partículas. Preferiblemente se utiliza una formulación isotónica. En general, los aditivos para la isotonicidad pueden incluir cloruro de sodio, dextrosa, manitol, sorbitol y lactosa. En algunos casos, se prefieren soluciones isotónicas tales como solución salina tamponada con

fosfato. Los estabilizadores incluyen gelatina y albúmina. En algunas realizaciones, se añade un agente de vasoconstricción a la formulación.

Preferiblemente la composición farmacéutica es una vacuna, y más preferiblemente una vacuna de ADN.

La vacuna puede ser una vacuna de ADN. La vacuna de ADN puede comprender una pluralidad de plásmidos iguales o diferentes que comprenden secuencias codificantes de ácido nucleico para uno o más de antígenos de consenso de próstata. La vacuna de ADN puede comprender una o más secuencias de ácido nucleico que codifican uno o más de los antígenos de consenso de próstata. Cuando la vacuna de ADN comprende secuencias codificantes de más de un antígeno de consenso de próstata, todas estas secuencias pueden estar presentes en un solo plásmido, o cada una de estas secuencias puede estar presente en plásmidos diferentes.

En algunas realizaciones, las vacunas pueden comprender secuencias de ácido nucleico que codifican una o más secuencias de antígenos consenso de próstata en combinación con uno o más de los antígenos de consenso de próstata.

Las vacunas de ADN se describen en las Patente U.S. nº 5.593.972, 5.739.118, 5.817.637, 5.830.876, 5.962.428, 5.981.505, 5.580.859, 5.703.055, y 5.676.594. La vacuna de ADN puede comprender además elementos o reactivos que le impiden integrarse en el cromosoma. La vacuna puede ser un ARN del antígeno prostático. La vacuna de ARN puede ser introducida en la célula.

La vacuna puede ser una vacuna recombinante que comprende la construcción genético o antígeno descrito anteriormente. La vacuna también puede comprender uno o más antígenos consenso de próstata en forma de una o más subunidades de proteínas, o una o más partículas virales atenuadas que comprenden uno o más antígenos de consenso de próstata. La vacuna atenuada puede ser vacunas vivas atenuadas, vacunas muertas y vacunas que utilizan vectores recombinantes para administrar genes foráneos que codifican uno o más antígenos de consenso de próstata, y también vacunas de subunidades y de glicoproteínas. Ejemplos de vacunas vivas atenuadas, aquellas que utilizan vectores recombinantes para administrar antígenos de próstata, vacunas de subunidades y vacunas de glicoproteínas se describen en las patentes de U.S. nº: 4.510.245; 4,797,368; 4.722.848; 4.790.987; 4.920.209; 5.017.487; 5.077.044; 5,110,587; 5.112.749; 5,174,993; 5,223,424; 5,225,336; 5,240,703; 5,242,829; 5,294,441; 5,294,548; 5,310,668; 5,387,744; 5,389,368; 5,424,065; 5,451,499; 5,453,364; 5,462,734; 5,470,734; 5,474,935; 5,482,713; 5,591,439; 5,643,579; 5,650,309; 5,698,202; 5,955,088; 6,034,298; 6,042,836; 6,156,319 y 6,589,529.

La vacuna proporcionada puede utilizarse para inducir respuestas inmunes que incluyen respuestas inmunes terapéuticas o profilácticas. Pueden generarse anticuerpos y/o células T asesinas que se dirigen al antígeno de consenso prostático. Dichos anticuerpos y células se pueden aislar.

La vacuna puede comprender además un excipiente farmacéuticamente aceptable. El excipiente farmacéuticamente aceptable pueden ser moléculas funcionales como vehículos, adyuvantes, portadores o diluyentes. El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un agente facilitador de la transfección, que puede incluir agentes tensioactivos, tales como complejos estimulantes inmunes (ISCOMS), adyuvante incompleto de Freund's, análogo de LPS que incluye monofosforil lípido A, péptidos de murilo, análogos de quinona, vesículas tales como escualeno, ácido hialurónico, lípidos, liposomas, iones de calcio, proteínas virales, polianiones, policationes o nanopartículas, u otros agentes facilitadores de la transfección conocidos.

El agente facilitador de la transfección es un polianión, policación, incluyendo poli-L-glutamato (LGS), o lípido. El agente facilitador de la transfección es poli-L-glutamato, y más preferiblemente, el poli-L-glutamato está presente en la vacuna a una concentración inferior a 6 mg/ml. El agente facilitador de la transfección también puede incluir agentes tensioactivos como complejos inmunoestimulantes (ISCOMS), adyuvante incompleto de Freund's, análogo de LPS que incluye monofosforil lípido A, péptidos de muramilo, análogos de quinona y vesículas tales como escualeno y escualeno, y también puede utilizarse el ácido hialurónico administrado conjuntamente con la construcción genética. En algunas realizaciones, las vacunas de vector de ADN también pueden incluir un agente facilitador de la transfección tal como lípidos, liposomas, incluyendo liposomas de lecitina u otros liposomas conocidos en la técnica, como una mezcla de ADN-liposoma (véase, por ejemplo, el documento WO9324640), iones de calcio, proteínas virales, polianiones, policationes o nanopartículas, u otros agentes facilitadores de la transfección conocidos. Preferiblemente, el agente facilitador de la transfección es un polianión, policación, que incluye poli-L-glutamato (LGS), o lípido. La concentración del agente de transfección en la vacuna es inferior a 4 mg/ml, inferior a 2 mg/ml, inferior a 1 mg/ml, inferior a 0,750 mg/ml, inferior a 0,500 mg/ml, inferior a 0,250 mg/ml, inferior a 0,100 mg/ml, inferior a 0,050 mg/ml o inferior a 0,010 mg/ml.

El excipiente farmacéuticamente aceptable puede ser un adyuvante. El adyuvante puede ser otros genes que se expresan en plásmidos alternativos o se administran como proteínas en combinación con el plásmido anterior en la vacuna. El adyuvante se puede seleccionar del grupo que consiste en: interferón α (IFN- α), interferón β (IFN- β), interferón γ , factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), TNF α , TNF β , GM-CSF, factor de crecimiento epidérmico (EGF), quimiocina que atrae a los linfocitos T cutáneos (CTACK), quimiocina expresada en el timo epitelial (TECK), quimiocina epitelial asociada a las mucosas (MEC), IL-12, IL-15, MHC, CD80, CD86 incluyendo IL-

15 con la secuencia de señal eliminada y opcionalmente incluyendo el péptido señal de IgE. El adyuvante puede ser IL-12, IL-15, IL-28, CTACK, TECK, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TNF α , TNF β , GM-CSF, factor de crecimiento epidérmico (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, o una combinación de los mismos.

5 Otros genes que pueden ser adyuvantes útiles incluyen los que codifican: MCP-1, MIP-LA, MIP-1p, IL-8, RANTES, L-selectina, P-selectina, E-selectina, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, IL-4, formas mutantes de IL-18, CD40, CD40L, factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, IL-7, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento endotelial vascular, Fas, receptor de TNF, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, DR6, Caspasa ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, I κ B, NIK inactivo, SAP K, SAP-1, JNK, genes de respuesta a interferón, NF κ B, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC5, TRAIL-R3, TRAIL-R4, RANK, ligando de RANK, Ox40, ligando de Ox40, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAP1, TAP2 y fragmentos funcionales de los mismos.

15 La vacuna puede comprender además un agente facilitador de vacunas genéticas como se describe en la patente U.S. con número de serie 021.579 presentado el 1 de abril de 1994.

20 5. Métodos de suministro

En este documento se proporciona un método para suministrar las formulaciones farmacéuticas, preferiblemente vacunas, para proporcionar construcciones genéticas y antígeno consenso de próstata que comprenden epítomos que los hacen inmunógenos particulares efectivos contra los que se puede inducir una respuesta inmune a las células de cáncer de próstata. El método de administración de la vacuna, o la vacunación, se puede proporcionar para inducir una respuesta inmunitaria terapéutica y/o profiláctica. La vacuna se puede administrar a un individuo para modular la actividad del sistema inmunitario del mamífero y mejorar la respuesta inmunitaria.

25 Tras suministrar la vacuna al mamífero, y tras entrar el vector en las células del mamífero, las células transfectadas se expresan y secretan la correspondiente proteína de consenso de próstata. Estas proteínas secretadas, o antígenos sintéticos, serán reconocidos por el sistema inmune, que montará una respuesta inmune que puede incluir: anticuerpos producidos contra los antígenos y respuesta de células T específicamente contra el antígeno. En algunos ejemplos, un mamífero vacunado con las vacunas analizadas en este documento tendrá un sistema inmunitario preparado. La vacuna se puede administrar a un individuo para modular la actividad del sistema inmunitario del individuo, mejorando así la respuesta inmune.

35 La vacuna puede suministrarse en forma de una vacuna y los métodos de suministro de vacunas de ADN de ADN se describen en la patente U.S. n° 4.945.050 y 5.036.006, que se incorporan ambas en su totalidad por referencia.

40 La vacuna puede suministrarse a un mamífero para provocar una respuesta inmune en un mamífero. El mamífero puede ser humano, primate no humano, vaca, cerdo, oveja, cabra, antílope, bisonte, búfalo de agua, bóvidos, venados, erizos, elefantes, llamas, alpacas, ratones, ratas o pollos, y preferiblemente humanos, vacas, cerdos o pollos.

45 a. Tratamientos combinados

Las composiciones farmacéuticas, preferiblemente vacunas, se pueden administrar en combinación con una o más de otras proteínas de próstata o genes. La vacuna se puede administrar en combinación con proteínas o genes que codifican adyuvantes, que pueden incluir: interferón α (IFN- α), interferón β (IFN- β), interferón γ , IL-12, IL-15, IL 28, CTACK, TECK, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), TNF α , TNF β , GM-CSF, factor de crecimiento epidérmico (EGF), IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-18, MCP-1, MIP-1a, MIP-1p, IL-8, RANTES, L-selectina, P-selectina, E-selectina, CD34, GlyCAM-1, MadCAM-1, LFA-1, VLA-1, Mac-1, p150.95, PECAM, ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3, CD2, LFA-3, M-CSF, G-CSF, IL-4, formas mutantes de IL-18, CD40, CD40L, factor de crecimiento vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, IL-7, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento endotelial vascular, Fas, receptor de TNF, Flt, Apo-1, p55, WSL-1, DR3, TRAMP, Apo-3, AIR, LARD, NGRF, DR4, DR5, KILLER, TRAIL-R2, TRICK2, DR6, Caspasa ICE, Fos, c-jun, Sp-1, Ap-1, Ap-2, p38, p65Rel, MyD88, IRAK, TRAF6, I κ B, NIK inactivo, SAP K, SAP-1, JNK, genes de respuesta a interferón, NF κ B, Bax, TRAIL, TRAILrec, TRAILrecDRC5, TRAILR3, TRAIL-R4, RANK, ligando de RANK, Ox40, ligando de Ox40, NKG2D, MICA, MICB, NKG2A, NKG2B, NKG2C, NKG2E, NKG2F, TAP1 o TAP2, o fragmentos funcionales de los mismos.

60 b. Rutas de administración

La vacuna puede administrarse por diferentes vías, incluyendo oral, parenteral, sublingual, transdérmica, rectal, transmucosa, tópica, por inhalación, vía administración bucal, intrapleurar, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intranasal, intratecal e intraarticular o combinaciones de las mismas. Para uso veterinario, la composición puede administrarse como una formulación adecuadamente aceptable de acuerdo con la práctica veterinaria habitual. El veterinario puede determinar fácilmente el régimen de dosificación y la vía de

administración que sea más apropiada para un animal en particular. La vacuna puede administrarse mediante jeringas tradicionales, dispositivos de inyección sin agujas, "pistolas de bombardeo con microproyectiles" u otros métodos físicos como la electroporación ("EP"), "método hidrodinámico", o ultrasonido.

5 El vector de la vacuna puede ser suministrado al mamífero mediante varias tecnologías bien conocidas incluyendo la inyección de ADN (también conocida como vacunación de ADN) con y sin electroporación in vivo, mediada por liposomas, facilitado por nanopartículas, vectores recombinantes tales como adenovirus recombinante, virus asociado a adenovirus recombinante y vacuna recombinante. El antígeno prostático se puede administrar mediante inyección de ADN y junto con la electroporación in vivo.

10

c. Electroporación

La administración de la vacuna mediante electroporación de los plásmidos de la vacuna se puede realizar utilizando dispositivos de electroporación que pueden configurarse para administrar a un tejido deseado de un mamífero un pulso de energía eficaz para hacer que se formen poros reversibles en las membranas celulares, y en algunas realizaciones, el pulso de energía es una corriente constante similar a una entrada de corriente preestablecida por un usuario.

15

En algunas formas de realización donde se utiliza la electroporación, el dispositivo de electroporación puede comprender un componente de electroporación y un conjunto de electrodos o el conjunto de empuñadura. El componente de electroporación puede incluir e incorporar uno o más de los diversos elementos de los dispositivos de electroporación, que incluyen: controlador, generador de ondas de corriente, comprobador de impedancia, registrador de forma de onda, elemento de entrada, elemento de informe de estado, puerto de comunicación, componente de memoria, fuente de alimentación e interruptor de alimentación. La electroporación se puede lograr utilizando un dispositivo de electroporación in vivo, por ejemplo, el sistema CELLECTRA® EP (Inovio Pharmaceuticals, Inc., Blue Bell, PA) o el electroporador Elgen (Inovio Pharmaceuticals, Inc., Blue Bell, PA) para facilitar la transfección de células por el plásmido.

20

25

El componente de la electroporación puede funcionar como un elemento de los dispositivos de electroporación, y los otros elementos son elementos separados (o componentes) en comunicación con el componente de la electroporación. El componente de electroporación puede funcionar como más de un elemento de los dispositivos de electroporación, que puede estar en comunicación con otros elementos de los dispositivos de electroporación separados del componente de electroporación. Los elementos de los dispositivos de electroporación existentes como partes de un dispositivo electromecánico o mecánico pueden no estar limitados, ya que los elementos pueden funcionar como un dispositivo o como elementos separados en comunicación entre sí. El componente de electroporación puede ser capaz de administrar el pulso de energía que produce la corriente constante en el tejido deseado, e incluye un mecanismo de retroalimentación. El conjunto de electrodos puede incluir una matriz de electrodos que tiene una pluralidad de electrodos en una disposición espacial, en la que el conjunto de electrodos recibe el pulso de energía del componente de electroporación y lo entrega al tejido deseado a través de los electrodos. Al menos uno de la pluralidad de electrodos es neutro durante el suministro del pulso de energía y mide la impedancia en el tejido deseado y comunica la impedancia al componente de electroporación. El mecanismo de retroalimentación puede recibir la impedancia medida y puede ajustar el pulso de energía suministrado por el componente de electroporación para mantener la corriente constante.

30

35

40

45

Una pluralidad de electrodos puede entregar el pulso de energía en un patrón descentralizado. La pluralidad de electrodos puede suministrar el pulso de energía en el patrón descentralizado a través del control de los electrodos bajo una secuencia programada, y la secuencia programada es ingresada por un usuario al componente de electroporación. La secuencia programada puede comprender una pluralidad de impulsos entregados en secuencia, en donde cada impulso de la pluralidad de impulsos se administra mediante al menos dos electrodos activos con un electrodo neutro que mide la impedancia, y en donde un impulso subsiguiente de la pluralidad de impulsos se administra mediante uno diferente de al menos dos electrodos activos con un electrodo neutro que mide la impedancia.

50

El mecanismo de retroalimentación puede realizarse mediante hardware o software. El mecanismo de retroalimentación puede realizarse mediante un circuito analógico de circuito cerrado. La retroalimentación ocurre cada 50 μ s, 20 μ s, 10 μ s o 1 μ s, pero es preferiblemente una retroalimentación en tiempo real o instantánea (es decir, sustancialmente instantánea según lo determinan las técnicas disponibles para determinar el tiempo de respuesta). El electrodo neutro puede medir la impedancia en el tejido deseado y comunica la impedancia al mecanismo de realimentación, y el mecanismo de realimentación responde a la impedancia y ajusta el pulso de energía para mantener la corriente constante en un valor similar a la corriente preestablecida. El mecanismo de retroalimentación puede mantener la corriente constante de forma continua e instantánea durante el suministro del pulso de energía.

55

60

Ejemplos de dispositivos de electroporación y métodos de electroporación que pueden facilitar el suministro de las vacunas de ADN de la presente invención, incluyen los descritos en la patente U.S. nº 7.245.963 de Draghia-Akli, et al., Pub. de Patente U.S. 2005/0052630 presentado por Smith, et al. Se pueden usar otros dispositivos de

65

electroporación y métodos de electroporación para facilitar el suministro de las vacunas de ADN. Patente U.S. nº 7.245.963 de Draghia-Akli, et al. describe los sistemas de electrodos modulares y su uso para facilitar la introducción de una biomolécula en las células de un tejido seleccionado en un cuerpo o planta. Los sistemas de electrodos modulares pueden comprender una pluralidad de electrodos de aguja; una aguja hipodérmica; un eléctrico conector que proporciona un enlace conductor desde un controlador de pulso de corriente constante programable a la pluralidad de electrodos de aguja; y una fuente de alimentación. Un operador puede agarrar la pluralidad de electrodos de aguja que están montados en una estructura de soporte e insertarlos firmemente en el tejido seleccionado en un cuerpo o planta. Las biomoléculas se administran a través de la aguja hipodérmica en el tejido seleccionado. El controlador de pulso de corriente constante programable se activa y el pulso eléctrico de corriente constante se aplica a la pluralidad de electrodos de aguja. El pulso eléctrico de corriente constante aplicado facilita la introducción de la biomolécula en la célula entre la pluralidad de electrodos.

La publicación de patente U.S. 2005/0052630 presentada por Smith, et al. describe un dispositivo de electroporación que se puede utilizar para facilitar de manera efectiva la introducción de una biomolécula en las células de un tejido seleccionado en un cuerpo o planta. El dispositivo de electroporación comprende un dispositivo electro-cinético ("dispositivo EKD") cuyo funcionamiento está especificado por software o firmware. El dispositivo EKD produce una serie de patrones de pulso de corriente constante programables entre electrodos en una matriz basada en el control del usuario y la entrada de los parámetros de pulso, y permite el almacenamiento y la adquisición de datos de corriente de forma de onda. El dispositivo de electroporación también comprende un disco de electrodo reemplazable que tiene una serie de electrodos de aguja, un canal de inyección central para una aguja de inyección y un disco de guía extraíble.

Las matrices de electrodos y los métodos descritos en la patente U.S. nº 7.245.963 y la patente de U.S. nº 2005/0052630 puede adaptarse para una penetración profunda no solo en tejidos como el músculo, sino también en otros tejidos u órganos. Debido a la configuración de la matriz de electrodos, la aguja de inyección (para administrar la biomolécula de elección) también se inserta completamente en el órgano diana, y la inyección se administra perpendicular al tejido diana, en el área que está delineada previamente por los electrodos. Los electrodos descritos en la patente U.S. nº 7.245.963 y en la publicación de patente U.S. nº 2005/005263 son preferiblemente 20 mm de largo y calibre 21.

Adicionalmente, se contempla en algunas realizaciones que incorporan dispositivos de electroporación y usos de los mismos, hay dispositivos de electroporación que son los descritos en las siguientes patentes: patente U.S. nº 5.273.525 emitida el 28 de diciembre de 1993, patentes U.S. nº 6,110,161 expedida el 29 de agosto de 2000, 6.261.281 emitida el 17 de julio de 2001 y 6.958.060 emitida el 25 de octubre de 2005, y la patente U.S. nº 6,939,862 emitida el 6 de septiembre de 2005. Además, se contemplan aquí las patentes que cubren la materia proporcionada en la patente U.S. nº 6.697.669 emitida el 24 de febrero de 2004, se refieren al suministro de ADN utilizando una variedad de dispositivos, y la patente U.S. nº 7.328.064, expedida el 5 de febrero de 2008, según el método de inyección de ADN. Otra realización de un dispositivo de electroporación para ser utilizado con los antígenos de cáncer descritos aquí es el dispositivo Elgen EP (Inovio Pharmaceuticals, Inc., Blue Bell, PA).

d. Método de preparación de la vacuna

Aquí se incluye métodos para preparar los plásmidos de ADN que comprenden las vacunas de ADN descritas en este documento. Los plásmidos de ADN, después de la etapa de subclonación final en el plásmido de expresión de mamíferos, se pueden usar para inocular un cultivo celular en un tanque de fermentación a gran escala, utilizando métodos conocidos en la técnica.

Los plásmidos de ADN para su uso con los dispositivos de PE de la presente invención se pueden formular o fabricar usando una combinación de dispositivos y técnicas conocidas, pero preferiblemente se fabrican utilizando una técnica de fabricación de plásmido optimizada que se describe en una solicitud de licencia copendiente de EE. UU., con número de serie provisional nº 60/939.792, que se presentó el 23 de mayo de 2007. En algunos ejemplos, los plásmidos de ADN utilizados en estos estudios se pueden formular a concentraciones mayores o iguales a 10 mg/ml. Las técnicas de fabricación también incluyen o incorporan diversos dispositivos y protocolos que son comúnmente conocidos por los expertos en la técnica, incluidos los descritos en una patente con licencia, patente U.S. nº 7.238.522, que se publicó el 3 de julio de 2007.

Ejemplos

La presente invención se ilustra adicionalmente en los siguientes Ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se proporcionan solo a modo de ilustración. A partir de la discusión anterior y estos ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de esta invención, y sin apartarse del alcance de la misma, puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversos usos y condiciones. Por lo tanto, serán evidentes para los expertos en la técnica diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en este documento a partir de la descripción anterior. Tales modificaciones también están destinadas a caer dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, que definen el objeto para el que se busca la protección.

Ejemplo 1

Los inmunógenos de consenso para PSA y PSMA se diseñaron a partir de las secuencias de macaco y humano disponibles en la base de datos GenBank como se describió previamente en Laddy, D.J., Yan, J., Corbitt, N., Kobasa, D., Kobinger, G.P., Weiner, D.B. (2007). Immunogenicity of novel consensus-based DNA vaccines against avian influenza. *Vaccine*. 25,2984-2989, y Laddy, D.J., Yan, J., Kutzler, M., Kobasa, D., Kobinger, G.P., Khan, A.S., Greenhouse, J., Sardesai, N.Y., Draghia-Akli, R., Weiner, D.B. (2008). Heterosubtypic Protection against Pathogenic Human and Avian Influenza Viruses via In Vivo Electroporation of Synthetic Consensus DNA Antigens. *PLoS ONE*. 3, e2517.

Las secuencias de antígenos de consenso fueron sintetizados por GeneScript (Piscataway, NJ). Se incluyó una etiqueta HA en el extremo C de la secuencia del antígeno. Las secuencias de antígenos se optimizaron para la estabilidad del ARNm y el uso de codones en humanos. Las secuencias finales se clonaron en los sitios BamHI y XhoI del vector pVAX1 (Invitrogen, Carlsbad, CA).

Se generó un antígeno de consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2). Esta secuencia, que comprende 261 aminoácidos, se comparó con cada una de las secuencias de PSA expuestas en la Tabla 1. Las secuencias de PSA utilizadas incluyen dos secuencias humanas, una secuencia de *M. fascicularis* y una secuencia de *M. mulatta*. La Tabla 1 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el antígeno de consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2).

Tabla 1

Id. de Sec. nº	Especies y proteínas	Número de acceso	Número de aminoácidos	% homología a Id. de Sec. nº: 2
17	<i>H. sapiens</i> PSA isol	NP001639.1	261	91
18	<i>H. sapiens</i> PSA	gbAAAA60193.1	262	91
19	<i>M. fascicularis</i> KLK3	Q6DT45.1	261	95
20	<i>M. mulatta</i> PSA	NP001036241.1 p	261	96

Se generó una alineación de secuencias múltiples de secuencias de PSA de *H. sapiens* (Id. de Sec. nº: 17 y Id. de Sec. nº: 18), *M. mulatta* (Id. de Sec. nº: 20) y *M. fascicularis*: (Id. de Sec. nº 19) con el antígeno de consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 2). KLK3 (kallikreina 3) es el gen que codifica PSA y es pseudónimo de PSA. El antígeno PSA 1 es homólogo en un 91% a *H. sapiens*, 96% homólogo a *M. mulatta* y 95% homólogo a *M. fascicularis* respecto a las secuencias de proteína de PSA de longitud completa.

Ejemplo 2

Se generó un antígeno consenso PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4). Esta secuencia, que comprende 279 aminoácidos que incluye una secuencia líder de IgE, se comparó con cada una de las secuencias de PSA expuestas en la Tabla 2. Las secuencias de PSA utilizadas incluyen dos secuencias humanas, una secuencia de *M. fascicularis* y una secuencia de *M. mulatta*. La Tabla 2 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el antígeno de consenso PSA 2 (Id. de Sec. nº: 4).

Tabla 2

Id. de Sec. nº	Especies y proteínas	Número de acceso	Número de aminoácidos	% homología con Id. de Sec. nº: 4
17	<i>H. sapiens</i> PSA isol	NP001639.1	261	91
18	<i>H. sapiens</i> PSA	gbAAAA60603.1	262	90
19	<i>M. fascicularis</i> KLK3	Q6DT45.1	261	95
21	<i>M. mulatta</i> PSA	AAZ82258.1	244	95

Se generó una alineación de secuencias múltiples de secuencias de PSA de *H. sapiens* (Id. de Sec. nº: 17 y Id. de Sec. nº: 18), *M. mulatta* (Id. de Sec. nº: 21) y *M. fascicularis*: (Id. de Sec. nº 19) con el antígeno consenso PSA 1 (Id. de Sec. nº: 4). KLK3 (kallikreina 3) es el gen que codifica PSA y es pseudónimo de PSA. El antígeno PSA 1 es un 90-91% homólogo a *H. sapiens* y un 95% homólogo respecto a las secuencias de proteína de PSA de longitud completa, y un 95% homólogo a la secuencia de proteínas de PSA parcial d *M. mulatta*.

Ejemplo 3

Se generó un antígeno consenso PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6). Esta secuencia, que comprende 750 aminoácidos, se comparó con cada una de las secuencias de PSMA expuestas en la Tabla 3. Las secuencias de PSMA utilizadas incluyen dos secuencias humanas y una secuencia de *M. mulatta*. La Tabla 3 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el antígeno consenso PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6).

Tabla 3

Id. de Sec. nº:	Especies y proteínas	Número de acceso	Número de aminoácidos	% de homología al Id. de Sec. nº: 6
22	H. sapiens PSMA GCPII Isol	NP_004.467.1	750	96
23	H. sapiens PSMA	AAC83972.1	749	96
24	M. mulatta GCPII isol	XP_001096141.2	735	94

Se generó un alineamiento de secuencia múltiple de secuencias de PSMA de H. Sapiens y M. mulatta con el antígeno PSMA 1. La secuencia consenso del antígeno PSMA 1 (Id. de Sec. nº: 6) es homóloga en un 96% a PSMA de H. sapiens (Id. de Sec. nº : 22 y Id. de Sec. nº: 23) y homóloga en un 94% a la secuencia de la proteína PSMA de longitud completa de M. mulatta (Id. de Sec. nº: 24).

Ejemplo 4

Se generó un antígeno consenso PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8). Esta secuencia, que comprende 767 aminoácidos que incluye una secuencia líder de IgE, se comparó con cada una de las secuencias de PSMA expuestas en la Tabla 4. Las secuencias de PSMA utilizadas incluyen dos secuencias humanas y una secuencia de M. mulatta. La Tabla 4 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el antígeno consenso PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8).

Tabla 4

Id. de Sec. nº:	Especies y proteínas	Número de acceso	Número de aminoácidos	% de homología al Id. de Sec. nº: 8
22	H. sapiens PSMA GCPII Isol	NP_004467.1	750	96
23	H. sapiens PSMA	AAC83972.1	749	96
24	M. mulatta GCPII Isol	XP_001096141.2	735	94
25	M. mulatta GCPII ISO2	XP_002799784.1	704	94

Se generó un alineamiento de secuencia múltiple de H. sapiens (Id. de Sec. nº: 22 y Id. de Sec. nº: 23) y secuencias de M. mulatta PSMA (Id. de Sec. nº: 24 y Id. de Sec. nº: 25) con el antígeno PSMA 2. La secuencia consenso del antígeno PSMA 2 (Id. de Sec. nº: 8) es un 96% homóloga a las secuencias de proteínas PSMA de H. sapiens y un 94% homóloga a las secuencias de proteínas PSMA de M. mulatta.

Ejemplo 5

Se generó un antígeno consenso STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10). Esta secuencia, que comprende 339 aminoácidos, se comparó con cada una de las secuencias STEAP expuestas en la Tabla 5. Las secuencias STEAP utilizadas incluyen dos secuencias humanas de longitud completa, una secuencia de longitud completa de M. mulatta y dos secuencias humanas más cortas. La Tabla 5 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10).

Tabla 5

Id. de Sec. nº	especies y proteínas	Número de acceso	Numero de aminoácidos	% de homología con Id. de Sec. nº: 10
26	H. sapiens STEAP1	NP_036581.1	339	99
27	H. sapiens STEAP1	Gb_EAL24167.1	339	99
28	M. mulatta STEAP1	XP_001103605.1	339	98
29	H. sapiens STEAP1 CRA b	EAW93751.1	259	94
30	H. sapiens STEAP1 isoform	EAW93749.1	258	94

Se generó una alineación de secuencias múltiples de secuencias STEAP de H. sapiens y M. mulatta con el antígeno consenso STEAP 1. La secuencia consenso del antígeno STEAP 1 (Id. de Sec. nº: 10) es homóloga en un 99% a las isoformas humanas de longitud completa (Id. de Sec. nº: 26 y Id. de Sec. nº: 27), 94% homólogas a las isoformas de H. sapiens más cortas (Id. de Sec. nº: 29 y Id. de Sec. nº: 30), y 94% homólogas a la secuencia de proteína STEAP 1 de longitud completa de M. mulatta (Id. de Sec. nº: 28).

Ejemplo 6

Se generó un antígeno consenso STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12). Esta secuencia, que comprende 356 aminoácidos, se comparó con cada una de las secuencias de STEAP expuestas en la Tabla 6. Las secuencias de STEAP usadas incluyen dos secuencias humanas de longitud completa, una secuencia de longitud completa de *M. mulatta* y dos secuencias humanas más cortas. La tabla 6 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para cada secuencia utilizada en la comparación con el antígeno consenso STEAP 2 (Id. de Sec. nº: 12).

Tabla 6

Id. de Sec. nº	especies y proteínas	Número de acceso	Numero de aminoácidos	% de homología con Id. de Sec. nº: 12
26	<i>H. sapiens</i> STEAP1	NP_036581.1	339	94
27	<i>H. sapiens</i> STEAP 1	Gb_EAL24167.1	339	94
28	<i>M. mulatta</i> STEAP 1	XP_001103605.1	339	94
29	<i>H. sapiens</i> STEAP 1 CRA b	EAW93751.1	259	88
30	<i>H. sapiens</i> STEAP 1 isofofor	EAW93749.1	258	88

Se generó una alineación de secuencias múltiples de secuencias STEAP 1 de *H. Sapiens* y *M. mulatta* con el antígeno consenso STEAP1 2. La secuencia consenso del antígeno STEAP1 (Id. de Sec. nº: 12) es 94% homóloga a las isoformas humanas de longitud completa (Id. de Sec. nº: 26 y Id. de Sec. nº: 27), 88% homólogas a las isoformas de *H. sapiens* más cortas (Id. de Sec. nº: 29 y Id. de Sec. nº: 30), y 94% homólogas a las secuencias proteína STEAP1 de longitud completa de *M. mulatta* (Id. de Sec. nº: 28).

Ejemplo 7

Se generó un antígeno consenso PSCA (Id. de Sec. nº: 14). Esta secuencia, que comprende 131 aminoácidos incluida la secuencia líder de IgE, se comparó con la secuencia de PSCA expuesta en la Tabla 7. La secuencia de PSCA utilizada fue una secuencia humana de longitud completa. La Tabla 7 incluye el Id. de Sec. nº: y el número de acceso para la secuencia utilizada en la comparación con el antígeno de consenso PSCA (Id. de Sec. nº: 14).

Tabla 7

Id. de Sec. nº	Especies y proteínas	Número de acceso	Número de aminoácidos	% homología con Id. de Sec. nº: 14
31	<i>H. sapiens</i> PSCA	NP_005663.2	114	87

Se generó un alineamiento de secuencia múltiple de la secuencia de PSCA de *H. Sapiens* (Id. de Sec. nº: 31) con el antígeno de consenso de PSCA (Id. de Sec. nº: 14). La secuencia de consenso del antígeno de PSCA es un 87% homóloga a la de PSCA de *H. sapiens* de longitud completa .

Ejemplo 8

La traducción in vitro se realizó para confirmar la expresión de los antígenos de PSA y PSMA. Se utilizaron el sistema de transcripción/traducción de acoplamiento rápido TNT® y 35S-metionina (Promega). El vector pVAX solo (control negativo) o el esqueleto pVAX con los insertos de antígeno PSA o PSMA y 35S-metionina se agregaron a la mezcla de reacción de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La reacción se llevó a cabo a 30 °C durante 2 horas. Las proteínas marcadas se inmunoprecipitaron con gel de afinidad anti-HA (Sigma, St. Louis, MO) por rotación durante la noche en un tampón de ensayo de radioinmunoprecipitación (RIPA) a 4 °C. Las proteínas inmunoprecipitadas se sometieron a electroforesis en un gel SDS-PAGE que se fijó y se secó posteriormente. La expresión de las proteínas marcadas con 35S se detectó mediante autorradiografía. Los resultados se muestran en la Figura 1.

Ejemplo 9

La inmunogenicidad celular de los antígenos PSA y PSMA se determinó mediante interferón gamma ELISpot.

Se adquirieron ratones hembra de 4 a 6 semanas de edad BALB/c de Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Todos los animales se alojaron en una instalación de temperatura controlada y con ciclo de luz en la Universidad de Pennsylvania. El cuidado de los animales se llevó a cabo de acuerdo con las directrices de los Institutos Nacionales de la Salud y el Comité de Uso y Cuidado Institucional de la Universidad de Pennsylvania .

Para los estudios de inmunogenicidad celular, se administraron 10 o 20 µg de cada antígeno al músculo tibial anterior de los ratones Balb/c mediante inyección intramuscular seguida de electroporación utilizando el dispositivo de corriente constante adaptativa CELLECTRA® (Inovio Pharmaceuticals, Inc., Blue Bell, PA). Los ratones (n = 5 por grupo) recibieron 2 inmunizaciones en las semanas 0 y 2. Se administraron dos pulsos de onda cuadrada de corriente constante de 0,1 amperios a través de una matriz triangular de 3 electrodos que consta de electrodos de

acero inoxidable sólido de calibre 26. Cada pulso fue de 52 milisegundos de duración con un retraso de 1 segundo entre pulsos. Los ratones recibieron un total de 2 inmunizaciones que se administraron con 2 semanas de diferencia. Los ratones fueron humanamente sacrificados 1 semana después de la segunda inmunización para el análisis de las respuestas inmunes celulares y humorales.

Se evaluaron las respuestas inmunes celulares y humorales 1 semana después de la última inmunización (semana 5). Se usó el análisis ELISpot para determinar la secreción específica de antígeno de IFN γ . Se usó el anticuerpo de captura de IFN γ de ratón (R&D Systems, Minneapolis, MN) para recubrir las placas Immobilon-P de fondo plano (Millipore, Billerica, MA) durante la noche a 4 °C. Los esplenocitos se aislaron asépticamente y se resuspendieron en medio R10 (medio 1640 del Instituto Rosewell Park Memorial con un suplemento de suero bovino fetal al 10%, antibiótico antimicótico al 1% y 2-mercaptoetanol al 0,1%). Se agregaron 2x10⁵ esplenocitos de ratones inmunizados a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se estimularon durante la noche a 37 °C, 5% de CO₂, en presencia de R10 (control negativo), concanavalina A (control positivo) (Sigma, St. Louis, MO) o grupos de péptidos específicos de antígeno. Al día siguiente, se añadió anticuerpo de detección de IFN γ de ratón (R&D Systems, Minneapolis, MN) a las placas que luego se incubaron durante la noche a 4 °C. Al día siguiente, se añadió estreptavidina-ALP (MabTech, Suecia) a las placas durante 2 horas y las manchas específicas de antígeno se visualizaron con sustrato BCIP/NPT (MabTech, Suecia). Los péptidos de PSA y PSMA fueron péptidos 15-meros que abarcaban toda la longitud del inmunógeno consenso, sin incluir la etiqueta HA o la secuencia líder, que se superponen con 11 aminoácidos, y se sintetizaron por GenScript (Piscataway, NJ). Los péptidos de PSA y PSMA se utilizaron en una concentración final de 1,0 μ g/ml para cada péptido. El IFN γ ELISpot se utilizó para evaluar las respuestas celulares específicas de antígeno 1 semana después de la última inmunización. Para PSA, las respuestas de IFN γ fueron similares para las dosis de vacuna de 10 μ g (772,2 +/- 138,2 SFU) y 20 μ g (771,1 +/- 155,2 SFU) (Figura 2A). En contraste, hubo un aumento dependiente de la dosis en las respuestas de IFN γ específicas de PSMA con 20 microgramos de la vacuna (1585,0 +/- 194,0 SFU) en comparación con 10 μ g de la vacuna (1047,2 +/- 160,7 SFU) (Figura 2B). Se observó un ruido de fondo mínimo para las respuestas de PSA o PSMA en ratones sin tratamiento previo.

Ejemplo 10

Producción de células T CD4+ y CD8+ inducidas por la vacuna de IFN γ , IL-2 y TNF α

La inmunogenicidad celular se caracterizó además por citometría de flujo para el co-suministro de vacunas de PSA y PSMA. La producción de células T CD4+ y CD8+ específicas de antígeno de IFN γ , IL-2 y TNF α se determinó para la respuesta específica de vacuna total y los componentes de PSA y PSMA de la respuesta específica de vacuna total (n = 5).

Las respuestas inmunes celulares también se determinaron mediante tinción intracelular de citoquinas y citometría de flujo utilizando el kit CytoFix/CytoPerm según las instrucciones del fabricante (BD Biosciences, San Diego, CA). Los esplenocitos recogidos de ratones inmunizados se lavaron con PBS y luego se resuspendieron en medio R10 hasta una concentración final de 10⁷ células/ml. Las células se sembraron en placas de fondo redondo de 96 pocillos en un volumen de 100 μ l y se agregaron 100 μ l adicionales de medio R10 (control negativo), medio que contiene grupos de péptidos específicos de antígeno o medio que contiene acetato de miristato de fósforo (PMA, 10 ng/ml) e ionomicina (250 ng/ml; control positivo) (Sigma, St. Louis, MO) y las placas se incubaron a 37 °C, 5% CO₂, durante 6 horas. Todos los medios de estimulación contenían 1 μ g/ μ l de GolgiPlug y GolgiStop (BD Biosciences, San Diego, CA). Al final del período de incubación, las placas se centrifugaron y se lavaron dos veces con PBS. Las células se tiñeron luego con un colorante violeta para determinar su viabilidad (colorante de viabilidad violeta VIVO/MUERTO, Invitrogen; Carlsbad, CA) durante 30 minutos a 4 °C. Después de lavar como anteriormente con PBS, las células se tiñeron externamente durante 30 minutos con anti-CD4 PerCPCy5.5 y anti-CD8 APC a 4 °C, seguido de fijación y permeabilización. Se añadieron anti-CD3 PE-Cy5, anti-IL-2 PE, anti-IFN γ AlexaFluor-700 y anti-TNF α FITC (BD Biosciences, San Diego, CA) y las células se incubaron nuevamente a 4 °C durante 30 minutos. A las células se les da un lavado final con PBS y se fijan en 1% PFA.

La administración conjunta de la vacuna de PSA y PSMA indujo una fuerte secreción de IFN γ , IL-2 y TNF α en CD4+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ productores de IFN γ específico para PSA (0,21%) y específico de PSMA (0,24%) se correspondió igualmente al total de IFN γ de células T CD4+ específicas de vacuna (0,44%) (Figura 3A). Las células T CD4+ específicas de PSMA que producen IL-2 (1,08%) comprendieron la mayoría del porcentaje total de células T CD4+ que producen IL-2 específica de vacuna (1,40%) (Figura 3B). El porcentaje de PSA (0,31%) y PSMA (0,29%) indujo la producción de de TNF α en células T CD4+ contribuyó igualmente a la respuesta específica de la vacuna total (0,60%) (Figura 3C). En general, las respuestas de las células T CD4+ estaban bien equilibradas entre PSA y PSMA, con la excepción de PSMA que induce a la mayoría de la producción de IL-2 de células T CD4+ específicas de la vacuna.

La vacuna indujo la producción fuerte de de IFN e IL-2 por células T CD8+ específicas de antígeno y, en menor medida, TNF α . Tanto el PSA (0,70%) como el PSMA (0,67%) indujeron la producción robusta de IFN γ en células T CD8+. De hecho, las células T CD8+ específicas de la vacuna que secretan IFN γ comprendían el 1,37% de la

población total de células T CD8+ (Figura 4A). La vacuna también indujo una fuerte respuesta de IL-2 a las células T CD8+ (1,54%). De manera similar a la respuesta de IL-2 de células T CD4+, el porcentaje de células T CD8+ específicas de PSMA (1,06%) que secretan IL-2 fue aproximadamente 2 veces mayor que el específico de PSA (0,47%) (Figura 4B). El porcentaje total de la producción de células T CD8+ específicas de la vacuna de TNF α (0,11%) fue en respuesta al componente de PSA de la vacuna (Figura 4C). En resumen, hubo un alto porcentaje de producción de IFN γ e IL-2 en células T CD8+ específicas de vacuna. De manera similar a las respuestas de las células T CD4+, la producción de IFN γ se equilibró por igual entre el PSA y el PSMA y la magnitud de la respuesta específica del PSMA de IL-2 fue mayor que la de la respuesta específica del PSA.

10 Ejemplo 11

Seroconversión de IgG específica de PSA

15 La respuesta de anticuerpos puede jugar un papel importante en la inmunoterapia tumoral. En consecuencia, a continuación, examinamos este parámetro de la respuesta inmune al antígeno PSA en función de la disponibilidad de proteínas diana.

20 Para determinar los títulos de anticuerpos de sueros específicos de PSA, placas de 96 pocillos Nunc-Immuno MaxiSorp (Nunc, Rochester, NY) se revistieron durante la noche a 4 °C con 1 μ g/pocillo de proteína PSA recombinante (Fitzgerald Industries, Acton, MA) diluido en PBS. Las placas se lavaron con PBS, Tween 20 al 0,05% (PBST), se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con BSA al 10%/PBST, y se incubaron con diluciones en serie de suero de animales inmunizados o no tratados durante 1 hora a temperatura ambiente. Luego se lavaron las placas 3 veces con PBST y se añadió IgG de cabra anti-ratón (Santa Cruz, Santa Cruz, CA) a una dilución de 1: 25 5000 en PBST. La enzima unida fue detectada por SigmaFAST diclorhidrato de O-fenilendiamina (OPD; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y la densidad óptica se determinó a 450 nm en los lectores de placas Biotek (Winooski, VT) que se muestran en la Figura 5B. La titulación final se determinó como se describió anteriormente (Frey, A. et al. 1998). Brevemente, el límite de predicción superior se calculó utilizando la distribución t de Student. La fórmula matemática que define el límite de predicción superior se expresa como la desviación estándar multiplicada por un factor que se basó en el número de controles negativos (n = 5) y el nivel de confianza (95%). La titulación final se 30 informó como el recíproco de la última dilución por encima del límite de predicción superior.

Además de conferir una inmunidad celular mediada robusta, la vacuna de PSA también indujo fuertes respuestas 35 humorales específicas de antígenos. Los títulos de anticuerpos se determinaron mediante ELISA en sueros aislados de ratones una semana después de la última inmunización (n = 5). La vacuna indujo un título final promedio de anticuerpos específicos de PSA de 4.427 (rango 1581-15.811) (Figura 5A). La duración de estas respuestas también puede ser importante.

Listado de secuencias

40 <110> THE TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF PENNSYLVANIA WEINER, David YAN, Jian FERRARO, Bernadette SARDESAI, Niranjan RAMANATHAN, Mathura
 <120> Antígenos de próstata consenso, molécula de ácido nucleico que los codifica y la vacuna y usos que los comprenden
 <130> UPVG0036
 45 <150> US 61/413,176
 <151> 2010-11-12
 <150> US 61/417,817
 <151> 2010-11-29
 <160> 31
 50 <170> PatentIn versión 3.5
 <210> 1
 <211> 789
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 55 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno PSA 1
 <400> 1

ES 2 718 846 T3

atgtgggtcc tgggtggtgtt cctgactctg agcgtcacat ggatcggcgc cgctccactg	60
attctgagcc gcctggtggg cgggtgggag tgcgaaaagc actcccagcc atggcaggtg	120
ctggtcgctt ctaggggccc agcagtgtgc ggaggcgtgc tggtcacccc tcagtgggtc	180
ctgaccgcag cccattgtat ccgacagaag agcgtgattc tgctggggcg acaccagcca	240
ttctaccccg aggacacagg acaggtgttc caggtctctc acagttttcc ccatcctctg	300
tacaacatga gcctgctgaa aacagatat ctgggacctg gcgacgatag ctcccatgat	360
ctgatgctgc tgaggctgtc cgagccagcc gaactgactg acgctgtgca ggtcctggat	420
ctgcccaccc aggagcctgc cctgggaacc acatgttatg cttcaggctg ggggagcatc	480
gaaccagagg aacatctgac tcccaagaaa ctgcagtgcg tggacctgca cctgattagt	540
aacgatgtgt gtgcacaggt ccattcacag aaggtgacaa agttcatgct gtgcgccggc	600
tcttgatgg gcggcaagtc aacttgcagc ggggactccg gcgggccact ggtgtgtgat	660
ggagtccctgc agggcatcac ctcttggggc agtcagcctt gtgccctgcc tcggagacca	720
agtctgtaca ctaaggtggt ccggtatagg aaatggattc aggacactat tgccgctaac	780
ccctgataa	789

<210> 2

<211> 261

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos del antígeno PSA 1

<400> 2

ES 2 718 846 T3

Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Leu Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Ile Arg Gln Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Gln Pro
65 70 75 80

Phe Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe
85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly
100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
115 120 125

Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Gln
130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
165 170 175

His Leu Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val
180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr
195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln
210 215 220

ES 2 718 846 T3

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro
 225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr
 245 250 255

Ile Ala Ala Asn Pro
 260

<210> 3

<211> 840

<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno PSA 2

<400> 3

atggactgga catggattct gttcctgggc gccgccgcaa ctgcggtgca ttcttgggtc 60

ctgggtggtgt tcctgactct gagcgtcaca tggatcggcg ccgctccact gattctgagc 120

cgcttgggtgg gcgggtggga gtgcgaaaag cactcccagc catggcaggt gctggctgct 180

tctagggggcc gagcagtgtg cggaggcgtg ctggtccacc ctcagtgggt cctgaccgca 240

gcccattgta tccgacagaa gagcgtgatt ctgctggggc gacaccagcc attctacccc 300

gaggacacag gacaggtggt ccaggtctct cacagttttc cccatcctct gtacaacatg 360

agcctgctga aaaacagata tctgggacct ggcgacgata gctcccatga tctgatgctg 420

ctgaggctgt ccgagccagc cgaactgact gacgctgtgc aggtcctgga tctgcccacc 480

caggagcctg ccctgggaac cacatgttat gcttcaggct gggggagcat cgaaccagag 540

gaacatctga ctcccaagaa actgcagtgc gtggacctgc acctgattag taacgatgtg 600

tgtgcacagg tccattcaca gaaggtgaca aagttcatgc tgtgocccgg ctcttggatg 660

ggcggcaagt caacttgag cggggactcc ggcggggccac tgggtgtgtga tggagtcctg 720

cagggcatca cctcttgggg cagtcagcct tgtgccctgc ctoggagacc aagtctgtac 780

10 actaaggtgg tccggtatag gaaatggatt caggacacta ttgccgctaa cccctgataa 840

<210> 4

<211> 278

<212> PRT

15 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos del antígeno PSA 2

<400> 4

20

25

ES 2 718 846 T3

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
 1 5 10 15

His Ser Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile
 20 25 30

Gly Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Leu Val Gly Gly Trp Glu Cys
 35 40 45

Glu Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg
 50 55 60

Ala Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala
 65 70 75 80

Ala His Cys Ile Arg Gln Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Gln
 85 90 95

Pro Phe Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser
 100 105 110

Phe Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu
 115 120 125

Gly Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser
 130 135 140

Glu Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr
 145 150 155 160

Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser
 165 170 175

Ile Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp
 180 185 190

Leu His Leu Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys
 195 200 205

Val Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser
 210 215 220

Thr Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu
 225 230 235 240

Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg
 245 250 255

ES 2 718 846 T3

Pro Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp
 260 265 270

Thr Ile Ala Ala Asn Pro
 275

<210> 5

<211> 2283

<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno PSMA 1

<400> 5

atgtggaacg cactgcatga gactgattct gctgtcgcac tgggacggag accccggtgg 60
 ctgtgcgctg gagcactggt gctggccggc gggggattcc tgctgggatt cctgtttggc 120
 tggtttatca aaagctccag cgaggctacc aatattacc ctaagcacia taagaaagca 180
 ttcttgatg aactgaaagc cgagaacatc aagaaattcc tgtacaactt cacaagaatt 240
 ccacatctgg ctggcactga gcagaacttc cagctggcaa aacagatcca gagtcagtgg 300
 aaggaatttg ggctggactc agtggagctg acccactacg atgtcctgct gtcctatcca 360
 aataagactc atcccaacta catctctatc attaacgaag acggaaatga gattttcaac 420
 acctctctgt ttgaaccccc tccacccggc tatgagaatg tcagtgacgt ggtccctcca 480
 ttctcagcct tcagccccca ggggatgcct gagggagatc tgggtgtacgt caattatgct 540
 agaacagaag acttctttaa gctggagagg gatatgaaaa tcaactgttc cggcaagatc 600
 gtgattgccc ggtacgggaa ggtgttcaga ggaaataagg tcaaaaacgc tcagctggcc 660
 ggagctaccg gcgtgatcct gtacagcgac cccgctgatt attttgacc tggcgtgaag 720
 tcctatccag acggatggaa tctgcccggc gggggagtgc agaggggaaa catcctgaac 780
 ctgaatggag ccggcgatcc tctgactcca ggataccccg ccaacgaata cgcttatcgc 840
 cggggaattg cagaggccgt gggcctgcct agcatcccag tccatcccat tggctattac 900
 gatgcccaga agctgctgga gaaaatgggc gggagcgcctc ccctgactc tagttggaag 960
 ggctccctga aagtgcctta caatgtcggg ccaggattca ctgggaactt ttctaccag 1020
 aagtgaaaa tgcacatcca tagtaccagc gaggtgacac gaatctaaa cgtcattggc 1080
 accctgagag gcgccgtgga gcctgatcgc tatgtcattc tgggaggcca cagagactca 1140
 tgggtgttcg ggggaatcga tccacagagc ggagcagctg tgggtccatga aattgtcgc 1200
 agctttggga ccctgaagaa agagggatgg cgaccaggc gcacaatcct gttcgcaccc 1260
 tgggacgccc aggaatttgg gctgctgggc agcacagaat gggccgagga aaattctcgc 1320
 10 ctgctgcagg agcgaggggt ggcttacatc aatgcagact caagcattga aggaaactat 1380

ES 2 718 846 T3

accctgcggg tggattgcac acccctgatg tacagtctgg tctataacct gacaaaggag 1440
ctgaaatcac ctgacgaggg cttcgaaggg aaaagcctgt acgaatcctg gactgagaag 1500
agcccatccc ccgaattcag cggcatgcct aggatctcta agctgggcag tgggaacgat 1560
tttgaggtgt tctttcagcg cctgggaatt gcctctggcc gagctcggtta cacaaaaaat 1620
tgggagacta acaagttctc ctcttaccba ctgtatcaca gcgtgtacga gacttatgaa 1680
ctggtcagaga aattctacga cccactttt aagtatcatc tgaccgtggc acaggtcagg 1740
ggcgggatgg tgttcgaact ggccaatagc atcgtcctgc catttgactg tcgagattac 1800
gctgtggtcc tgcggaagta cgcagacaag atctataaca tctccatgaa gcacccccag 1860
gagatgaagg cctattctgt gagtttcgat tccctgtttt ctgccgtcaa aaatttcacc 1920
gaaatcgcta gtaagttttc agagcgcctg caggacctgg ataagtcaa tcccatcctg 1980
ctgcggatta tgaacgatca gctgatgttc ctggaaagag cttttatcga ccctctgggc 2040
ctgcctgata gaccattcta caggcacgtg atctacgcac ctagttcaca taacaagtac 2100
gccggcgagt ctttcccagg gatctatgac gctctgtttg atattgaatc aaaggtggac 2160
cccagcaaag catggggcga ggtcaagaga cagatcagca ttgcagcctt tacagtgcag 2220
gccgccgccg aaaccctgtc cgaagtcgct taccatagc atgtccccga ttacgcatga 2280
taa 2283

<210> 6

<211> 750

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos del antígeno PSMA 1

<400> 6

10

Met Trp Asn Ala Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Leu Gly Arg
1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly
20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser Glu
35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Lys Lys Ala Phe Leu Asp Glu
50 55 60

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Arg Ile
65 70 75 80

ES 2 718 846 T3

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr His
100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Val Val Pro Pro
145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr Gly
210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Lys
305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
325 330 335

ES 2 718 846 T3

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu Val
 340 345 350
 Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
 355 360 365
 Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
 370 375 380
 Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
 385 390 395 400
 Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
 405 410 415
 Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
 420 425 430
 Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
 435 440 445
 Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
 450 455 460
 Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys Glu
 465 470 475 480
 Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
 485 490 495
 Trp Thr Glu Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
 500 505 510
 Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
 515 520 525
 Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
 530 535 540
 Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
 545 550 555 560
 Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Thr Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
 565 570 575
 Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
 580 585 590

ES 2 718 846 T3

Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
 595 600 605

Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Ala
 610 615 620

Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
 625 630 635 640

Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Leu Asp Lys Ser
 645 650 655

Asn Pro Ile Leu Leu Arg Ile Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
 660 665 670

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
 675 680 685

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
 690 695 700

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
 705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala Ala
 725 730 735

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
 740 745 750

<210> 7
 <211> 2334
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno PSMA 2
 <400> 7

5

10

atggactgga catggattct gttcctggtc gccgccgcaa ctgcgctgca ttcctggaac 60
 gcactgcatg agactgattc tgctgtcgca ctgggacgga gaccccgggtg gctgtgcgct 120
 ggagcactgg tgctggccgg cgggggattc ctgctgggat tcctgtttgg ctggtttata 180
 aaaagctcca gcgaggctac caatattacc cctaagcaca ataagaaagc attcctggat 240
 gaactgaaag ccgagaacat caagaaattc ctgtacaact tcacaagaat tccacatctg 300
 gctggcactg agcagaactt ccagctggca aaacagatcc agagtcagtg gaaggaattt 360

ES 2 718 846 T3

gggctggact cagtggagct gacccactac gatgtcctgc tgtcctatcc aaataagact 420
 catcccaact acatctctat cattaacgaa gacggaaatg agattttcaa cacctctctg 480
 tttgaacccc ctccaccgg ctatgagaat gtcagtgacg tggccctcc attctcagcc 540
 ttcagcccc aggggatgcc tgagggatgat ctgggtgtacg tcaattatgc tagaacagaa 600
 gacttcttta agctggagag ggatatgaaa atcaactggt ccggcaagat cgtgattgcc 660
 cggtagcggga aggtgttcag aggaaataag gtcaaaaacg ctacagctggc cggagctacc 720
 ggcgtgatcc tgtacagcga ccccgctgat tattttgcac ctggcgtgaa gtcctatcca 780
 gacggatgga atctgcccgg cgggggagtg cagaggggaa acatcctgaa cctgaatgga 840
 gccggcgatc ctctgactcc aggatacccc gccaacgaat acgcttatcg ccggggaatt 900
 gcagaggccg tgggcctgcc tagcatccca gtccatccca ttggctatta cgatgccag 960
 aagctgctgg agaaaatggg cgggagcgtc ccccctgact ctagttgaa gggctccctg 1020
 aaagtgcctt acaatgtcgg gccaggattc actgggaact tttctacca gaagtgaaa 1080
 atgcacatcc atagtaccag cgaggtgaca cgaatctaca acgtcattgg caccctgaga 1140
 ggcgccgtgg agcctgatcg ctatgtcatt ctgggaggcc acagagactc atgggtgttc 1200
 gggggaatcg atccacagag cggagcagct gtgggccatg aaattgtgcg cagctttggg 1260
 accctgaaga aagagggatg gcgaccagc cgcacaatcc tgttcgcatc ctgggacgcc 1320
 gaggaatttg ggctgctggg cagcacagaa tgggccgagg aaaattctcg cctgctgcag 1380
 gagcgagggg tggcttacat caatgcagac tcaagcattg aaggaaacta taccctgcgg 1440
 gtggattgca caccctgat gtacagtctg gtctataacc tgacaaagga gctgaaatca 1500
 cctgacgagg gcttcgaagg gaaaagcctg tacgaatcct ggactgagaa gagcccatcc 1560
 cccgaattca gcggcatgcc taggatctct aagctgggca gtgggaacga ttttgaggtg 1620
 ttctttcagc gcctgggaat tgcctctggc cgagctcggg acacaaaaaa ttgggagact 1680
 aacaagttct cctcttacc actgtatcac agcgtgtacg agacttatga actggtcgag 1740
 aaattctacg accccacttt taagtatcat ctgaccgtgg cacaggtcag gggcgggatg 1800
 gtgttcgaac tggccaatag catcgtcctg ccatttgact gtcgagatta cgctgtggtc 1860
 ctgoggaaat acgcagacaa gatctataac atctccatga agcaccacca ggagatgaag 1920
 gcctattctg tgagtttcga ttcctgttt tctgccgtca aaaatttcac cgaaatcgct 1980
 agtaagtttt cagagcgcct gcaggacctg gataagtcca atccatcct gctgcggatt 2040
 atgaacgatc agctgatggt cctggaaaga gcctttatcg accctctggg cctgcctgat 2100
 agaccattct acaggcacgt gatctacgca cctagttcac ataacaagta cgccggcgag 2160
 tctttcccag ggatctatga cgctctgttt gatattgaat caaagtgga cccagcaaaa 2220
 gcatggggcg aggtcaagag acagatcagc attgcagcct ttacagtgca ggccgccgcc 2280
 gaaaccctgt ccgaagtcgc ttaccatac gatgtccccg attacgatg ataa 2334

ES 2 718 846 T3

5
 <210> 8
 <211> 766
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos del antígeno PSMA 2
 <400> 8

```

Met Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val His
 1                               5                               10                               15

Ser Trp Asn Ala Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Leu Gly Arg
 20                               25                               30

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Gly
 35                               40                               45

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser Glu
 50                               55                               60

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Lys Lys Ala Phe Leu Asp Glu
 65                               70                               75                               80

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Arg Ile
 85                               90                               95

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
 100                              105                              110

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr His
 115                              120                              125

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
 130                              135                              140

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
 145                              150                              155                              160

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Val Val Pro Pro
 165                              170                              175

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
 180                              185                              190

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
    
```

ES 2 718 846 T3

195		200		205											
Lys 210	Ile	Asn	Cys	Ser	Gly	Lys 215	Ile	Val	Ile	Ala	Arg 220	Tyr	Gly	Lys	Val
Phe 225	Arg	Gly	Asn	Lys	Val 230	Lys	Asn	Ala	Gln	Leu 235	Ala	Gly	Ala	Thr	Gly 240
Val	Ile	Leu	Tyr	Ser 245	Asp	Pro	Ala	Asp	Tyr 250	Phe	Ala	Pro	Gly	Val 255	Lys
Ser	Tyr	Pro	Asp 260	Gly	Trp	Asn	Leu	Pro 265	Gly	Gly	Gly	Val	Gln 270	Arg	Gly
Asn	Ile	Leu 275	Asn	Leu	Asn	Gly	Ala 280	Gly	Asp	Pro	Leu	Thr 285	Pro	Gly	Tyr
Pro 290	Ala	Asn	Glu	Tyr	Ala	Tyr 295	Arg	Arg	Gly	Ile	Ala 300	Glu	Ala	Val	Gly
Leu 305	Pro	Ser	Ile	Pro	Val 310	His	Pro	Ile	Gly	Tyr 315	Tyr	Asp	Ala	Gln	Lys 320
Leu	Leu	Glu	Lys	Met 325	Gly	Gly	Ser	Ala	Pro 330	Pro	Asp	Ser	Ser	Trp 335	Lys
Gly	Ser	Leu	Lys 340	Val	Pro	Tyr	Asn	Val 345	Gly	Pro	Gly	Phe	Thr 350	Gly	Asn
Phe	Ser	Thr 355	Gln	Lys	Val	Lys	Met 360	His	Ile	His	Ser	Thr 365	Ser	Glu	Val
Thr 370	Arg	Ile	Tyr	Asn	Val	Ile 375	Gly	Thr	Leu	Arg	Gly 380	Ala	Val	Glu	Pro
Asp 385	Arg	Tyr	Val	Ile	Leu 390	Gly	Gly	His	Arg	Asp 395	Ser	Trp	Val	Phe	Gly 400
Gly	Ile	Asp	Pro	Gln 405	Ser	Gly	Ala	Ala	Val 410	Val	His	Glu	Ile	Val 415	Arg
Ser	Phe	Gly	Thr 420	Leu	Lys	Lys	Glu	Gly 425	Trp	Arg	Pro	Arg	Arg 430	Thr	Ile
Leu	Phe 435	Ala	Ser	Trp	Asp	Ala	Glu 440	Glu	Phe	Gly	Leu	Leu 445	Gly	Ser	Thr

ES 2 718 846 T3

Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
 450 455 460
 Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
 465 470 475 480
 Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys Glu
 485 490 495
 Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
 500 505 510
 Trp Thr Glu Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
 515 520 525
 Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
 530 535 540
 Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
 545 550 555 560
 Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu
 565 570 575
 Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Thr Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
 580 585 590
 Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
 595 600 605
 Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
 610 615 620
 Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Ala
 625 630 635 640
 Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
 645 650 655
 Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Leu Asp Lys Ser
 660 665 670
 Asn Pro Ile Leu Leu Arg Ile Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
 675 680 685
 Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
 690 695 700

ES 2 718 846 T3

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
705 710 715 720

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
725 730 735

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala Ala
740 745 750

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
755 760 765

<210> 9

<211> 1023

<212> DNA

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno STEAP 1

<400> 9

```

atggagagcc gcaaggacat cacaatcag gaagagctgt ggaagatgaa accacggaga      60
aacctggagg aagacgatta cctgcacaag gacaccggcg aaacaagtat gctgaaaaga      120
ccagtgctgc tgcacctgca tcagactgct catgcagacg agtttgattg cccctctgaa      180
ctgcagcaca cccaggagct gttcccacag tggcatctgc ccatcaagat tgccgctatc      240
attgcttcac tgacatttct gtatactctg ctgagagaag tgatccacc tctggccacc      300
agccatcagc agtacttcta taagatccct attctggtca tcaacaaggt cctgccaatg      360
gtgagcatca cactgctggc cctggtctac ctgcctggcg tgatcgcagc cattgtccag      420
ctgcacaacg gaacaaagta caagaagttc ccacattggc tggataagtg gatgctgact      480
aggaaacagt tcgggctgct gtccttcttt ttcgccgtgc tgcacgctat ctacagcctg      540
tcctatccca tgaggcgctc ttaccgatat aagctgctga actgggctta ccagcaggtg      600
cagcagaaca aggaggacgc atggattgaa cacgatgtgt ggcggatgga aatctatgtg      660
tctctgggca ttgtcgggct ggccatcctg gctctgctgg cagtgaccag tatcccttct      720
gtcagtgact cactgacatg gcgcgagttt cactacattc agagcaagct gggaatcgtg      780
tccctgctgc tgggcaccat ccatgcactg atttttgcct ggaataagtg gatcgatatc      840
aagcagttcg tgtggtatac tcccctacc tttatgattg ccgtcttctt gccatcgtg      900
gtcctgattt ttaagtccat cctgttctct ccttgtctgc gaaagaaaat cctgaaaatc      960
cgacatgggt ggggaagacgt gacaaaaatc aataagaccg aaatctcaag ccagctgtga     1020
taa                                                                                   1023
    
```

10

<210> 10

<211> 339

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

ES 2 718 846 T3

<220>

<223> Secuencia de aminoácidos del antígeno STEAP 1

<400> 10

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met
1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile

ES 2 718 846 T3

210		215		220											
Val	Gly	Leu	Ala	Ile	Leu	Ala	Leu	Leu	Ala	Val	Thr	Ser	Ile	Pro	Ser
225					230					235					240
Val	Ser	Asp	Ser	Leu	Thr	Trp	Arg	Glu	Phe	His	Tyr	Ile	Gln	Ser	Lys
				245					250					255	
Leu	Gly	Ile	Val	Ser	Leu	Leu	Leu	Gly	Thr	Ile	His	Ala	Leu	Ile	Phe
			260					265					270		
Ala	Trp	Asn	Lys	Trp	Ile	Asp	Ile	Lys	Gln	Phe	Val	Trp	Tyr	Thr	Pro
		275					280					285			
Pro	Thr	Phe	Met	Ile	Ala	Val	Phe	Leu	Pro	Ile	Val	Val	Leu	Ile	Phe
	290					295					300				
Lys	Ser	Ile	Leu	Phe	Leu	Pro	Cys	Leu	Arg	Lys	Lys	Ile	Leu	Lys	Ile
305					310					315					320
Arg	His	Gly	Trp	Glu	Asp	Val	Thr	Lys	Ile	Asn	Lys	Thr	Glu	Ile	Ser
				325					330					335	

Ser Gln Leu

- <210> 11
- <211> 1074
- 5 <212> DNA
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- <223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno STEAP 2
- <400> 11

ES 2 718 846 T3

atggactgga catggattct gtttctggtc gctgccgcaa cccgcgtgca ttcagagagc	60
cgcaaggaca tcacaaatca ggaagagctg tggaagatga aaccacggag aaacctggag	120
gaagacgatt acctgcacaa ggacaccggc gaaacaagta tgctgaaaag accagtgtctg	180
ctgcacctgc atcagactgc tcatgcagac gagtttgatt gccctctga actgcagcac	240
accaggagc tgttcccaca gtggcatctg cccatcaaga ttgccgctat cattgcttca	300
ctgacatttc tgtatactct gctgagagaa gtgatccacc ctctggccac cagccatcag	360
cagtacttct ataagatccc tattctggtc atcaacaagg tcctgccaat ggtgagcatc	420
acactgctgg ccctggtcta cctgcctggc gtgatcgag ccattgtcca gctgcacaac	480
ggaacaaagt acaagaagtt cccacattgg ctggataagt ggatgctgac taggaaacag	540
ttcgggctgc tgtccttctt tttcgccgtg ctgcacgcta tctacagcct gtcctatccc	600
atgaggcgct cttaccgata taagctgctg aactgggctt accagcaggt gcagcagaac	660
aaggaggacg catggattga acacgatgtg tggcggatgg aaatctatgt gtctctgggc	720
attgtcgggc tggccatcct ggctctgctg gcagtgacca gtatcccttc tgtcagtgac	780
tcactgacat ggcgcgagtt tcactacatt cagagcaagc tgggaatcgt gtccctgctg	840
ctgggcacca tccatgcact gatTTTTGCC tggaataagt ggatcgatat caagcagttc	900
gtgtggtata ctccccctac ctttatgatt gccgtcttcc tgcccatcgt ggtcctgatt	960
tttaagtcca tcctgttcct gccttgtctg cgaaagaaaa tcctgaaaat ccgacatggg	1020
tgggaagacg tgacaaaaat caataagacc gaaatctcaa gccagctgtg ataa	1074

- 5 <210> 12
- <211> 356
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>
- 10 <223> Secuencia de aminoácidos del antígeno STEAP 2
- <400> 12

ES 2 718 846 T3

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
 1 5 10 15

His Ser Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys
 20 25 30

Met Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp
 35 40 45

Thr Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His
 50 55 60

Gln Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His
 65 70 75 80

Thr Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala
 85 90 95

Ile Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile
 100 105 110

His Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile
 115 120 125

Leu Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala
 130 135 140

ES 2 718 846 T3

Leu Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn
 145 150 155 160

Gly Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu
 165 170 175

Thr Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His
 180 185 190

Ala Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys
 195 200 205

Leu Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala
 210 215 220

Trp Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly
 225 230 235 240

Ile Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro
 245 250 255

Ser Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser
 260 265 270

Lys Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile
 275 280 285

Phe Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr
 290 295 300

Pro Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile
 305 310 315 320

Phe Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys
 325 330 335

Ile Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile
 340 345 350

Ser Ser Gln Leu
 355

ES 2 718 846 T3

<210> 13
 <211> 399
 <212> DNA
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> Secuencia de ácido nucleico del antígeno PSCA
 <400> 13

```

atggactgga catggattct gtttctggtc gccgccgcaa cccgcgtgca ttctgctggc      60
ctggcactgc agcctggaac cgccttgctg tgctactctt gtaaggccca ggtgagtaac      120
gaggactgcc tgcaggtcga aaattgtact cagctgggag agcagtgctg gaccgcacgg      180
atcagagcag tgggactgct gacagtcatt agcaaagggt gctccctgaa ctgtgtggac      240
gatagccagg attactatgt cggaaagaaa aacatcacct gctgtgacac agatctgtgt      300
aatgcttctg gcgcccacgc tctgcagccc gcagccgcta ttctggctct gctgcccgct      360
ctgggactgc tgctgtgggg acccggacag ctgtgataa      399
  
```

10 <210> 14
 <211> 131
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 15 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos del antígeno PSCA
 <400> 14

ES 2 718 846 T3

Met Asp Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val
 1 5 10 15

His Ser Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr
 20 25 30

Ser Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn
 35 40 45

Cys Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val
 50 55 60

Gly Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp
 65 70 75 80

Asp Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp
 85 90 95

Thr Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala
 100 105 110

Ala Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro
 115 120 125

Gly Gln Leu
 130

<210> 15

<211> 54

5 <212> DNA

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de ácido del líder IgE

<400> 15

10

atggactgga catggattct gtttctggtc gctgccgcaa cccgcgtgca ttca 54

<210> 16

<211> 17

15 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> Secuencia de aminoácido del líder IgE

<400> 16

20

Met Trp Thr Trp Ile Leu Phe Leu Val Ala Ala Ala Thr Arg Val His
 1 5 10 15

Ser

ES 2 718 846 T3

<210> 17
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> NP_001639.1_H.sapiens_PSA_iso1_preproteina
 <400> 17

5

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
 20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
 35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
 50 55 60

His Cys Ile Arg Asn Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser Leu
 65 70 75 80

Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe
 85 90 95

ES 2 718 846 T3

Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu Arg
 100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
 115 120 125

Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met Asp Leu Pro Thr Gln
 130 135 140

Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
 145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
 165 170 175

His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys Val
 180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser Thr
 195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu Gln
 210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg Pro
 225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp Thr
 245 250 255

Ile Val Ala Asn Pro
 260

<210> 18

<211> 262

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> gb_AAA60193.1_H.sapiens_PSA

<400> 18

10

Met Trp Val Pro Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
 20 25 30

ES 2 718 846 T3

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
 35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
 50 55 60

His Cys Ile Arg Lys Cys Lys Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Ser
 65 70 75 80

Leu Phe His Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser
 85 90 95

Phe Pro His Pro Leu Tyr Asp Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Phe Leu
 100 105 110

Arg Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser
 115 120 125

Glu Pro Ala Glu Leu Thr Asp Ala Val Lys Val Met Asp Leu Pro Thr
 130 135 140

Gln Glu Pro Ala Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser
 145 150 155 160

Ile Glu Pro Glu Glu Phe Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp
 165 170 175

Leu His Val Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Pro Gln Lys
 180 185 190

Val Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Arg Trp Thr Gly Gly Lys Ser
 195 200 205

Thr Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asn Gly Val Leu
 210 215 220

Gln Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Glu Pro Cys Ala Leu Pro Glu Arg
 225 230 235 240

Pro Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val His Tyr Arg Lys Trp Ile Lys Asp
 245 250 255

Thr Ile Val Ala Asn Pro
 260

<210> 19
 <211> 261
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Q6DT45.1_M.fascicularis_KLK3
 <400> 19

5

ES 2 718 846 T3

Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser His Gly Arg Ala
35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
50 55 60

His Cys Ile Arg Ser His Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Asn Pro
65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe
85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly
100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
115 120 125

Pro Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp
130 135 140

Glu Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
145 150 155 160

Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
165 170 175

His Ile Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val
180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr
195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln
210 215 220

ES 2 718 846 T3

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro
 225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr
 245 250 255

Ile Met Ala Asn Pro
 260

<210> 20

<211> 261

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> NP_001036241.1_M.mulatta_PSA_precursor

<400> 20

Met Trp Val Leu Val Val Phe Leu Thr Leu Ser Val Thr Trp Ile Gly
 1 5 10 15

Ala Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu
 20 25 30

Lys His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala
 35 40 45

Val Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala
 50 55 60

His Cys Ile Arg Ser Asn Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Asn Pro
 65 70 75 80

Tyr Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe
 85 90 95

Pro His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly
 100 105 110

Pro Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu
 115 120 125

Pro Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp
 130 135 140

Glu Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile
 145 150 155 160

5

10

ES 2 718 846 T3

Glu Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu
 165 170 175

His Ile Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val
 180 185 190

Thr Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr
 195 200 205

Cys Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln
 210 215 220

Gly Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro
 225 230 235 240

Ser Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr
 245 250 255

Ile Met Ala Asn Pro
 260

<210> 21

<211> 244

<212> PRT

5 <213> Secuencia artificial

<220>

<223> AAz82258.1_M.mulatta_PsA

<400> 21

Ala Pro Leu Ile Leu Ser Arg Ile Val Gly Gly Trp Glu Cys Glu Lys
 1 5 10 15

His Ser Gln Pro Trp Gln Val Leu Val Ala Ser Arg Gly Arg Ala Val
 20 25 30

Cys Gly Gly Val Leu Val His Pro Gln Trp Val Leu Thr Ala Ala His
 35 40 45

Cys Ile Arg Ser Asn Ser Val Ile Leu Leu Gly Arg His Asn Pro Tyr
 50 55 60

Tyr Pro Glu Asp Thr Gly Gln Val Phe Gln Val Ser His Ser Phe Pro
 65 70 75 80

His Pro Leu Tyr Asn Met Ser Leu Leu Lys Asn Arg Tyr Leu Gly Pro
 85 90 95

Gly Asp Asp Ser Ser His Asp Leu Met Leu Leu Arg Leu Ser Glu Pro

ES 2 718 846 T3

100 105 110

Ala Glu Ile Thr Asp Ala Val Gln Val Leu Asp Leu Pro Thr Trp Glu
115 120 125

Pro Glu Leu Gly Thr Thr Cys Tyr Ala Ser Gly Trp Gly Ser Ile Glu
130 135 140

Pro Glu Glu His Leu Thr Pro Lys Lys Leu Gln Cys Val Asp Leu His
145 150 155 160

Ile Ile Ser Asn Asp Val Cys Ala Gln Val His Ser Gln Lys Val Thr
165 170 175

Lys Phe Met Leu Cys Ala Gly Ser Trp Met Gly Gly Lys Ser Thr Cys
180 185 190

Ser Gly Asp Ser Gly Gly Pro Leu Val Cys Asp Gly Val Leu Gln Gly
195 200 205

Ile Thr Ser Trp Gly Ser Gln Pro Cys Ala Leu Pro Arg Arg Pro Ser
210 215 220

Leu Tyr Thr Lys Val Val Arg Tyr Arg Lys Trp Ile Gln Asp Thr Ile
225 230 235 240

Met Ala Asn Pro

<210> 22
 <211> 750
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> NP_004467.1_Human_GCPII_1so1
 <400> 22

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
1 5 10 15

Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe
20 25 30

Phe Leu Leu Gly Phe Leu Phe Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Asn Glu
35 40 45

Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp Glu
50 55 60

ES 2 718 846 T3

Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu Tyr Asn Phe Thr Gln Ile
65 70 75 80

Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln Ile
85 90 95

Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Ala His
100 105 110

Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr Ile
115 120 125

Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu Phe
130 135 140

Glu Pro Pro Pro Pro Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro Pro
145 150 155 160

Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val Tyr
165 170 175

Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp Met
180 185 190

Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys Val
195 200 205

Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Lys Gly
210 215 220

Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val Lys
225 230 235 240

Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg Gly
245 250 255

Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly Tyr
260 265 270

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg

ES 2 718 846 T3

Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val
 565 570 575

Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val
 580 585 590

Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala
 595 600 605

Asp Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr
 610 615 620

Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr
 625 630 635 640

Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser
 645 650 655

Asn Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu
 660 665 670

Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg
 675 680 685

His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser
 690 695 700

Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp
 705 710 715 720

Pro Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala
 725 730 735

Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
 740 745 750

<210> 23
 <211> 749
 <212> PRT
 5 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Human_PSMA_AAC83972.1
 <400> 23

Met Trp Asn Leu Leu His Glu Thr Asp Ser Ala Val Ala Thr Ala Arg
 1 5 10 15

10 Arg Pro Arg Trp Leu Cys Ala Gly Ala Leu Val Leu Ala Gly Gly Phe

ES 2 718 846 T3

Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Ile Ala Glu Ala Val Gly
 275 280 285

Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln Lys
 290 295 300

Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Pro Pro Asp Ser Ser Trp Arg
 305 310 315 320

Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly Asn
 325 330 335

Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Asn Glu Val
 340 345 350

Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu Pro
 355 360 365

Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe Gly
 370 375 380

Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val Arg
 385 390 395 400

Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr Ile
 405 410 415

Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser Thr
 420 425 430

Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val Ala
 435 440 445

Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg Val
 450 455 460

Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val His Asn Leu Thr Lys Glu
 465 470 475 480

Leu Lys Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu Ser
 485 490 495

Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg Ile
 500 505 510

Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg Leu
 515 520 525

ES 2 718 846 T3

Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr Asn
 530 535 540

Phe Ser Gly Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr Glu Leu
 545 550 555 560

Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr Val Ala
 565 570 575

Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Ile Val Leu
 580 585 590

Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr Ala Asp
 595 600 605

Lys Ile Tyr Ser Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys Thr Tyr
 610 615 620

Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe Thr Glu
 625 630 635 640

Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Gln Asp Phe Asp Lys Ser Asn
 645 650 655

Pro Ile Val Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu Glu Arg
 660 665 670

Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr Arg His
 675 680 685

Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu Ser Phe
 690 695 700

Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val Asp Pro
 705 710 715 720

Ser Lys Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Tyr Val Ala Ala Phe
 725 730 735

Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
 740 745

ES 2 718 846 T3

5
 <210> 24
 <211> 735
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> M. mulatta_GCPII_iso1 XP_001096141.2
 <400> 24

Met Ile Ala Gly Ser Ser Tyr Pro Leu Leu Leu Ala Ala Tyr Ala Cys
 1 5 10 15
 Thr Gly Cys Leu Ala Glu Arg Leu Gly Trp Phe Ile Lys Ser Ser Ser
 20 25 30
 Glu Ala Thr Asn Ile Thr Pro Lys His Asn Met Lys Ala Phe Leu Asp
 35 40 45
 Glu Leu Lys Ala Glu Asn Ile Lys Lys Phe Leu His Asn Phe Thr Gln
 50 55 60
 Ile Pro His Leu Ala Gly Thr Glu Gln Asn Phe Gln Leu Ala Lys Gln
 65 70 75 80
 Ile Gln Ser Gln Trp Lys Glu Phe Gly Leu Asp Ser Val Glu Leu Thr
 85 90 95
 His Tyr Asp Val Leu Leu Ser Tyr Pro Asn Lys Thr His Pro Asn Tyr
 100 105 110
 Ile Ser Ile Ile Asn Glu Asp Gly Asn Glu Ile Phe Asn Thr Ser Leu
 115 120 125
 Phe Glu Pro Pro Pro Ala Gly Tyr Glu Asn Val Ser Asp Ile Val Pro
 130 135 140
 Pro Phe Ser Ala Phe Ser Pro Gln Gly Met Pro Glu Gly Asp Leu Val
 145 150 155 160
 Tyr Val Asn Tyr Ala Arg Thr Glu Asp Phe Phe Lys Leu Glu Arg Asp
 165 170 175
 Met Lys Ile Asn Cys Ser Gly Lys Ile Val Ile Ala Arg Tyr Gly Lys
 180 185 190
 Val Phe Arg Gly Asn Lys Val Lys Asn Ala Gln Leu Ala Gly Ala Thr
 195 200 205
 Gly Val Ile Leu Tyr Ser Asp Pro Ala Asp Tyr Phe Ala Pro Gly Val
 210 215 220
 Lys Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg
 225 230 235 240

ES 2 718 846 T3

Gly Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly
 245 250 255

Tyr Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Met Ala Glu Ala Val
 260 265 270

Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln
 275 280 285

Lys Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Ser Pro Asp Ser Ser Trp
 290 295 300

Arg Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly
 305 310 315 320

Asn Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu
 325 330 335

Val Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu
 340 345 350

Pro Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe
 355 360 365

Gly Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val
 370 375 380

Arg Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr
 385 390 395 400

Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser
 405 410 415

Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val
 420 425 430

Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg
 435 440 445

Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys
 450 455 460

Glu Leu Glu Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu
 465 470 475 480

Ser Trp Thr Lys Lys Ser Pro Ser Pro Glu Phe Ser Gly Met Pro Arg
 485 490 495

ES 2 718 846 T3

Ile Ser Lys Leu Gly Ser Gly Asn Asp Phe Glu Val Phe Phe Gln Arg
500 505 510

Leu Gly Ile Ala Ser Gly Arg Ala Arg Tyr Thr Lys Asn Trp Glu Thr
515 520 525

Asn Lys Phe Ser Ser Tyr Pro Leu Tyr His Ser Val Tyr Glu Thr Tyr
530 535 540

Glu Leu Val Glu Lys Phe Tyr Asp Pro Met Phe Lys Tyr His Leu Thr
545 550 555 560

Val Ala Gln Val Arg Gly Gly Met Val Phe Glu Leu Ala Asn Ser Val
565 570 575

Val Leu Pro Phe Asp Cys Arg Asp Tyr Ala Val Val Leu Arg Lys Tyr
580 585 590

Ala Asp Lys Ile Tyr Asn Ile Ser Met Lys His Pro Gln Glu Met Lys
595 600 605

Thr Tyr Ser Val Ser Phe Asp Ser Leu Phe Ser Ala Val Lys Asn Phe
610 615 620

Thr Glu Ile Ala Ser Lys Phe Ser Glu Arg Leu Arg Asp Phe Asp Lys
625 630 635 640

Ser Asn Pro Ile Leu Leu Arg Met Met Asn Asp Gln Leu Met Phe Leu
645 650 655

Glu Arg Ala Phe Ile Asp Pro Leu Gly Leu Pro Asp Arg Pro Phe Tyr
660 665 670

Arg His Val Ile Tyr Ala Pro Ser Ser His Asn Lys Tyr Ala Gly Glu
675 680 685

Ser Phe Pro Gly Ile Tyr Asp Ala Leu Phe Asp Ile Glu Ser Lys Val
690 695 700

Asp Pro Ser Gln Ala Trp Gly Glu Val Lys Arg Gln Ile Ser Ile Ala
705 710 715 720

Thr Phe Thr Val Gln Ala Ala Ala Glu Thr Leu Ser Glu Val Ala
725 730 735

ES 2 718 846 T3

5
 <210> 25
 <211> 704
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> M. mulatta_GCPII_iso2_XP_002799784.1
 <400> 25

```

Met  Ile  Ala  Gly  Ser  Ser  Tyr  Pro  Leu  Leu  Leu  Ala  Ala  Tyr  Ala  Cys
 1          5          10          15

Thr  Gly  Cys  Leu  Ala  Glu  Arg  Leu  Gly  Trp  Phe  Ile  Lys  Ser  Ser  Ser
          20          25          30

Glu  Ala  Thr  Asn  Ile  Thr  Pro  Lys  His  Asn  Met  Lys  Ala  Phe  Leu  Asp
          35          40          45

Glu  Leu  Lys  Ala  Glu  Asn  Ile  Lys  Lys  Phe  Leu  His  Asn  Phe  Thr  Gln
 50          55          60

Ile  Pro  His  Leu  Ala  Gly  Thr  Glu  Gln  Asn  Phe  Gln  Leu  Ala  Lys  Gln
 65          70          75          80

Ile  Gln  Ser  Gln  Trp  Lys  Glu  Phe  Gly  Leu  Asp  Ser  Val  Glu  Leu  Thr
          85          90          95

His  Tyr  Asp  Val  Leu  Leu  Ser  Tyr  Pro  Asn  Lys  Thr  His  Pro  Asn  Tyr
          100          105          110

Ile  Ser  Ile  Ile  Asn  Glu  Asp  Gly  Asn  Glu  Ile  Phe  Asn  Thr  Ser  Leu
          115          120          125

Phe  Glu  Pro  Pro  Pro  Ala  Gly  Tyr  Glu  Asn  Val  Ser  Asp  Ile  Val  Pro
 130          135          140

Pro  Phe  Ser  Ala  Phe  Ser  Pro  Gln  Gly  Met  Pro  Glu  Gly  Asp  Leu  Val
 145          150          155          160

Tyr  Val  Asn  Tyr  Ala  Arg  Thr  Glu  Asp  Phe  Phe  Lys  Leu  Glu  Arg  Asp
          165          170          175

Met  Lys  Ile  Asn  Cys  Ser  Gly  Lys  Ile  Val  Ile  Ala  Arg  Tyr  Gly  Lys
          180          185          190

Val  Phe  Arg  Gly  Asn  Lys  Val  Lys  Asn  Ala  Gln  Leu  Ala  Gly  Ala  Thr
          195          200          205

Gly  Val  Ile  Leu  Tyr  Ser  Asp  Pro  Ala  Asp  Tyr  Phe  Ala  Pro  Gly  Val
 210          215          220
    
```

ES 2 718 846 T3

Lys Ser Tyr Pro Asp Gly Trp Asn Leu Pro Gly Gly Gly Val Gln Arg
 225 230 235 240

Gly Asn Ile Leu Asn Leu Asn Gly Ala Gly Asp Pro Leu Thr Pro Gly
 245 250 255

Tyr Pro Ala Asn Glu Tyr Ala Tyr Arg Arg Gly Met Ala Glu Ala Val
 260 265 270

Gly Leu Pro Ser Ile Pro Val His Pro Ile Gly Tyr Tyr Asp Ala Gln
 275 280 285

Lys Leu Leu Glu Lys Met Gly Gly Ser Ala Ser Pro Asp Ser Ser Trp
 290 295 300

Arg Gly Ser Leu Lys Val Pro Tyr Asn Val Gly Pro Gly Phe Thr Gly
 305 310 315 320

Asn Phe Ser Thr Gln Lys Val Lys Met His Ile His Ser Thr Ser Glu
 325 330 335

Val Thr Arg Ile Tyr Asn Val Ile Gly Thr Leu Arg Gly Ala Val Glu
 340 345 350

Pro Asp Arg Tyr Val Ile Leu Gly Gly His Arg Asp Ser Trp Val Phe
 355 360 365

Gly Gly Ile Asp Pro Gln Ser Gly Ala Ala Val Val His Glu Ile Val
 370 375 380

Arg Ser Phe Gly Thr Leu Lys Lys Glu Gly Trp Arg Pro Arg Arg Thr
 385 390 395 400

Ile Leu Phe Ala Ser Trp Asp Ala Glu Glu Phe Gly Leu Leu Gly Ser
 405 410 415

Thr Glu Trp Ala Glu Glu Asn Ser Arg Leu Leu Gln Glu Arg Gly Val
 420 425 430

Ala Tyr Ile Asn Ala Asp Ser Ser Ile Glu Gly Asn Tyr Thr Leu Arg
 435 440 445

Val Asp Cys Thr Pro Leu Met Tyr Ser Leu Val Tyr Asn Leu Thr Lys
 450 455 460

Glu Leu Glu Ser Pro Asp Glu Gly Phe Glu Gly Lys Ser Leu Tyr Glu

ES 2 718 846 T3

<210> 26
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 5 <220>
 <223> NP036581.1_Human_STEAP1
 <400> 26
 Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Leu Trp Lys Met
 1 5 10 15

 Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
 20 25 30

 Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
 35 40 45

 Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
 50 55 60

 Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
 65 70 75 80

 Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
 85 90 95

 Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
 100 105 110

 Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
 115 120 125

 Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
 130 135 140

 Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
 145 150 155 160

 Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
 165 170 175

 Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
 180 185 190

 Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
 195 200 205

 Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
 210 215 220

 Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser

ES 2 718 846 T3

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
245 250 255

Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Gly Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Ile Val Val Leu Ile Phe
290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Thr Glu Ile Cys
325 330 335

Ser Gln Leu

ES 2 718 846 T3

<210> 28
 <211> 339
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial

5

<220>
 <223> XP001103605.1_M.mulatta_STEAP1_iso3
 <400> 28

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Glu Glu Glu Leu Trp Lys Met
 1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Glu Asp Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
 20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu His Gln
 35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Thr
 50 55 60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Ile
 65 70 75 80

Ile Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
 85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
 100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
 115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Leu His Asn Gly
 130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
 145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Phe Phe Phe Ala Val Leu His Ala
 165 170 175

Ile Tyr Ser Leu Ser Tyr Pro Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
 180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
 195 200 205

ES 2 718 846 T3

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
 210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
 225 230 235 240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Ser Lys
 245 250 255

Leu Gly Ile Val Ser Leu Leu Leu Ala Thr Ile His Ala Leu Ile Phe
 260 265 270

Ala Trp Asn Lys Trp Ile Asp Ile Lys Gln Phe Val Trp Tyr Thr Pro
 275 280 285

Pro Thr Phe Met Ile Ala Val Phe Leu Pro Val Val Val Leu Ile Phe
 290 295 300

Lys Ser Ile Leu Phe Leu Pro Cys Leu Arg Lys Lys Ile Leu Lys Ile
 305 310 315 320

Arg His Gly Trp Glu Asp Val Thr Lys Ile Asn Lys Met Glu Ile Ser
 325 330 335

Ser Gln Leu

<210> 29

<211> 259

5 <212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<223> EAW93751.1_Human_STEAP1_CRAb

<400> 29

10

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Ile Trp Lys Met
 1 5 10 15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
 20 25 30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu Gln Gln
 35 40 45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Ala
 50 55 60

ES 2 718 846 T3

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Val
65 70 75 80

Met Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
85 90 95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
100 105 110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
115 120 125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Val His Asn Gly
130 135 140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145 150 155 160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Leu Phe Phe Ala Val Leu His Ala
165 170 175

Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
180 185 190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
195 200 205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210 215 220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225 230 235 240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Arg Leu
245 250 255

Leu Gln Glu

- <210> 30
- <211> 258
- <212> PRT
- <213> Secuencia artificial
- <220>

5

ES 2 718 846 T3

<223> EAW93749.1_Human_STEAP1_CRAA

<400> 30

```

Met Glu Ser Arg Lys Asp Ile Thr Asn Gln Glu Glu Ile Trp Lys Met
1          5          10          15

Lys Pro Arg Arg Asn Leu Glu Asp Asn Asp Tyr Leu His Lys Asp Thr
          20          25          30

Gly Glu Thr Ser Met Leu Lys Arg Pro Val Leu Leu His Leu Gln Gln
          35          40          45

Thr Ala His Ala Asp Glu Phe Asp Cys Pro Ser Glu Leu Gln His Ala
50          55          60

Gln Glu Leu Phe Pro Gln Trp His Leu Pro Ile Lys Ile Ala Ala Val
65          70          75          80

Met Ala Ser Leu Thr Phe Leu Tyr Thr Leu Leu Arg Glu Val Ile His
          85          90          95

Pro Leu Ala Thr Ser His Gln Gln Tyr Phe Tyr Lys Ile Pro Ile Leu
          100          105          110

Val Ile Asn Lys Val Leu Pro Met Val Ser Ile Thr Leu Leu Ala Leu
          115          120          125

Val Tyr Leu Pro Gly Val Ile Ala Ala Ile Val Gln Val His Asn Gly
130          135          140

Thr Lys Tyr Lys Lys Phe Pro His Trp Leu Asp Lys Trp Met Leu Thr
145          150          155          160

Arg Lys Gln Phe Gly Leu Leu Ser Leu Phe Phe Ala Val Leu His Ala
          165          170          175

Ile Tyr Thr Leu Ser Tyr Ala Met Arg Arg Ser Tyr Arg Tyr Lys Leu
          180          185          190

Leu Asn Trp Ala Tyr Gln Gln Val Gln Gln Asn Lys Glu Asp Ala Trp
          195          200          205

Ile Glu His Asp Val Trp Arg Met Glu Ile Tyr Val Ser Leu Gly Ile
210          215          220

Val Gly Leu Ala Ile Leu Ala Leu Leu Ala Val Thr Ser Ile Pro Ser
225          230          235          240

Val Ser Asp Ser Leu Thr Trp Arg Glu Phe His Tyr Ile Gln Val Asn
          245          250          255

Asn Ile

```

ES 2 718 846 T3

<210> 31
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> NP_005663.2_Human_PSCA
 <400> 31

5

Met Ala Gly Leu Ala Leu Gln Pro Gly Thr Ala Leu Leu Cys Tyr Ser
 1 5 10 15
 Cys Lys Ala Gln Val Ser Asn Glu Asp Cys Leu Gln Val Glu Asn Cys
 20 25 30
 Thr Gln Leu Gly Glu Gln Cys Trp Thr Ala Arg Ile Arg Ala Val Gly
 35 40 45
 Leu Leu Thr Val Ile Ser Lys Gly Cys Ser Leu Asn Cys Val Asp Asp
 50 55 60
 Ser Gln Asp Tyr Tyr Val Gly Lys Lys Asn Ile Thr Cys Cys Asp Thr
 65 70 75 80
 Asp Leu Cys Asn Ala Ser Gly Ala His Ala Leu Gln Pro Ala Ala Ala
 85 90 95
 Ile Leu Ala Leu Leu Pro Ala Leu Gly Leu Leu Leu Trp Gly Pro Gly
 100 105 110

Gln Leu

10

<210> 31
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia artificial
 <220>
 <223> Secuencia de aminoácidos de la etiqueta HA
 <400> 31

15

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala
 1 5

20

REIVINDICACIONES

1. Una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia codificante que codifica una o más proteínas seleccionadas del grupo que consiste en:
- 5
- a) Id. de Sec. nº: 6, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. Nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6 estén conservados; y
- 10
- b) Id. de Sec. nº: 8, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. Nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. Nº: 8 estén conservados.
- 15
2. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 1, que comprende una o más secuencias seleccionadas del grupo que consiste en:
- 20
- a) nucleótidos 1-2250 de Id. de Sec. nº: 5, o una secuencia codificante que es homóloga en un 98% a los nucleótidos 1-2250 de Id. de Sec. nº: 5; y
- 25
- b) nucleótidos 1-2301 de Id. de Sec. nº: 7, o una secuencia codificante que es homóloga en un 98% a los nucleótidos 1-2301 de Id. de Sec. nº: 7.
3. La molécula de ácido nucleico de la reivindicación 2, que comprende una o más secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en: al menos uno seleccionado de cualquiera de los elementos a) o b), y al menos uno seleccionado de c) Id. de Sec. nº: 1, o una secuencia codificante que es homóloga en un 98% a Id. de Sec. nº: 1; o d) Id. de Sec. nº: 3, o una secuencia codificante que es homóloga en un 98% a Id. de Sec. nº: 3.
- 30
4. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 3, que comprende una o más secuencias de nucleótidos seleccionadas del grupo que consiste en: los nucleótidos 1-2250 de Id. de Sec. nº: 5; y los nucleótidos 1-2301 de Id. de Sec. nº: 7.
- 35
5. El ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que codifica una proteína seleccionada del grupo que consiste en: Id. de Sec. nº: 6; e Id. de Sec. nº: 8.
- 40
6. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la molécula de ácido nucleico es un plásmido.
7. La molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la molécula de ácido nucleico es un vector de expresión y las secuencias que codifican dicha proteína adicional están unidas operativamente a elementos reguladores.
- 45
8. Una molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una proteína de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 para uso en el tratamiento del cáncer de próstata.
- 50
9. Una composición inmunológica que comprende la molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
10. Una proteína seleccionada del grupo que consiste en:
- 55
- a) Id. de Sec. nº: 6; una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. Nº: 6 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 6 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 735 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 6, siempre que los aminoácidos 14, 15, 32, 47, 58, 79, 111, 157, 223, 320, 350, 475, 499, 569, 613, 624, 653, 660, 663, 733 y 734 de Id. de Sec. nº: 6 estén conservados; y
- 60
- b) Id. de Sec. nº: 8, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. Nº: 8 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 8 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 752 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 8, siempre que los aminoácidos 21, 31, 32, 49, 64, 75, 96, 128, 174, 240, 337, 367, 492, 516, 565, 586, 630, 641, 670, 677, 680, 750 y 751 de Id. de Sec. Nº: 8 estén conservados.
- 65

11. La proteína de la reivindicación 10 que comprende al menos uno seleccionado de cualquiera de los elementos a) o b), y al menos uno seleccionado de cualquiera de

5 c) Id. de Sec. nº: 2, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 de Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 2 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 256 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº: 2, siempre que los aminoácidos 69, 78, 80, 82, 102, 110, 137, 139, 165, 189, 203, 220, 232 y 248 de Id. de Sec. nº: 2 estén conservados, o

10 d) Id. de Sec. nº: 4, una proteína que es homóloga en un 98% al Id. de Sec. nº: 4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 o 275 de Id. de Sec. nº: 4 estén conservados, o un fragmento inmunogénico de Id. de Sec. nº: 4 que comprende los aminoácidos que corresponden al menos a 274 residuos de aminoácidos de Id. de Sec. nº:4, siempre que los aminoácidos 21, 86, 127, 129, 154, 156, 182, 195, 206, 218, 220, 237, 249, 255, 265, 271 or 275 Id. de Sec. nº:4 estén conservados.

15 12. La proteína de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11 que comprende al menos una secuencia de aminoácidos seleccionado del grupo que consiste en: Id. de Sec. nº:6; e Id. de Sec. nº:8.

20 13. Una vacuna que comprende una molécula de ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

Figura 1

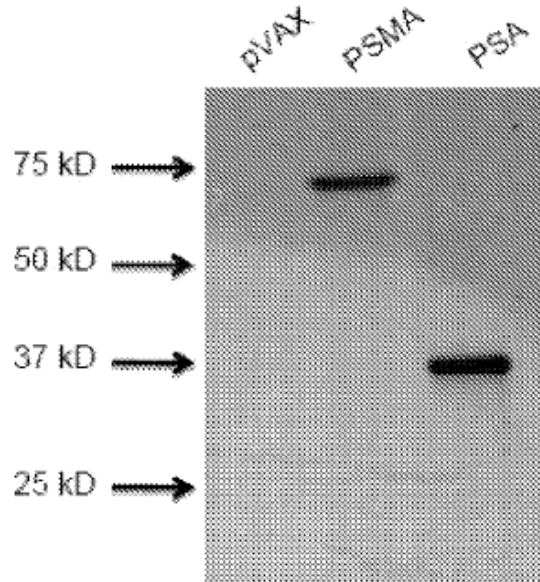


Figura 2A

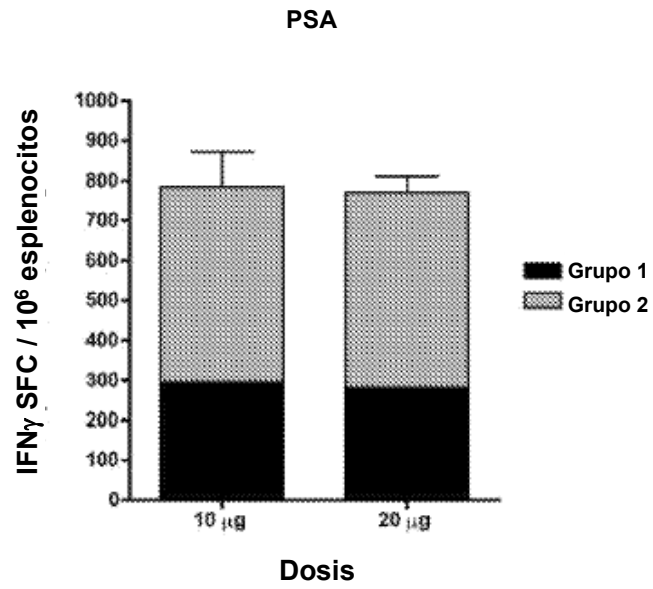
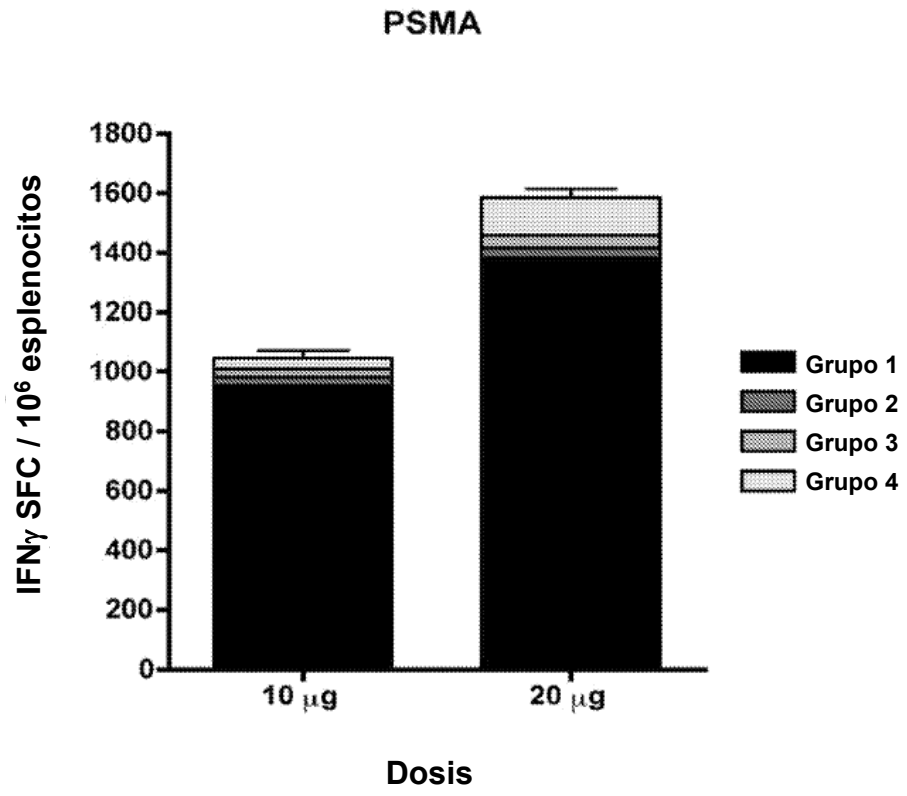


Figura 2B



Figuras 5A y 5B Seroconversión de IgG específica de PSA

Fig 5A

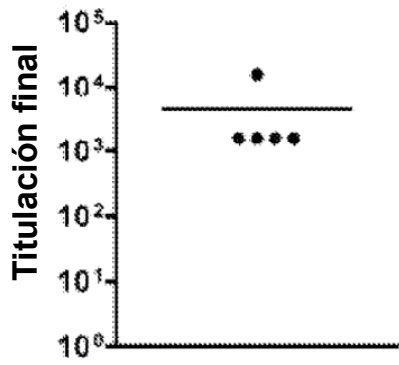


Fig 5B

